(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202090353 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.07

(22) Дата подачи заявки
2018.07.23

(51) Int. Cl. ***C07D 213/71*** (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07C 381/10 (2006.01)
C07D 263/46 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
C07D 207/04 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 207/10 (2006.01)
C07D 277/36 (2006.01)
C07D 307/64 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ NLRP

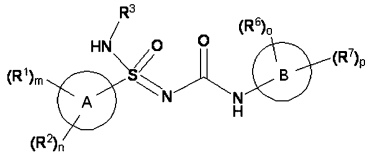
(31) **62/536,271; 62/573,894**
(32) **2017.07.24; 2017.10.18**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/043338**
(87) **WO 2019/023147 2019.01.31**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС ИНФЛАММАСОМ РИСЕРЧ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Глик Гари, Рауш Уилльям Р., Венкатраман Шанкар, Шэнь Дун-Мин, Гхош Шомир, Катц Джейсон, Зайдель Ханс Мартин, Франки Луиджи, Винклер Дэвид Гюнтер, Опипари, мл., Энтони Уилльям (US)

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

(57) В одном аспекте представлены соединения формулы AA



формула AA,

или их фармацевтически приемлемая соль, где переменные, показанные в формуле AA, могут быть такими, как определено в любом месте в данном документе. Соединения формулы AA оказывают модулирующее действие в отношении NLRP3 и могут быть использованы для лечения метаболических нарушений (таких как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра), заболеваний центральной нервной системы (таких как болезнь Альцгеймера, и рассеянный склероз, и амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Паркинсона), заболевания легкого (такого как астма, и COPD, и идиопатический легочный фиброз), заболевания печени (такого как синдром NASH, вирусный гепатит и цирроз), заболевания поджелудочной железы (такого как острый и хронический панкреатит), заболевания почки (такого как острое и хроническое повреждение почки), заболевания кишечника (такого как болезнь Крона и язвенный колит), заболевания кожи, (такого как псориаз), заболевания опорно-двигательного аппарата (такого как склеродермия), нарушений со стороны сосудов (такого как гигантоклеточный артериит), нарушений со стороны костной ткани (таких как нарушения, представляющие собой остеоартрит, остеопороз и остеопетроз), заболевания глаза (такого как глаукома и макулярная дегенерация), заболеваний, обусловленных вирусной инфекцией (таких как HIV и СПИД), аутоиммунного заболевания (такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит), болезни Аддисона, пернициозной анемии, рака и старения.

202090353 A1

202090353 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560532EA/022

СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ NLRP

ПРИТЯЗАНИЕ НА ПРИОРИТЕТ

Данная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/536271, поданной 24 июля 2017 г.; и предварительной заявки на патент США № 62/573894, поданной 18 октября 2017 г.; обе из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящем изобретении представлены химические соединения (например, соединение, которое оказывает модулирующее действие (например, антагонистическое действие) в отношении NLRP3, или фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или комбинированное лекарственное средство на основе этого соединения), которые применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором снижение или повышение активности NLRP3 (например, повышение, например, при состоянии, заболевании или нарушении, ассоциированном с передачей сигнала, опосредованной NLRP3) является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования состояния, заболевания или нарушения у субъекта (например, человека). В настоящем изобретении также представлены композиции, а также другие способы применения и получения вышеуказанного.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Инфламмасома на основе NLRP3 представляет собой компонент процесса воспаления, и ее аномальная активация является фактором патогенеза при наследственных заболеваниях, таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS). Наследственные CAPS, синдром Макла-Уэльса (MWS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) и младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID), являются примерами показаний, которые, как сообщалось, ассоциированы с мутациями с приобретением функции в NLRP3.

NLRP3 может образовывать комплекс, и было установлено его участие в патогенезе целого ряда сложных заболеваний, в том числе без ограничения метаболических нарушений, таких как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра, а также заболеваний центральной нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, и рассеянный склероз, и амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Паркинсона, заболевания легкого, такого как астма, и COPD, и идиопатический легочный фиброз, заболевания печени, такого как синдром NASH, вирусный гепатит и цирроз, заболевания поджелудочной железы, такого как острый и хронический панкреатит, заболевания почки, такого как острое и хроническое повреждение почки, заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и язвенный колит, заболевания кожи, такого как псориаз, заболевания

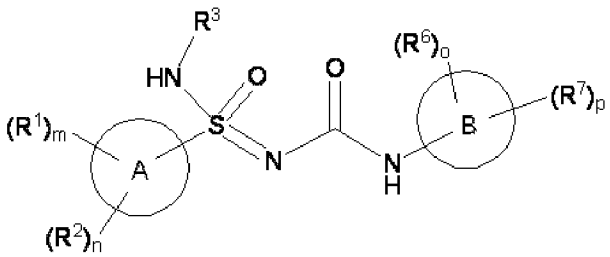
опорно-двигательного аппарата, такого как склеродермия, нарушений со стороны сосудов, такого как гигантоклеточный артериит, нарушений со стороны костной ткани, таких как нарушения, представляющие собой остеоартрит, остеопороз и остеопетроз, заболевания глаза, такого как глаукома и макулярная дегенерация, заболеваний, обусловленных вирусной инфекцией, таких как HIV и СПИД, аутоиммунного заболевания, такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, пернициозная анемия, рака и старения.

С учетом вышесказанного, было бы желательным предоставить соединения, которые оказывают модулирующее действие (например, антагонистическое действие) в отношении NLRP3.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем изобретении представлены химические соединения (например, соединение которое оказывает модулирующее действие (например, антагонистическое действие) в отношении NLRP3, или фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или комбинированное лекарственное средство на основе этого соединения), которые применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором наблюдается снижение или повышение активности NLRP3 (например, повышение, например, при состоянии, заболевании или нарушении, ассоциированном с передачей сигнала, опосредованной NLRP3).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные в формуле AA могут быть такими, как определено в любом месте в данном документе.

В настоящем изобретении также представлены композиции, а также другие способы применения и получения вышеуказанного.

"Антагонист" NLRP3 включает соединения, которые ингибируют способность NLRP3 индуцировать выработку IL-1β и/или IL-18 путем непосредственного связывания с NLRP3 или путем инактивирования, дестабилизирования, изменения распределения NLRP3 или иным образом.

В одном аспекте представлены фармацевтические композиции, которые содержат химическое соединение, описанное в данном документе (например, соединение, в общем или конкретно описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или содержащие вышеуказанное композиции), и одно или несколько

фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном аспекте представлены способы оказания модулирующего действия (например, агонистического действия, частичного агонистического действия, антагонистического действия) в отношении активности NLRP3, которые включают приведение в контакт NLRP3 с химическим соединением, описанным в данном документе (например, соединением, в общем или конкретно описанным в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью или содержащими вышеуказанное композициями). Способы включают способы in vitro, например, приведение в контакт образца, который содержит одну или несколько клеток, содержащих NLRP3, а также способы in vivo.

В дополнительном аспекте представлены способы лечения заболевания, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества химического соединения, описанного в данном документе (например, соединения, в общем или конкретно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или содержащих вышеуказанное композиций).

В дополнительном аспекте представлены способы лечения, которые включают введение субъекту химического соединения, описанного в данном документе (например, соединения, в общем или конкретно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или содержащих вышеуказанное композиций), где химическое соединение вводят в количестве, эффективном для лечения заболевания, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания, тем самым обеспечивая лечение заболевания.

Варианты осуществления могут включать один или несколько из следующих признаков.

Химическое соединение может вводиться в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами с одним или несколькими средствами, подходящими для лечения состояния, заболевания или нарушения.

Примеры показаний к применению, в отношении которых можно осуществлять лечение с помощью соединений, раскрытых в данном документе, включают без ограничения метаболические нарушения, такие как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра, а также заболевания центральной нервной системы, такие как болезнь Альцгеймера, и рассеянный склероз, и амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Паркинсона, заболевание легкого, такое как астма, и COPD, и идиопатический легочный фиброз, заболевание печени, такое как синдром NASH, вирусный гепатит и цирроз, заболевание поджелудочной железы, такое как острый и хронический панкреатит, заболевание почки, такое как острое и хроническое повреждение почки, заболевание кишечника, такое как болезнь Крона и язвенный колит, заболевание кожи, такое как псориаз, заболевание опорно-двигательного аппарата, такое как склеродермия, нарушения

со стороны сосудов, такое как гигантоклеточный артериит, нарушения со стороны костной ткани, такие как нарушения, представляющие собой остеоартрит, остеопороз и остеопетроз, заболевание глаза, такое как глаукома и макулярная дегенерация, заболевания, обусловленные вирусной инфекцией, такие как HIV и СПИД, аутоиммунное заболевание, такое как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, пернициозная анемия, рак и старение.

Способы могут дополнительно включать идентификацию субъекта.

Другие варианты осуществления включают таковые, описанные в подробном описании и/или в формуле изобретения.

Дополнительные определения

Для облегчения понимания изобретения, изложенного в данном документе, ниже определен целый ряд дополнительных терминов. В общем, номенклатура, используемая в данном документе, и лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в данном документе, являются хорошо известными и широко используемыми в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, в целом имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Каждый из патентов, заявок, опубликованных заявок и других публикаций, которые указаны во всем настоящем описании и в прилагаемых приложениях, включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин "NLRP3" включает без ограничения соответствующие нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды, олигонуклеотиды, смысловые и антисмысловые нити полинуклеотидов, комплементарные последовательности, пептиды, полипептиды, белки, молекулы, гомологичные и/или ортологичные NLRP3, изоформы, предшественники, мутанты, варианты, производные, сплайс-варианты, аллели, таковые от различных видов и их активные фрагменты.

Термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента, используемый в данном документе, означает отсутствие постоянного вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению.

"API" относится к активному фармацевтическому ингредиенту.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", используемые в данном документе, относятся к достаточному количеству химического соединения (например, соединения, демонстрирующего модулирующую активность в отношении NLRP3, или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата и/или сокристалла на его основе), которое при его введении будет обеспечивать некоторую степень ослабления одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает снижение и/или уменьшение выраженности признаков, симптомов или причин развития заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" в отношении путей применения в терапевтических целях представляет собой количество

композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, требуемое для обеспечения клинически значимого снижения уровня проявления симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в любом отдельном случае определяют с применением любой подходящей методики, такой как исследование с повышением дозы.

Термин "вспомогательное вещество" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или материал для инкапсулирования. В одном варианте осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для применения в контакте с тканью или органом людей и животных, не вызывая избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, сопоставимых с обоснованным соотношением польза/риск. *См.*, *например*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Филадельфия, Пенсильвания, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press и the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Бока-Ратон, Флорида, 2009.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" может относиться к фармацевтически приемлемым солям присоединения, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, в том числе неорганических и органических кислот. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления реакции соединения, описанного в данном документе, с кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т. п. Термин "фармацевтически приемлемая соль" может также относится к фармацевтически приемлемым солям присоединения, полученным путем осуществления реакции соединения, содержащего кислотную группу, с основанием с образованием соли, такой как аммониевая соль, соль щелочного металла, такая как соль натрия или соль калия, соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция или соль магния, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, и солей с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, и т. п., или с помощью других ранее определенных способов. В отношении фармакологически приемлемой соли отсутствует конкретное ограничение, при условии, что ее можно применять в лекарственных препаратах. Примеры соли, которую соединение, описанное в данном документе, образует с основанием, включают следующие: его соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий; его соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; его соли с основными аминокислотами,

такими как лизин и орнитин; и аммониевую соль. Соли могут представлять собой соли присоединения кислоты, конкретными примерами которых являются соли присоединения кислоты со следующим: минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислотными аминокислотами, такими как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения, описанного в данном документе, с другими химическими компонентами (совокупно называемыми в данном документе "вспомогательными веществами"), такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства и/или загустители. Фармацевтическая композиция обеспечивает облегчение введения соединения в организм. В уровне техники существует множество методик введения соединения, в том числе без ограничения ректальное, пероральное, внутривенное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, ингаляционное введение и местное применение.

Термин "субъект" относится к животному, в том числе без ограничения к примату (например, человеку), обезьяне, корове, свинье, овце, козе, лошади, собаке, коту, кролику, крысе или мыши. Термины "субъект" и "пациент" в данном документе используются взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

Подразумевается, что термины "лечить," "осуществление лечения" и "лечение" в контексте осуществления лечения заболевания или нарушения включают снижение выраженности или устранение нарушения, заболевания, или состояния, или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием; или замедление прогрессирования, распространения или ухудшения течения заболевания, нарушения, или состояния, или их одного или нескольких симптомов.

Термины "водород" и "H" в данном документе используются взаимозаменяемо.

Термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) или йоду (I).

Термин "алкил" относится к углеводородной цепи, которая может представлять собой прямую цепь или разветвленную цепь, насыщенную или ненасыщенную, содержащей указанное число атомов углерода. Например, $C_{1\text{-}10}$ означает, что группа может содержать от 1 до 10 (включительно) атомов углерода в своем составе. Неограничивающие примеры включают метил, этил, изопропил, *трет*-бутил, *н*-гексил.

Термин "галогеналкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменен(-ы) независимо выбранным галогеном.

Термин "алкокси" относится к радикалу, представляющему собой -O-алкил (например, $-OCH_3$).

Термин "карбоциклическое кольцо", используемый в данном документе, включает ароматическую или неароматическую циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, например от 3 до 8 атомов углерода, например от 3 до 7 атомов углерода, которая может быть необязательно замещенной. Примеры карбоциклических колец включают пятичленные, шестичленные и семичленные карбоциклические кольца.

Термин "гетероциклическое кольцо" относится к ароматической или неароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатома, если она является моноциклической, 1-6 гетероатомов, если она является бициклической, или 1-9 гетероатомов, если она является трициклической, при этом указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов, представляющих собой N, O или S, если она является моноциклической, бициклической или трициклической соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома каждого из колец могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклических колец включают пятичленные, шестичленные и семичленные гетероциклические кольца.

Термин "циклоалкил", используемый в данном документе, включает неароматический циклический, бициклический, конденсированный или спиро-углеводородный радикал, содержащий от 3 до 10 атомов углерода, например от 3 до 8 атомов углерода, например от 3 до 7 атомов углерода, при этом такая циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной. Примеры циклоалкилов включают пятичленные, шестичленные и семичленные кольца. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

Термин "гетероциклоалкил" относится к радикалу, представляющему собой неароматическое 5-8-членное моноциклическое, 8-12-членное бициклическое или 11-14-членное трициклическое кольцо, систему конденсированных колец или спирокольцевую систему, содержащему 1-3 гетероатома, если кольцо является моноциклическим, 1-6 гетероатомов, если кольцо является бициклическим, или 1-9 гетероатомов, если кольцо является трициклическим, при этом указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6, или 1-9 гетероатомов, представляющие собой N, O или S, если кольцо является моноциклическим, бициклическим или трициклическим соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома каждого из колец могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклоалкилов включают пятичленные, шестичленные и семичленные гетероциклические кольца. Примеры включают пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и т. п.

Под термином "арил" подразумевается радикал, представляющий собой ароматическое кольцо, содержащее от 6 до 10 атомов углерода в кольце. Примеры включают фенил и нафтил.

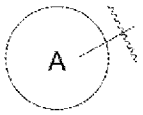
Под термином "гетероарил" подразумевается ароматическая кольцевая система,

содержащая от 5 до 14 атомов в составе ароматических колец, которая может представлять собой одно кольцо, два конденсированных кольца или три конденсированных кольца, при этом по меньшей мере один атом в составе ароматического кольца представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей без ограничения из O, S и N. Примеры включают фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и т. п. Примеры также включают карбазолил, хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, триазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил, птеридинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, бензоксазолил, бензотиазолил, 1H-бензимидазолил, имидазопиридинил, бензотиенил, бензофуранил, изобензофуран и т. п.

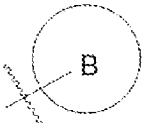
Термин "гидрокси" относится к группе OH.

Термин "амино" относится к группе NH_2.

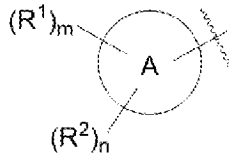
Термин "оксо" относится к O. В качестве примера, при замещении группы CH_2 с помощью оксо получают группу C=O.

Используемые в данном документе термины "кольцо A" или "A" используются взаимозаменяемо для обозначения 

в формуле AA, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией  , соединяет A с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$ формулы AA.

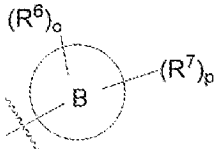
Используемые в данном документе термины "кольцо B" или "B" используются взаимозаменяемо для обозначения 

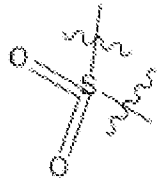
в формуле AA, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией  , соединяет B с группой NH(CO) формулы AA.

Используемый в данном документе термин "необязательно замещенное кольцо A" используется для обозначения 

в формуле AA, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией  , соединяет A с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$ формулы AA.

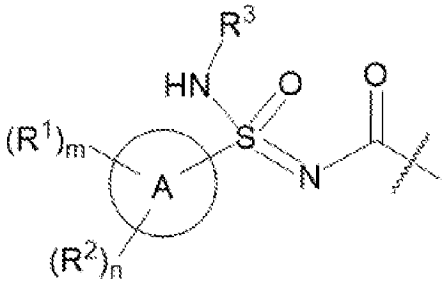
Используемый в данном документе термин "замещенное кольцо B" используется

для обозначения  в формуле AA, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией  , соединяет B с группой NH(CO) формулы AA.

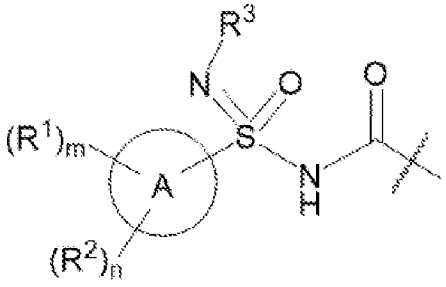
Используемая в данном документе формулировка "$S(O_2)$", отдельно или в качестве части большей формулировки, относится к группе  .

Кроме того, предполагается, что атомы, образующие соединения согласно настоящим вариантам осуществления, предусматривают включение всех изотопных форм таких атомов. Изотопы, используемые в данном документе, предусматривают такие атомы, которые имеют одно и то же атомное число, но различные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, и изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C.

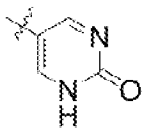
Объем раскрытых в данном документе соединений включает таутомерную форму соединений. Таким образом, в качестве примера, предполагается, что соединение, которое представлено в виде соединения, содержащего фрагмент



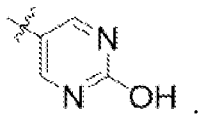
также предусматривает включение его таутомерной формы, содержащей фрагмент



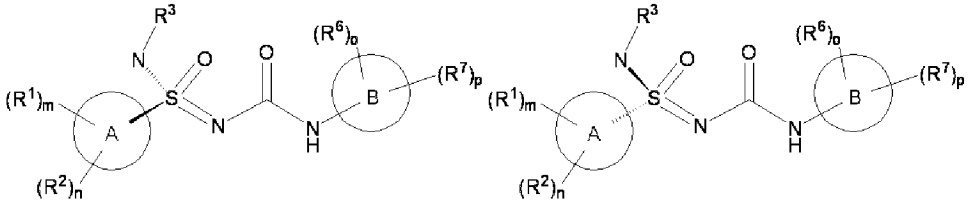
. Кроме того, в качестве примера, предполагается, что соединение, которое представлено в виде соединения, содержащего фрагмент



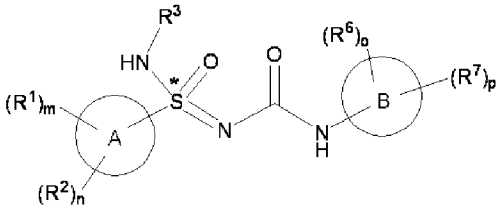
также предусматривает включение его таутомерной формы, содержащей фрагмент



Неограничивающие иллюстративные соединения формул, описанных в данном документе, содержат стереогенный атом серы и необязательно один или несколько стереогенных атомов углерода. В настоящем изобретении предусмотрены примеры смесей стереоизомеров (например, рацемическая смесь энантиомеров; смесь диастереомеров). В настоящем изобретении также описаны и проиллюстрированы способы выделения отдельных компонентов из указанных смесей стереоизомеров (например, разделение энантиомеров рацемической смеси). В случаях соединений, содержащих только стереогенный атом серы, разделяемые энантиомеры графически изображены с применением одного из двух следующих форматов: формул A/B (трехмерного представления с пунктирным и сплошным клином) и формулы C ("плоских структур со стереогенным атомом серы, помеченным с помощью *).



Формула A Формула B



Формула C

На схемах реакций, на которых показано разделение рацемической смеси, формулы A/B и C предназначены только для того, чтобы выразить, что составляющие энантиомеры были разделены с получением чистой формы, являющейся энантиомерно чистой (приблизительно 98% ее или больше). Схемы, на которых продукты разделения показаны с применением формата формулы A/B, не предназначены для раскрытия или обозначения какой-либо корреляции между абсолютной конфигурацией и порядком элюирования. Некоторые из соединений, показанных в таблицах ниже, графически представлены с применением формата формулы A/B. Однако, за исключением соединений **181a** и **181b**, изображенное стереохимическое представление, показанное для каждого из внесенных в таблицу соединений, графически изображенных в формате формулы A/B, приписано предварительно и основано, по аналогии, на абсолютном стереохимическом представлении, приписанном соединениям **181b** (см., например, фиг. 1 и 2).

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложены в прилагаемых графических материалах и описании ниже. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и

графических материалов, а также из формулы изобретения.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

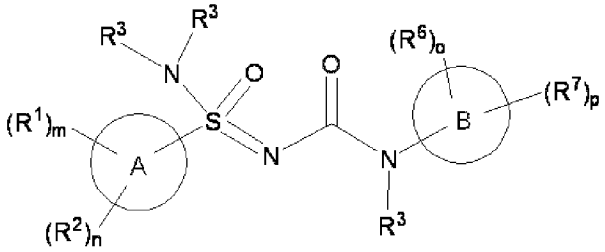
На фиг. 1 изображены шаростержневые представления двух кристаллографически независимых молекул соединения **181a** в асимметричной единице.

На фиг. 2 изображены шаростержневые представления двух кристаллографически независимых молекул соединения **181b** в асимметричной единице.

На фиг. 3 изображен план микропланшета, применяемого в анализе с hTHP-1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

где

m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3;

при этом

A представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{10}арил;

B представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{10}арил;

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NR^3(CO)$ формулы AA;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO-(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, $NHCOOC_1$-C_6алкила, NH-$(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-

C_6алкокси, $COOC_1$-C_6алкила, NR^8R^9, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил) и OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил или 5-10-членный гетероарил из R^1 или R^2, представляющих собой C_1-C_6алкил, из R^1 или R^2, представляющих собой C_1-C_6галогеналкил, из R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или из R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, оксо и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6алкил и C_1-C_6алкокси необязательно замещены с помощью гидрокси, галогена, оксо, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_{10}циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C_2-C_6алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, C_6-C_{10}арилокси и $S(O_2)C_1$-C_6алкила; и при этом C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси, которыми замещена R^6 или R^7, необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, атома галогена, C_6-C_{10}арила или NR^8R^9,

или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 4-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N, NR^{20} и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

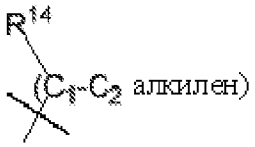
каждая из R^4 и R^5 независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил;

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил или C_2-C_6алкинил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкинила, CO_2R^{13}, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил, C_6-C_{10}арил или 5-10-членный гетероарил;

каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

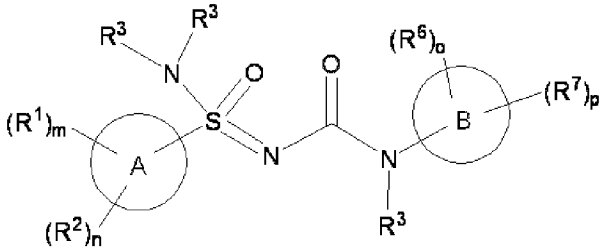
каждая R^3 независимо выбрана из водорода, циано, гидрокси, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила и 

, где C_1-C_2алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо; и

R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, где каждый C_1-C_6алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1, 2 или 3 R^6;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

где

m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3;

при этом

A представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{10}арил;

B представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{10}арил;

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NR^3(CO)$ формулы AA;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO-(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, $NHCOOC_1$-C_6алкила, NH-$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, $COOC_1$-C_6алкила, NR^8R^9, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил) и OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил,

дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил или 5-10-членный гетероарил из R^1 или R^2, представляющих собой C_1-C_6алкил, из R^1 или R^2, представляющих собой C_1-C_6галогеналкил, из R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или из R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, оксо и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6алкил и C_1-C_6алкокси необязательно замещены с помощью гидрокси, галогена, оксо, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_{10}циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C_2-C_6алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, C_6-C_{10}арилокси и $S(O_2)C_1$-C_6алкила; и при этом C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси, которыми замещена R^6 или R^7, необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, атома галогена, C_6-C_{10}арила или NR^8R^9, или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых

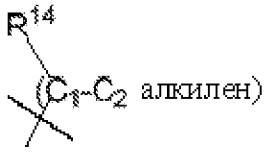
вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил;

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил или C_2-C_6алкинил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкинила, CO_2R^{13}, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил, C_6-C_{10}арил или 5-10-членный гетероарил;

каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

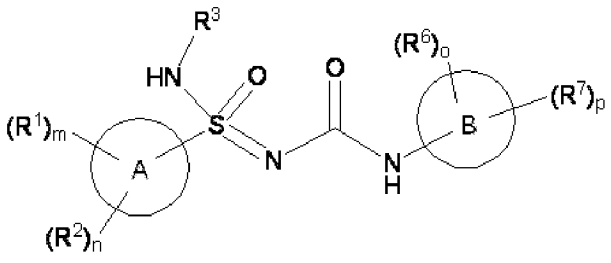
каждая R^3 независимо выбрана из водорода, циано, гидрокси, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила и 

, где C_1-C_2алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо; и

R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, где каждый C_1-C_6алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1, 2 или 3 R^6;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

где

m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3;

при этом

A представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{10}арил;

B представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{10}арил;

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NR^3(CO)$ формулы AA;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO-(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, $NHCOOC_1$-C_6алкила, $NH\text{-}(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил) и OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое

кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6алкил и C_1-C_6алкокси необязательно замещены с помощью гидрокси, галогена, оксо, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_{10}циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C_2-C_6алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, C_6-C_{10}арилокси и $S(O_2)C_1$-C_6алкила; и при этом C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси, которыми замещена R^6 или R^7, необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, атома галогена, C_6-C_{10}арила или NR^8R^9, или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенным галогеном;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

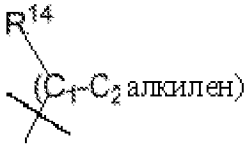
R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил;

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1-C_6алкила, $(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1-

C_6алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, C_1-C_6алкокси, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил, C_6-C_{10}арил или 5-10-членный гетероарил;

каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

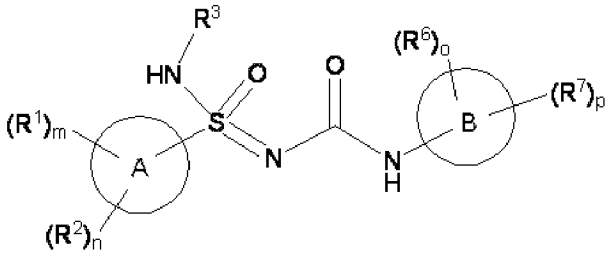
R^3 выбрана из водорода, циано, гидрокси, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила и 

, где C_1-C_2алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо; и

R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, где каждый C_1-C_6алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1, 2 или 3 R^6;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

где

m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3;

при этом

A представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил;

B представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил;

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в *орто*-положении относительно связи,

соединяющей кольцо B с группой $NR^3(CO)$ формулы AA;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, $NHCOOCC_1$-C_6алкила, $NH\text{-}(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6алкил и C_1-C_6алкокси необязательно замещены с помощью гидрокси, галогена, оксо, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного

гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_{10}циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2-C_6алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, C_6-C_{10}арилокси и $S(O_2)C_1$-C_6алкила; и при этом C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси, которыми замещена R^6 или R^7, необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6-C_{10}арила или NR^8R^9, или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил;

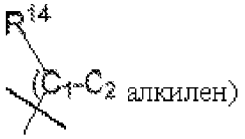
каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1-C_6алкила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, C_1-C_6алкокси, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил, C_6-C_{10}арил или 5-10-членный гетероарил;

каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

и

R^3 выбрана из водорода, циано, гидрокси, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкила и

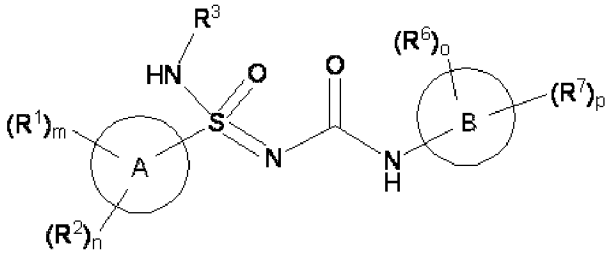


, где C_1-C_2алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо;

R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, где каждый C_1-C_6алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1 или 2 R^6;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

где

m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3,

при этом

A представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил;

B представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил;

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, $NHCOOCC_1$-C_6алкила, NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6алкил и C_1-C_6алкокси необязательно замещены с помощью гидрокси, галогена, оксо, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)$-C_1-C_6алкила, C_3-C_{10}циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2-C_6алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, C_6-C_{10}арилокси и $S(O_2)C_1$-C_6алкила; и при этом C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси, которыми замещена R^6 или R^7, необязательно замещены с

помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6-C_{10}арила или NR^8R^9, или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^4 и R^5 независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

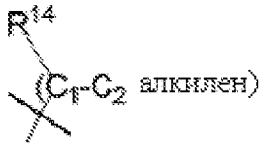
R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил;

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1-C_6алкила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, C_1-C_6алкокси, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил, C_6-C_{10}арил или 5-10-членный гетероарил;

каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

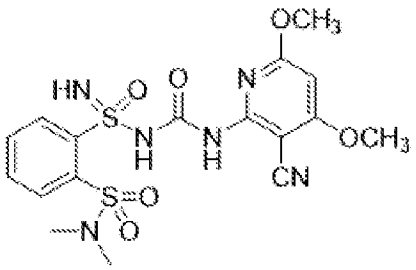
R^3 выбрана из водорода, циано, гидрокси, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкила и



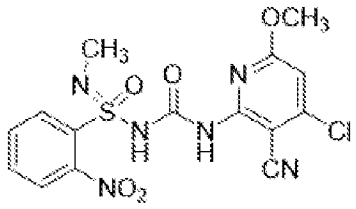
, где C_1-C_2алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо;

R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, где каждый C_1-C_6алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1 или 2 R^6;

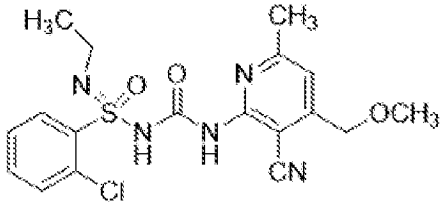
при условии, что соединение формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



,



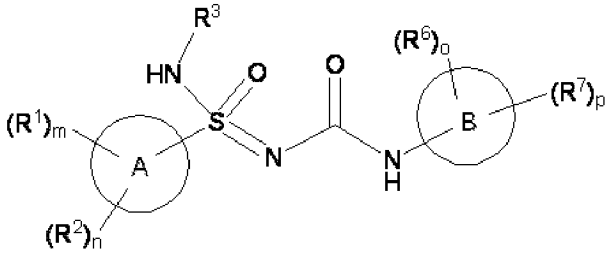
и



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

где

m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3,

при этом

A представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил;

B представляет собой 5-членный гетероарил, 7-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил;

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-

гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, $NHCOOCC_1$-C_6алкила, NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, =NR^{10}, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, =NR^{10}, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6алкил и C_1-C_6алкокси необязательно замещены с помощью гидрокси, галогена, оксо, NR^8R^9, =NR^{10}, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)$-C_1-C_6алкила, C_3-C_{10}циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2-C_6алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, =NR^{10}, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила,

$NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, C_6-C_{10}арилокси и $S(O_2)C_1$-C_6алкила; и при этом C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси, которыми замещена R^6 или R^7, необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6-C_{10}арила или NR^8R^9, или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^4 и R^5 независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

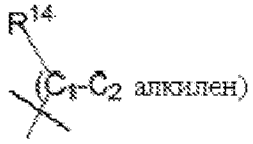
R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил;

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1-C_6алкила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, C_1-C_6алкокси, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил, C_6-C_{10}арил или 5-10-членный гетероарил;

каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

R^3 выбрана из водорода, циано, гидрокси, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкила и



, где C_1-C_2алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо; и

R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, где каждый C_1-C_6алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью

1 или 2 R^6;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления переменные, показанные в формулах в данном документе, являются следующими.

Переменные m и n

В некоторых вариантах осуществления m=0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления m=0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления m=1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления m=0 или 2.

В некоторых вариантах осуществления m=0.

В некоторых вариантах осуществления m=1.

В некоторых вариантах осуществления m=2.

В некоторых вариантах осуществления n=0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления n=0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления n=1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления n=0 или 2.

В некоторых вариантах осуществления n=0.

В некоторых вариантах осуществления n=1.

В некоторых вариантах осуществления n=2.

В некоторых вариантах осуществления m=0 и n=0.

В некоторых вариантах осуществления m=1 и n=0.

В некоторых вариантах осуществления m=1 и n=1.

Кольцо A и варианты замещения в кольце A

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-10-членный (например, 5-6-членный) моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил (например, C_6арил), такой как фенил.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-10-членный (например, 5-6-членный) моноциклический или бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий атом серы и необязательно один или несколько атомов азота.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой нафтил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фуранил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фуранил, необязательно замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиофенил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиазолил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, необязательно замещенный с помощью 2 R^1 или необязательно замещенный с помощью 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиазолил, необязательно замещенный с помощью 2 R^1 или необязательно замещенный с помощью 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиразолил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиразолил, необязательно замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиразолил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиридил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой индазолил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фенил, замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой нафтил, замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фуранил, замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиофенил,

замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиазолил, замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиразолил, замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиридил, замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой индазолил, необязательно замещенный с помощью 1 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фенил, замещенный с помощью 1 R^1 и замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фуранил, замещенный с помощью 1 R^1 и замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиофенил, замещенный с помощью 1 R^1 и замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, замещенный с помощью 1 R^1 и замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиазолил, замещенный с помощью 1 R^1 и замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиразолил, замещенный с помощью 1 R^1 и замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиридил, замещенный с помощью 1 R^1 и замещенный с помощью 1 R^2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фенил, m равно 0 или 1, и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фуранил, m равно 0 или 1, и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиофенил, m равно 0 или 1, и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, m равно 0 или 1, и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиазолил, m равно 0 или 1, и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиразолил, m равно 0 или 1, и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиридил, m равно 0 или 1, и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой индазолил, m равно 0 или 1, и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фенил, m равно 0, и n равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фуранил, m равно 0, и n равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиофенил, m равно 0, и n равно 0 или 1.

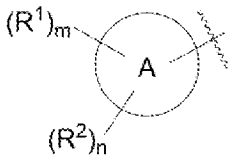
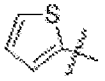
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, m равно 0, и n равно 0 или 1.

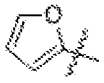
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиазолил, m равно 0, и n равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиразолил, m равно 0, и n равно 0 или 1.

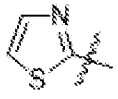
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиридил, m равно 0, и n равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой одно из колец, раскрытых в данном документе ниже, необязательно замещенное таким образом, как раскрыто в данном документе ниже, где в каждом случае связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией  , соединяет A с фрагментом $S(O)(NR^3R^3)=N$ формулы AA.

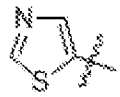
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A () представляет собой  .

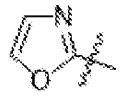
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

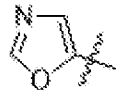
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

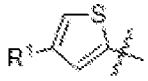
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

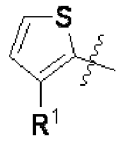
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

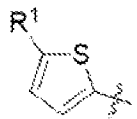
представляет собой  .

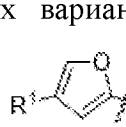
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

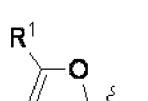
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

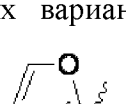
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

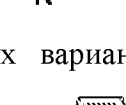
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

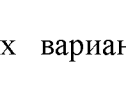
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

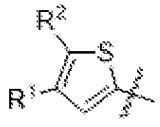
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

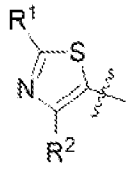
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

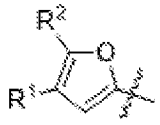
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

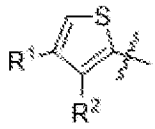
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

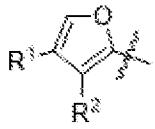
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

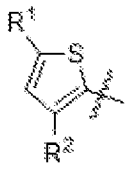
представляет собой  .

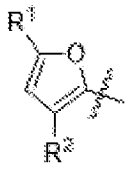
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

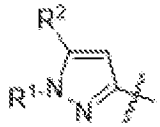
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

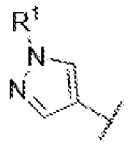
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

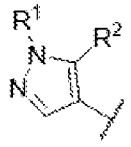
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

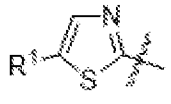
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

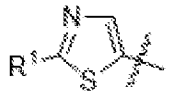
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

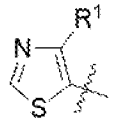
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

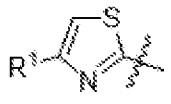
представляет собой  .

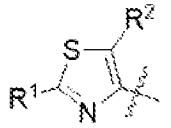
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

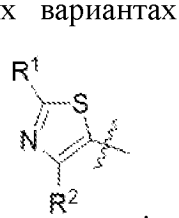
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

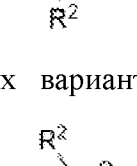
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

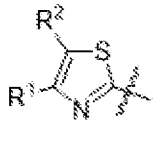
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

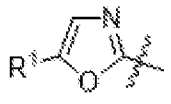
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

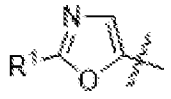
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

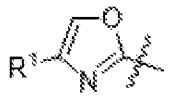
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

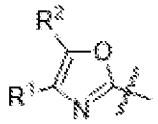
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

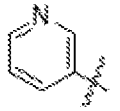
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

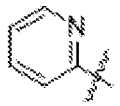
представляет собой  .

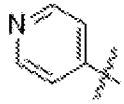
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

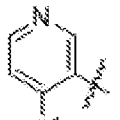
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

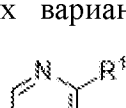
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

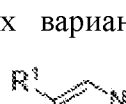
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

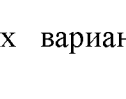
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

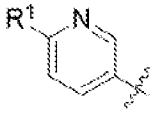
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

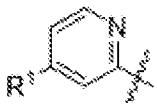
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

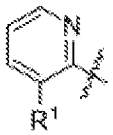
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

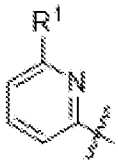
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

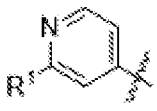
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

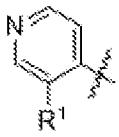
представляет собой  .

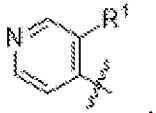
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

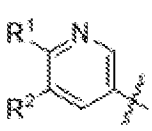
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

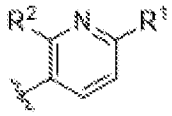
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

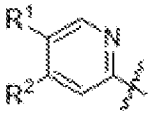
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

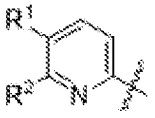
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

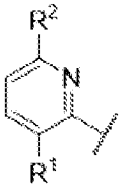
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

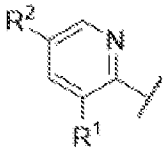
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой .

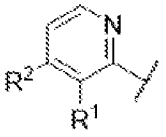
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

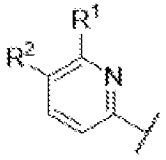
представляет собой  .

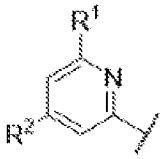
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

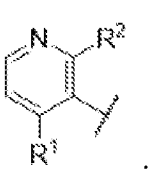
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

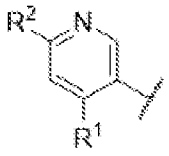
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

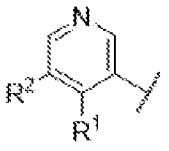
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

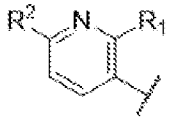
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

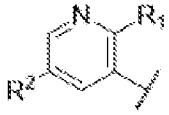
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой .

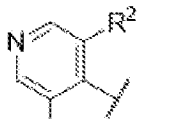
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

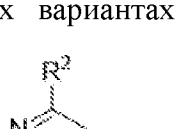
представляет собой  .

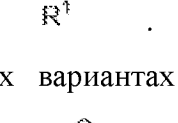
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

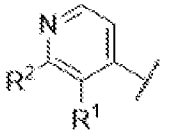
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

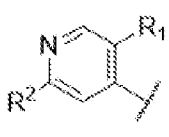
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

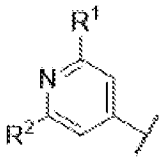
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

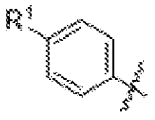
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

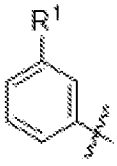
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

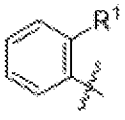
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

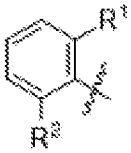
представляет собой  .

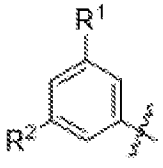
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

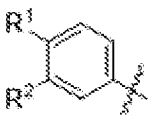
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

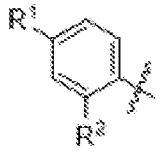
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

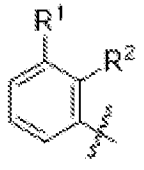
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

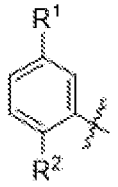
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

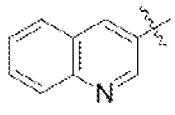
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

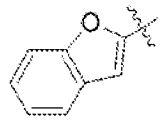
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

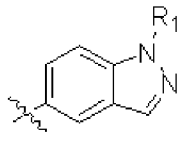
представляет собой  .

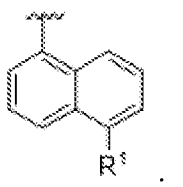
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A представляет собой  .

Группы R^1 и R^2

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$,

SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил) и OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил);

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_3-C_7циклоалкил, C_1-C_6галогеналкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-

гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкила$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси,

галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил),

C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где каждый из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила является незамещенным;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, $S(O)C_1$-C_6алкила, 5-10-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси и оксо.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=0; и

R^1 выбрана из C1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=0; и

R^1 выбран из C_1-C_6алкила, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $S(O)C_1$-C_6алкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси и оксо.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=1; и

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила,

$NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=1; и

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $S(O)C_1$-C_6алкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси и оксо.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=1; и

R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=1; и

R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6карбоциклическое кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=1; и

R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 карбоциклическое кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=1; и

R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо является незамещенным.

Конкретные варианты осуществления, где m=1 и n=0

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный с помощью гидрокси по атому углерода, непосредственно присоединенному к кольцу A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гидроксиметил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный с помощью двух или более гидроксигрупп.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный с помощью двух или более гидроксигрупп, где одна из двух или более гидроксигрупп связана с атомом углерода, непосредственно присоединенным к кольцу A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1,2-дигидроксипроп-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, замещенный с помощью гидрокси по атому углерода, непосредственно присоединенному к кольцу A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-

циклопентил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой морфолинил (например, 1-морфолинил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкилов.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-метилпирролидин-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, замещенный с помощью гидрокси по атому углерода, непосредственно присоединенному к кольцу А.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $COCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $COCH_2CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3-C_7 циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метоксиметил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный с помощью NR^8R^9 по атому углерода, непосредственно присоединенному к

кольцу A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (метиламино)метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (диметиламино)метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой аминометил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой N-метилацетамидометил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-(диметиламино)эт-1-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-(диметиламино)проп-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (2-метокси-эт-1-ил)(метил)аминометил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (метил)(ацетил)аминометил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (метил)(циклопропилметил)аминометил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (метил)(2,2-дифторэт-1-ил)аминометил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6галогеналкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью 3-7-членного гетероциклоалкила, где 3-7-членный гетероциклоалкил дополнительно необязательно замещен, как определено в другом месте данного документа.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пирролидинилметил (например, пирролидин-1-илметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный пирролидинилметил (например, 3,3-дифторпирролидин-1-илметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой азетидинилметил (например, азетидин-1-илметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный азетидинилметил (например, 3-метоксиазетидин-1-илметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой морфолинилметил (например, морфолин-4-илметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой NO_2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой COC_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO-C_6-C_{10}арил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO(5-10-членный-гетероарил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO_2C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CO_2C_3-C_8циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OCOC_1$-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OCOC_6$-C_{10}арил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OCO(5-10-членный-гетероарил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OCO(3-7-членный гетероциклоалкил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил (например, 4-пиридил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиразолил (например, 1-пиразолил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой NH_2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой NHC_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $N(C_1$-C_6алкил$)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой SF_5.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой SC_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O_2)N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O)C_1$-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 присоединен к атому углерода арильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 присоединен к атому углерода гетероарильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 присоединен к азоту гетероарильного кольца A.

Конкретные варианты осуществления, где m=1 и n=1

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-

пропил, и R^2 представляет собой пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SC_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких

гидрокси, и R^2 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (метиламино)метил, и R^2 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой аминометил, и R^2 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-

пропил, и R^1 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SC_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (метиламино)метил, и R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой аминометил, и R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метокси, и R^1 представляет собой (диметиламино)метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^1 и R^2 присоединена к атому углерода арильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^1 и R^2 присоединена к атому углерода гетероарильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 присоединена к атому углерода, и R^2 присоединена к атому азота гетероарильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления R^2 присоединена к атому углерода, и R^1 присоединена к атому азота гетероарильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6ароматическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются различными.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются различными, и R^2 содержит карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются различными, и R^2 содержит 1 или 2 (например, 1) атома азота.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются различными, и R^2 содержит 1 или 2 (например, 1) атома кислорода.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются различными, и R^2 содержит атом серы.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^1 являются различными, и R^2 содержит карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^1 являются различными, и R^2 содержит 1 или 2 (например, 1) атома азота.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^1 являются различными, и R^2 содержит 1 или 2 (например, 1) атома кислорода.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^1 являются различными, и R^2 содержит атом серы.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 являются одинаковыми.

В некоторых вариантах осуществления R^1 находится в *пара*- или *мета*-положении относительно R^2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 находится в *пара*- или *орто*-положении относительно R^2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 находится в *орто*- или *мета*-положении относительно R^2. В некоторых вариантах осуществления R^1 находится в *пара*-положении относительно R^2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 находится в *мета*-положении относительно R^2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 находится в *орто*-положении относительно R^2.

Переменные o и p

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления o=1.

В некоторых вариантах осуществления o=2.

В некоторых вариантах осуществления p=0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления p=0.

В некоторых вариантах осуществления p=1.

В некоторых вариантах осуществления p=2.

В некоторых вариантах осуществления o=1 и p=0.

В некоторых вариантах осуществления o=2 и p=0.

В некоторых вариантах осуществления o=1 и p=1.

В некоторых вариантах осуществления o=1 и p=2.

В некоторых вариантах осуществления o=2 и p=1.

В некоторых вариантах осуществления o=2 и p=2.

В некоторых вариантах осуществления o=2 и p=3.

Кольцо B и варианты замещения в кольце B

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, такой как фенил.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил или моноциклический C_6арил.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-10-членный

моноциклический или бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 7-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой фенил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1, 2 или 3 R^7.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой пиридил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1, 2 или 3 R^7.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой индазолил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1, 2 или 3 R^7.

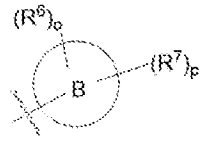
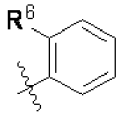
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой пиразолил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^7.

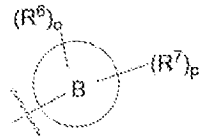
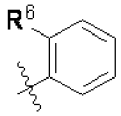
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой фенил, o равно 1 или 2, и p равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой фенил, o равно 1, и p равно 0, 1, 2 или 3.

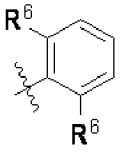
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой фенил, o равно 2, и p равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой одно из колец, раскрытых в данном документе ниже, замещенное, как раскрыто в данном документе ниже, где в каждом случае связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией  , соединяет B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B () представляет собой  .

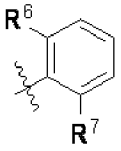
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B () представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



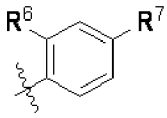
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



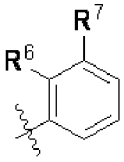
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



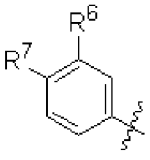
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



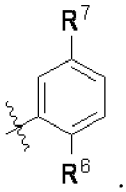
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



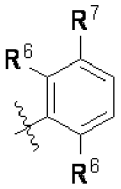
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



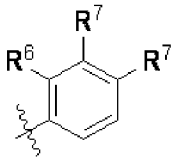
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



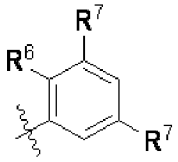
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



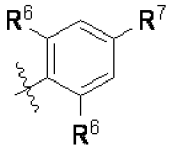
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



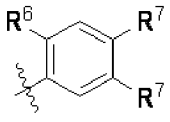
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



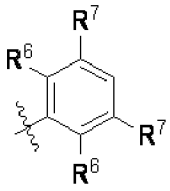
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



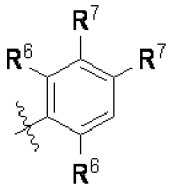
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



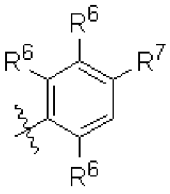
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



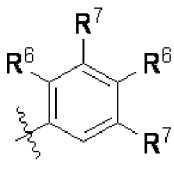
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



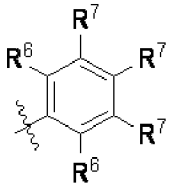
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



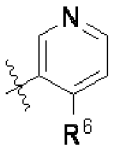
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



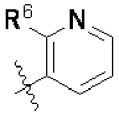
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



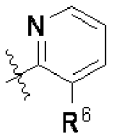
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



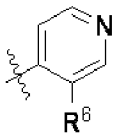
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



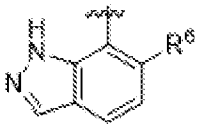
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



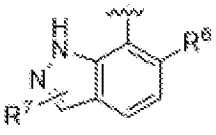
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



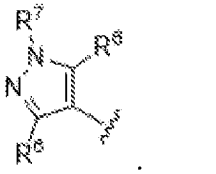
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



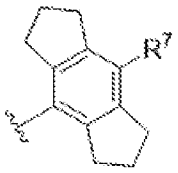
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



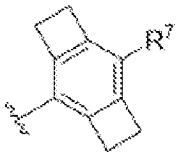
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



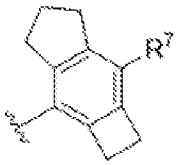
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



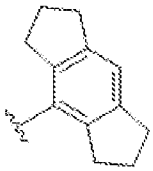
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



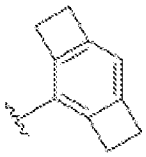
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



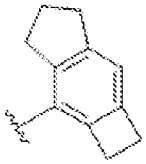
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



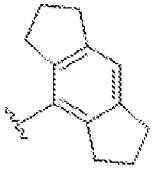
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



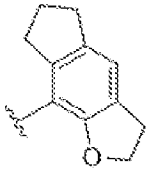
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



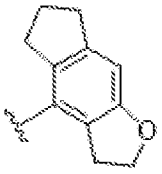
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



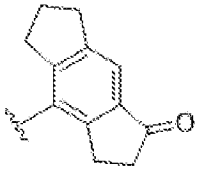
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



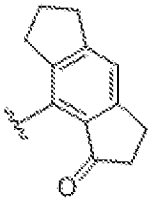
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



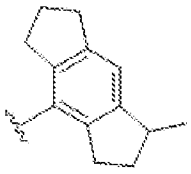
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



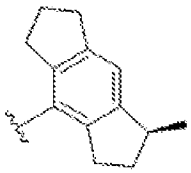
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



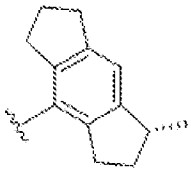
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



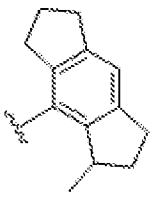
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



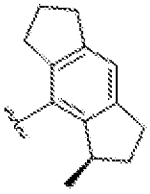
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



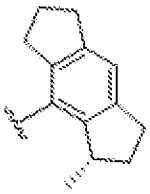
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



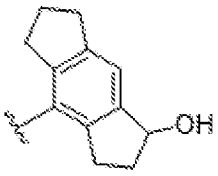
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



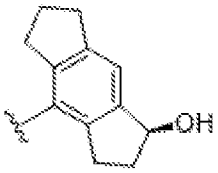
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



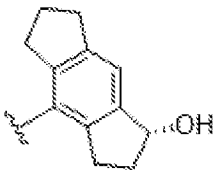
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



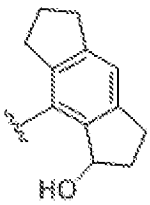
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



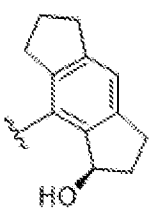
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



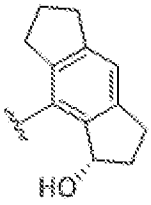
.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой

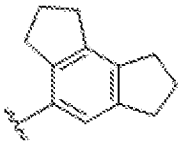


.

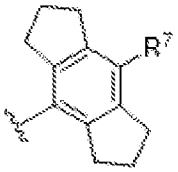
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



Группы R^6 и R^7

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_{10}циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2-C_6алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из

гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила,

C_6-C_{10}арилокси и $S(O_2)C_1$-C_6алкила; и при этом C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси, которыми замещена R^6 или R^7, необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6-C_{10}арила или NR^8R^9, или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)$-C_1-C_6алкила, C_3-C_{10}циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2-C_6алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из

гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила,

C_6-C_{10}арилокси и $S(O_2)C_1$-C_6алкила; и при этом C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси, которыми замещена R^6 или R^7, необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6-C_{10}арила или NR^8R^9, или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_3-C_7циклоалкил, C_1-C_6галогеналкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-

C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, галогена, CN, NO_2, OC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) являются незамещенными;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где каждый из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила является незамещенным;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси,

гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или R^6 и R^7, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси или оксо,

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, галогена, CN,

NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси или оксо,

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси или оксо,

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси или оксо,

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно

C_4алифатическое карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4алифатическое карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкилов.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкилов.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкилов.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкилов.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкилов.

В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкилов.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=0; и

R^6 выбран из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-

гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; и

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси или оксо,

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; и

каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила,

C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или R^6 и R^7, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно C_4-C_7карбоциклическое кольцо (например, C_4-C_6карбоциклическое кольцо) (например, алифатическое карбоциклическое кольцо) или по меньшей мере одно 5-7-членное (например, 5-6-членное) гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома,

независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси или оксо,

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

одна R^6 и одна R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

одна R^6 и одна R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6карбоциклическое кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

одна R^6 и одна R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами,

соединяющими их, образуют C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо является незамещенным.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где каждое карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_6карбоциклическое кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_5карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, при этом одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4карбоциклическое кольцо, и другая пара,

состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_5карбоциклическое кольцо, где каждое из C_4- и C_5карбоциклического кольца необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, при этом одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_5карбоциклическое кольцо, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S (например, 5-членное гетероциклическое кольцо, например, 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом), где каждое из карбоциклического и гетероциклического кольца необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо является незамещенным.

Конкретные варианты осуществления, где o=1; p=0

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный с помощью одного или нескольких атомов галогена.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединен к атому углерода

арильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединен к атому углерода гетероарильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединен к атому азота гетероарильного кольца B.

Конкретные варианты осуществления, где o=1 или 2; p=1, 2 или 3

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил; и по меньшей мере одна R^7 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=3; по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил; две R^7 представляют собой фтор; и одна R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; по меньшей мере одна R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой циклопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой циклопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой циклопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой циклопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой изопропил, и R^7 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и R^7 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой дифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой галоген, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил, необязательно замещенный с помощью гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой хлор, и R^7 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой галоген, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой хлор, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^6 представляет собой хлор, и R^7 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и по меньшей мере одна R^7 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=2; R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и по меньшей мере одна R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил,

замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; R^7 представляет собой изопропил; и по меньшей мере одна R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; R^7 представляет собой изопропил; и по меньшей мере одна R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; R^7 представляет собой изопропил; и по меньшей мере одна R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил; одна R^6 представляет собой фтор; и другая R^6 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; R^7 представляет собой этил; и по меньшей мере одна R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=2; одна R^7 представляет собой изопропил; другая R^7 представляет собой трифторметил; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; R^7 представляет собой изопропил; и по меньшей мере одна R^6 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой циклопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой циклопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой циклопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой циклопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^7 представляет собой изопропил, и R^6 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=1; R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой галоген, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^7 представляет собой хлор, и R^6 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет

собой галоген, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой хлор, и по меньшей мере одна R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=1; R^7 представляет собой хлор, и R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и по меньшей мере одна R^6 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=2; по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^6 и R^7 присоединена к атому углерода арильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^6 и R^7 присоединена к атому углерода гетероарильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединена к атому углерода, и R^7 присоединена к атому азота гетероарильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления R^7 присоединена к атому углерода, и R^6 присоединена к атому азота гетероарильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления одна R^6 и одна R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арил и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6ароматическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления одна R^6 и одна R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S,

где кольцо конденсировано с кольцом B по положениям 2 и 3 относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO).

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=2; и

одна пара состоит из одной R^6 и одной R^7, расположенных при смежных атомах; и указанная пара из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S,

при этом кольцо конденсировано с кольцом B по положениям 2 и 3 относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NR^3(CO).

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=2; и

одна пара состоит из одной R^6 и одной R^7, расположенных при смежных атомах; и указанная пара из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_8карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-

C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=2; и

одна пара состоит из одной R^6 и одной R^7, расположенных при смежных атомах; и указанная пара из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=2; и

одна пара состоит из одной R^6 и одной R^7, расположенных при смежных атомах; и указанная пара из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; и

одна пара состоит из одной R^6 и одной R^7, расположенных при смежных атомах; и указанная пара из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_8карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; и

одна пара состоит из одной R^6 и одной R^7, расположенных при смежных атомах; и указанная пара из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=1; p=2; и

одна пара состоит из одной R^6 и одной R^7, расположенных при смежных атомах; и указанная пара из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$; и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных

атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4алифатическое карбоциклическое кольцо; и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_6карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_6алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_6ароматическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами,

соединяющими их, образует 5-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 6-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует $C_{4\text{-}8}$карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$; и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, и другая пара,

состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$; и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S,

где одно из двух колец конденсировано с кольцом B по положениям 2 и 3 относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NR^3(CO)$, и другое из двух колец конденсировано с кольцом B по положениям 5 и 6 относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO).

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4-C_8карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S,

где одно из двух колец конденсировано с кольцом B по положениям 2 и 3 относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NR^3(CO)$, и другое из двух колец конденсировано с кольцом B по положениям 4 и 5 относительно связи, соединяющей

кольцо B с группой NH(CO).

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4алифатическое карбоциклическое кольцо, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах; и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой галоген (например, Cl или F).

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=3; и

две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой пиразолил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой 3-пиразолил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой 4-пиразолил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой

NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой 5-пиразолил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой тиазолил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой 4-тиазолил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой 5-тиазолил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фурил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой 2-фурил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой тиофенил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой 2-тиофенил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой циклоалкенил (например, циклопентенил, например, 1-циклопентенил) и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NR^3(CO)$ формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими C_1-C_6алкилами (например, метилом или пропилом, например, 2-пропилом), необязательно замещенными одним или несколькими гидроксилами, NR^8R^9 (например, диметиламино) или C_6-C_{10}арилами (например, фенилом, нафтилом или метилендиоксифенилом), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси (например, метокси), необязательно замещенных одним или несколькими гидроксилами, NR^8R^9

(например, диметиламино) или C_6-C_{10}арилами (например, фенилом, нафтилом или метилендиоксифенилом), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_6-C_{10}арилокси (например, фенокси), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких CN, и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, F, Cl), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA, и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими $COOC_1$-C_6алкилами (например, CO_2t-Bu), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими $S(O_2)C_1$-C_6алкилами (например, $S(O_2)$метилом), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими 3-7-членными гетероциклоалкилами (например, морфолинилом), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких $CONR^8R^9$ (например, незамещенного амидо), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими C_1-C_6алкилами (например, метилом или пропилом, например, 2-пропилом) и одним или несколькими атомами галогена (например, F, Cl), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA, и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^6 и R^7 присоединена к атому углерода арильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^6 и R^7 присоединена к атому

углерода гетероарильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединена к атому углерода, и R^7 присоединена к атому азота гетероарильного кольца B.

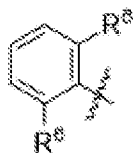
В некоторых вариантах осуществления R^7 присоединена к атому углерода, и R^6 присоединена к атому азота гетероарильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул в данном документе, каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо или C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1-C_6алкокси или C_1-C_6алкила; где C_1-C_6алкокси или C_1-C_6алкил дополнительно необязательно замещен одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо или C_1-C_6алкила, где C_1-C_6алкокси или C_1-C_6алкил дополнительно необязательно замещен одним - тремя из гидрокси, атома галогена или оксо; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; CO-C_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$-C_6алкила и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул в данном документе R^1 выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбрана из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метила; метокси; этокси; изопропила; 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; $COCH_3$; COPh; 2-метокси-2-пропила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

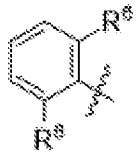
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



, и каждая R^6 независимо выбрана из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный

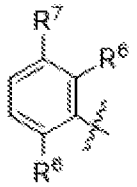
гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



, и каждая R^6 независимо выбрана из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил и C_3-C_7циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN или оксо.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



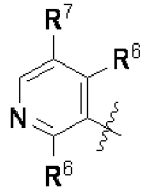
, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или R^6 и R^7, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



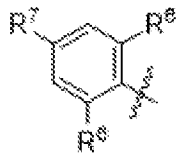
, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или R^6 и R^7, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой

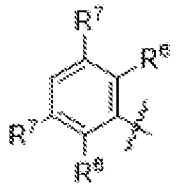


, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



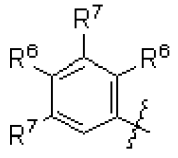
, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$,

SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

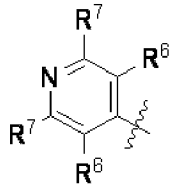
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой  , где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



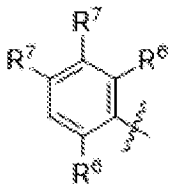
, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

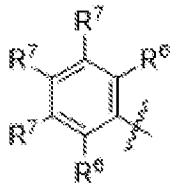
где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-

C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или R^6 и R^7, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо B представляет собой



, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

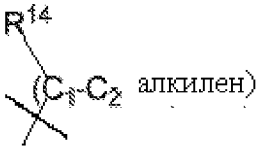
где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

Группа R^3

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбрана из водорода, C_1-C_6алкила и



, где C_1-C_2алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо.

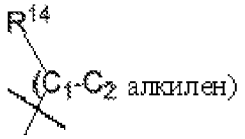
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 

, где C_1-C_2алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CH_2R^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-C(O)R^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CH_2CH_2R^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CHR^{14}CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CH_2C(O)R^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-C(O)CH_2R^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой CO_2C_1-C_6алкил.

Группа R^{14}

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода, C_1-C_6алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, где каждый C_1-C_6алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1 или 2 R^6.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода или C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, где каждый C_1-C_6алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1 или 2 R^6.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, необязательно независимо замещенный с помощью 1 или 2 R^6.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, необязательно независимо замещенный с помощью 1 или 2 R^6.

Фрагмент S(=O)(NHR^3)=N-

В некоторых вариантах осуществления атом серы в фрагменте S(=O)(NHR^3)=N- характеризуется стереохимической конфигурацией (S).

В некоторых вариантах осуществления атом серы в фрагменте S(=O)(NHR^3)=N- характеризуется стереохимической конфигурацией (R).

Группа R^{10}

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой этил.

Группы R^8 и R^9

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1-C_6алкила, $(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, C_1-C_6алкокси, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1-C_6алкила, $(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, C_1-C_6алкокси, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае

представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^8 в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^9 в каждом случае представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^8 в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^9 в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^8 в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^9 в каждом случае представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов кислорода в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов азота в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-членное кольцо.

Группа R^{13}

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой C_6-C_{10}арил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой 5-10-членный гетероарил.

Группы R^{11} и R^{12}

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^{11} в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^{12} в каждом случае представляет собой C_1-C_6алкил.

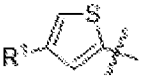
В некоторых вариантах осуществления каждая R^{11} в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^{12} в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^{11} в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^{12} в каждом случае представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае представляет собой этил.

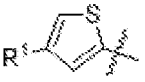
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА

замещенное кольцо А представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

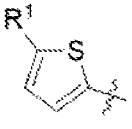
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА

замещенное кольцо А представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

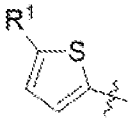
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА

замещенное кольцо А представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

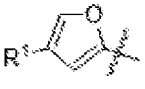
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

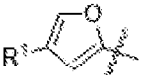
замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-

C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

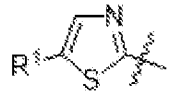
замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-

циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

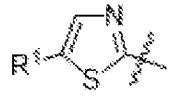
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

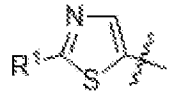
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или

нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-

C_6алкил)$_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

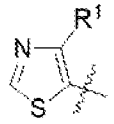
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

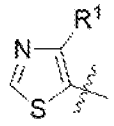
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; N(C_1-C_6алкил)$_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

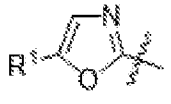
замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-

пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

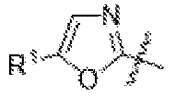
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

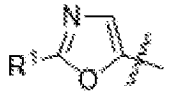
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного

или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

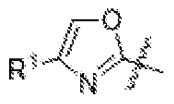
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

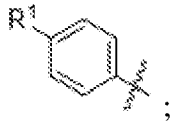
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

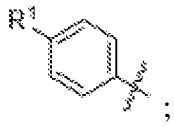
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

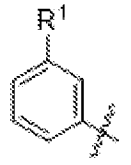
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

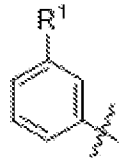
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

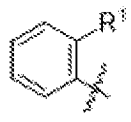
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

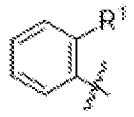
замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с

помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

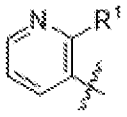
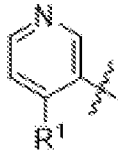
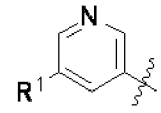
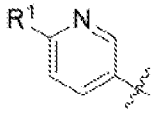
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

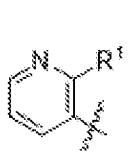
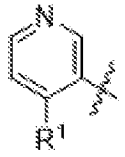
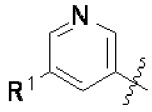
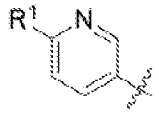
замещенное кольцо A представляет собой  ,  ,  или  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-

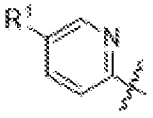
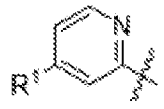
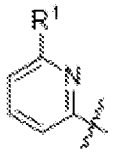
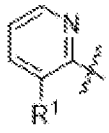
C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ,  ,  или  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

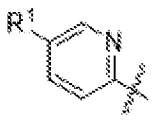
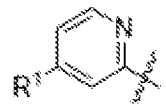
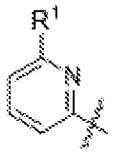
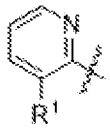
замещенное кольцо A представляет собой  ,  ,  или  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-

гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил)$_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

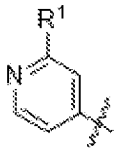
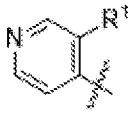
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ,  ,  или  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

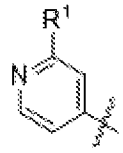
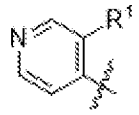
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  или  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO-5-10-членного гетероарила; CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил)$_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

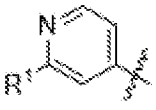
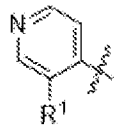
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо А представляет собой  или  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

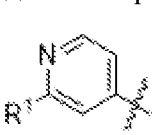
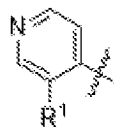
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА

замещенное кольцо А представляет собой  или  ;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА

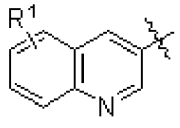
замещенное кольцо А представляет собой  или  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила;

пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

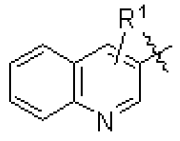
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой 

;

и R^1 выбрана из

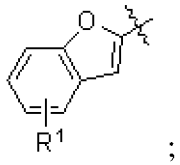
C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

замещенное кольцо A представляет собой 

;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; (диметиламино)метила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и $S(O_2)CH_3$.

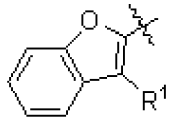
замещенное кольцо A представляет собой 

;

и R^1 выбрана из

C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидрокси; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких

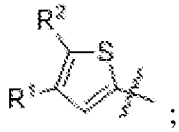
оксо; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_3-C_7циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; NO_2; COC_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; C_1-C_6алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 выбрана из

1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; (диметиламино)метила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный

с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

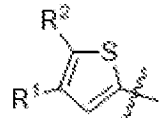
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

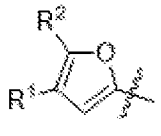
R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

или

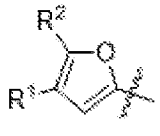
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

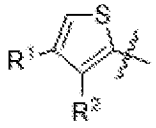
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного

или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

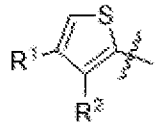
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного

или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

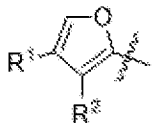
R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

`

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

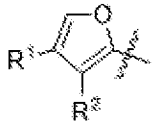
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

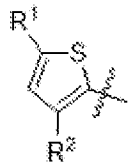
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

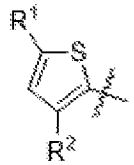
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой 

;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

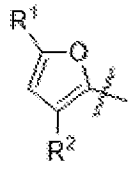
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

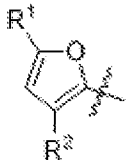
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

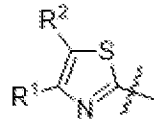
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного

или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

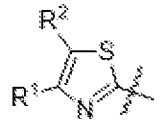
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой 

;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

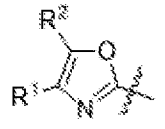
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного

или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

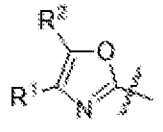
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

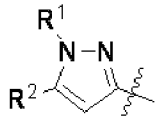
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

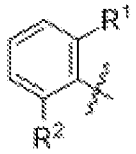
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

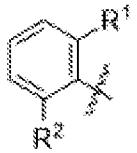
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

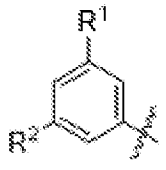
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

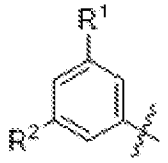
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

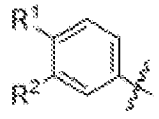
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный

с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

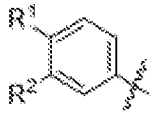
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

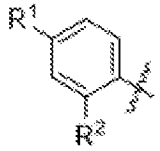
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

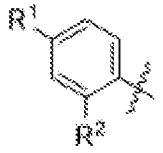
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-

гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

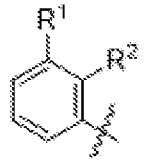
R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного

или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

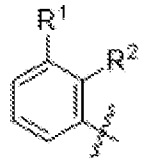
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного

или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного

или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

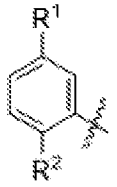
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой SF_5;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_6-C_{10}арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой SF_5.

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой галоген;

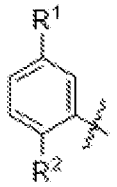
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1-C_6алкокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо A представляет собой  ;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фенил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиридил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой пиразолил;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой морфолинил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой фтор;

R^1 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^2 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой $COCH_3$, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой (диметиламино)метил, и R^2 представляет собой метил.

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил;

R^2 представляет собой гидроксиметил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фенил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиридил;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1-C_6алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопропил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;

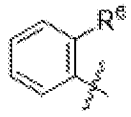
R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

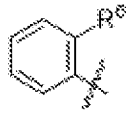
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_3-C_7циклоалкила, галогена и циано.

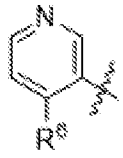
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

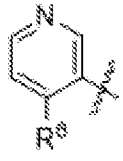
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_3-C_7циклоалкила, галогена и циано.

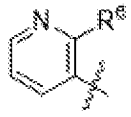
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

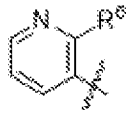
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_3-C_7циклоалкила, галогена и циано.

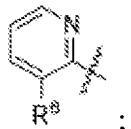
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

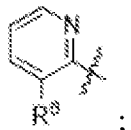
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_3-C_7циклоалкила, галогена и циано.

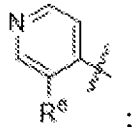
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

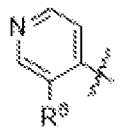
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_3-C_7циклоалкила, галогена и циано.

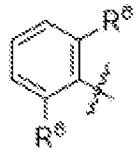
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 выбрана из

изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и две R^6 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и другая R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и другая R^6 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и другая R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и другая R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и другая R^6 представляет собой галоген;

(vi) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и другая R^6 представляет собой циано;

(vii) одна R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и другая R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) одна R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и другая R^6 представляет собой галоген;

(ix) одна R^6 представляет собой циклопропил, и другая R^6 представляет собой галоген;

(x) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и другая R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и другая R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и другая R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) одна R^6 представляет собой галоген, и другая R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

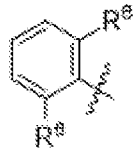
(xiv) одна R^6 представляет собой галоген, и другая R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и другая R^6 представляет собой

галоген;

(xvi) одна R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и другая R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и две R^6 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой метил;

(ii) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой *н*-пропил;

(iii) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой изопропил;

(iv) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой трифторметил;

(v) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой циклопропил;

(vi) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой хлор;

(vii) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой фтор;

(viii) одна R^6 представляет собой этил; и другая R^6 представляет собой фтор;

(ix) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой циано;

(x) одна R^6 представляет собой циклопропил; и другая R^6 представляет собой циклопропил;

(xi) одна R^6 представляет собой циклопропил; и другая R^6 представляет собой хлор;

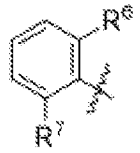
(xii) одна R^6 представляет собой циклопропил; и другая R^6 представляет собой фтор;

(xiii) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой метокси;

(xiv) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой метокси; или

(xv) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил,

необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xx) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

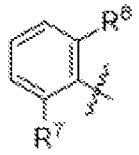
(xxix) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой галоген; или

(xxxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;

(ii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;

(iii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор; R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiii) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xv) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xvii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xviii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xix) R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xx) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxi) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

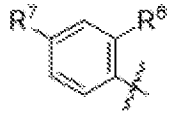
(xxiv) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

(xxv) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvi) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил; или

(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xx) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

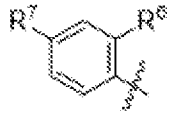
(xxvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

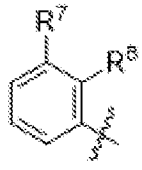
(xxix) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой галоген; или
(xxxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор.
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:
(i) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;
(ii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;
(iii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;
(iv) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;
(v) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;
(vi) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;
(vii) R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;
(viii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;
(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;
(x) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;
(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;
(xii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;
(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;
(xiv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;
(xv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;
(xvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;
(xvii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;
(xviii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;
(xix) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;
(xx) R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;
(xxi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;
(xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;
(xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;
(xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;
(xxv) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;
(xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;
(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил; или
(xxviii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси.
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xx) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

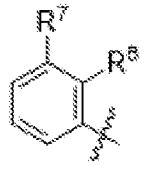
(xxxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой галоген; или

(xxxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; или

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;

(ii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;

(iii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;

(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xx) R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxv) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxx) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо;

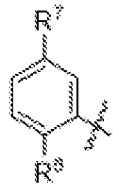
(xxxi) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S;

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; или

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xx) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

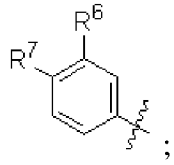
(xxix) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой галоген; или

(xxxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой 

;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xx) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой галоген;

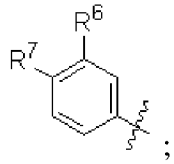
(xxxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; или

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо

выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;

(ii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;

(iii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;

(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xx) R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxv) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxx) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо;

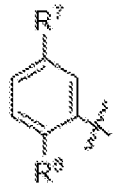
(xxxi) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S;

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; или

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;

(ii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;

(iii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;

(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xx) R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

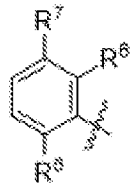
(xxv) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил; или

(xxviii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xx) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

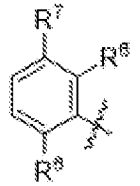
(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с

помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; и одна R^6 представляет собой галоген или циано; или

(xxxv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; и одна R^6 представляет собой галоген или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;

(viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;

(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;

(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

(xvii) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xx) R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

(xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и R^7 представляет собой хлор;

(xxx) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой фтор, хлор или циано;

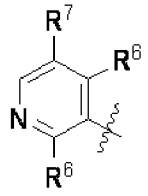
(xxxi) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxxii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^6 представляет собой фтор, хлор или циано; или

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^6 представляет собой фтор, хлор или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой 

;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой

C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xx) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой

независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

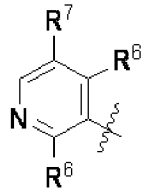
(xxix) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген; или

(xxxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой 

;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;

(viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;

(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;

(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

(xvii) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xx) R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

(xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

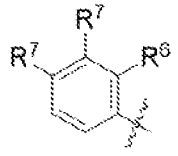
(xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси; или

(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил;

(iii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(v) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо

галоген;

(vi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) R^6 представляет собой галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил.

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет

собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой галоген;

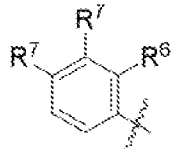
(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; или

(xxxv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой 

;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой

циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;

(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxx) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

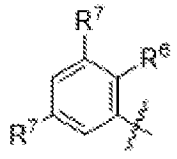
(xxxi) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxxii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано; или

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо

выбранный из O, N и S; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил;

(iii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(v) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) R^6 представляет собой галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет

собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой галоген;

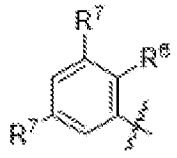
(xxxii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; или

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

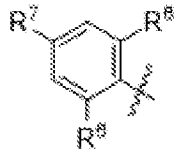
(xxx) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxxi) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxxii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано; или

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и R^7 представляет

собой галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xx) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

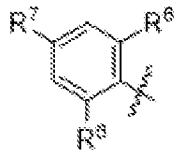
(xxix) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген; или

(xxxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;

(viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;

(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;

(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;

(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;

(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;

(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

(xvii) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xx) R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

(xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

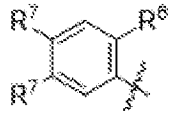
(xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси; или

(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил;

(iii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(v) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xii) R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) R^6 представляет собой галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

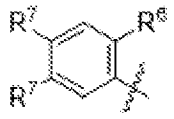
(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой галоген; или

(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

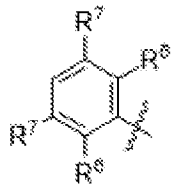
(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил;

или

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

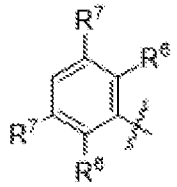
(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_8алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила;

(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; или

(xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой

трифторметокси;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xxx) каждая R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано;

(xxxi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

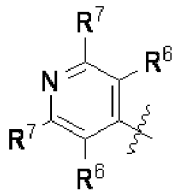
(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; или

(xxxvii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами,

соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими

атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет

собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

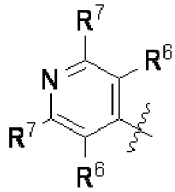
(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_8алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; или

(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xxx) каждая R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и

другая R^7 представляет собой циано; или

(xxxi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

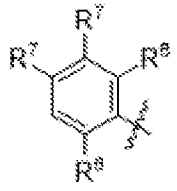
(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; или

(xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами

галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6

представляет собой независимо галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

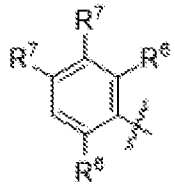
(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген; или

(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой

трифторметокси;

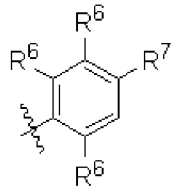
(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и R^7 представляет собой хлор; или

(xxx) R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой циано;

каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой хлор;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой циано;

каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

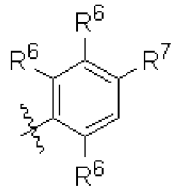
каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой хлор;

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; и одна R^6 представляет собой галоген или циано; или

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; и одна R^6 представляет собой галоген или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

каждая R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано;

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано;

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано;

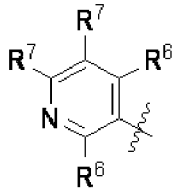
R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано;

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано;

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано; или

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

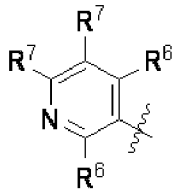
(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген; или

(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой

трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

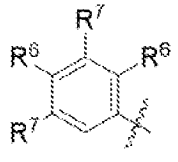
(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и каждая R^7 представляет собой хлор; или

(xxx) каждая R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6 алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

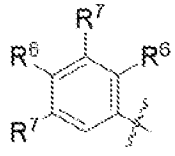
(xxxvii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила;

(xxxii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; или

(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами,

соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и R^7 представляет собой хлор;

(xxx) R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано; две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при

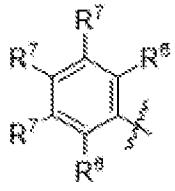
смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила;

(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; или

(xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, и R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1-C_6галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xx) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3-C_7циклоалкил;

(xxiv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) R^7 представляет собой C_3-C_7циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6галогеналкокси;

(xxxi) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxxii) R^7 представляет собой C_1-C_6алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_8алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой галоген;

(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_8алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой циано;

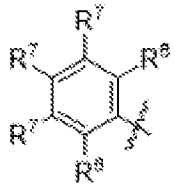
(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; и одна R^7 представляет собой галоген или циано;

(xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; и одна R^7 представляет собой галоген или циано; или

(xxxvii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4-C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо

необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или C_1-C_6алкила; и одна R^7 представляет собой галоген или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA

замещенное кольцо B представляет собой  ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой

трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) каждая R^6 представляет собой изопропил; две R^7 представляют собой фтор; и одна R^7 представляет собой хлор;

(xxx) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой хлор;

(xxxi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор;

(xxxii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; и одна R^7 представляет собой фтор или хлор;

(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо,

необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; и одна R^7 представляет собой фтор или хлор;

(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_6алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; и одна R^7 представляет собой фтор или хлор;

(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; и одна R^7 представляет собой фтор или хлор;

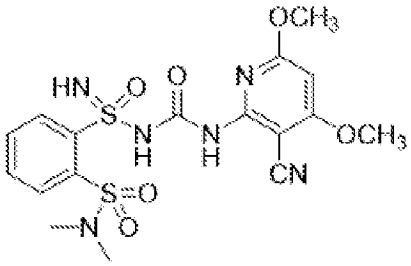
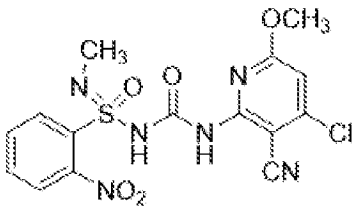
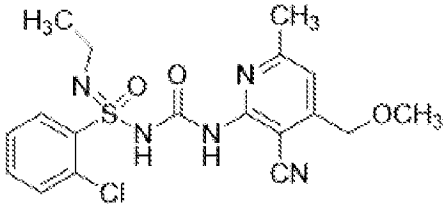
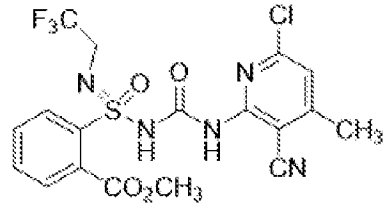
(xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; и одна R^7 представляет собой фтор или хлор; или

(xxxvii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7, расположены при смежных атомах, одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидрокси, оксо или метила; и одна R^7 представляет собой фтор или хлор.

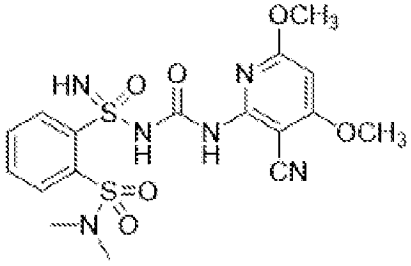
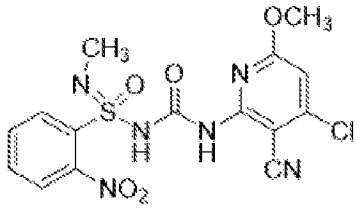
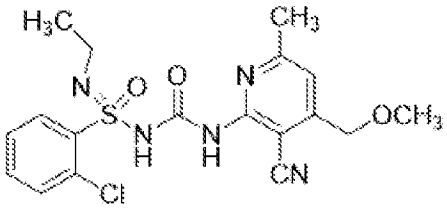
Дополнительные признаки вариантов осуществления, представленных в данном документе

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA (например, формулы AA-1, формулы AA-2, формулы AA-3, формулы AA-4 или формулы AA-5) R^6 не представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из




и


В некоторых вариантах осуществления соединение формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



и


В некоторых вариантах осуществления соединение согласно любой из формул, представленных в данном документе, не представляет собой соединение,

раскрытое в EP 0173498, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно любой из формул, представленных в данном документе, не представляет собой соединение,

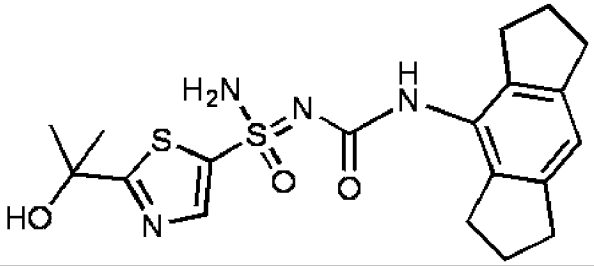
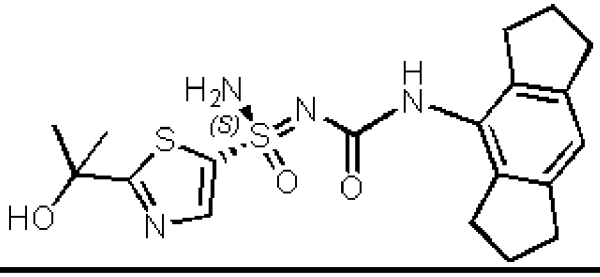
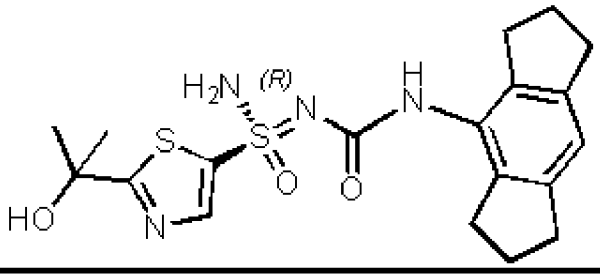
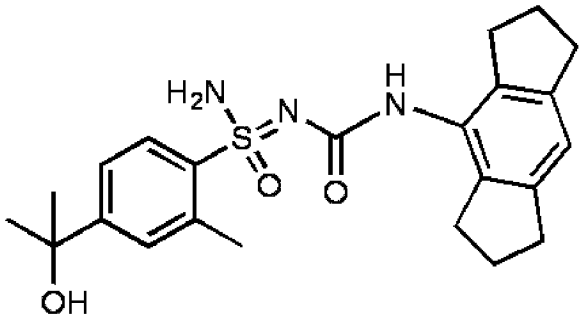
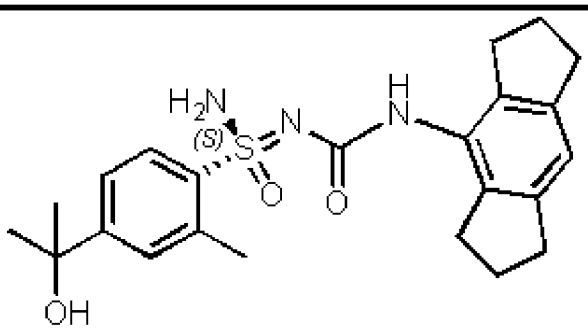
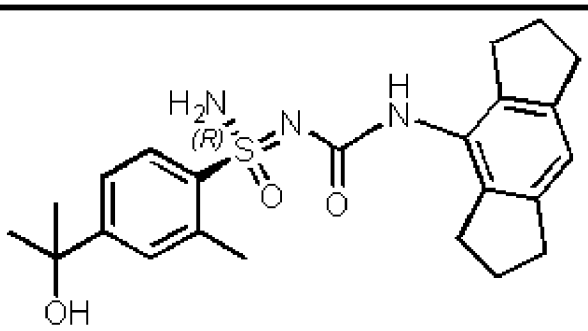
раскрытое в US 4666506, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

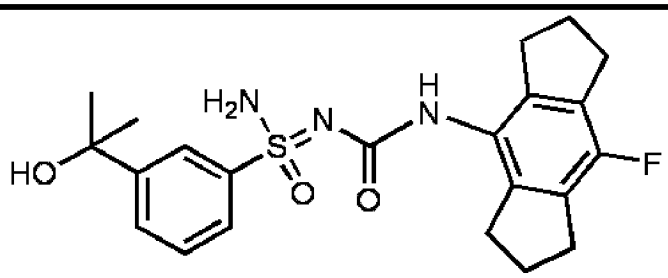
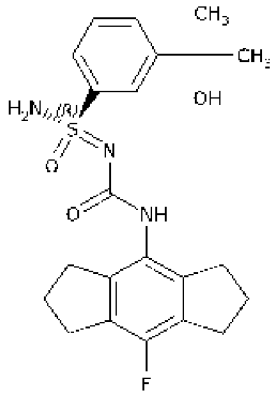
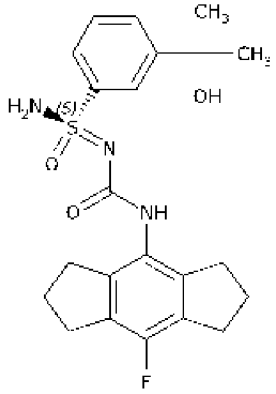
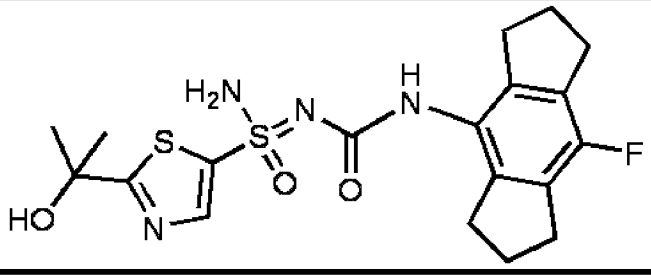
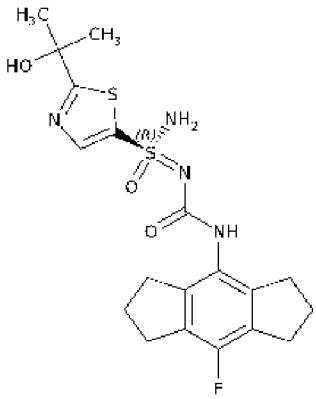
Следует понимать, что комбинация переменных в формулах, представленных в данном документе, является такой, что соединения являются устойчивыми.

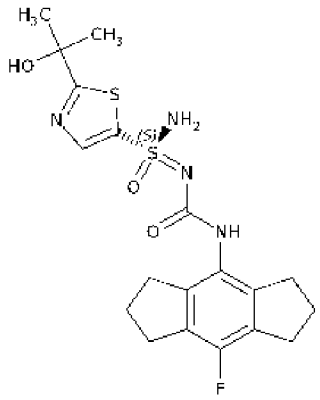
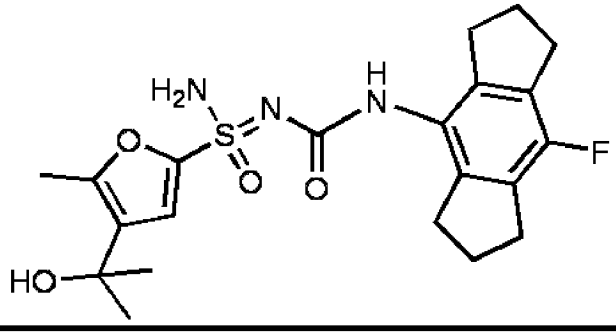
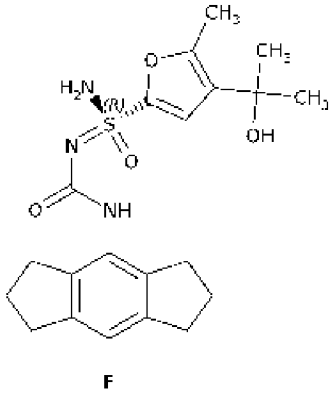
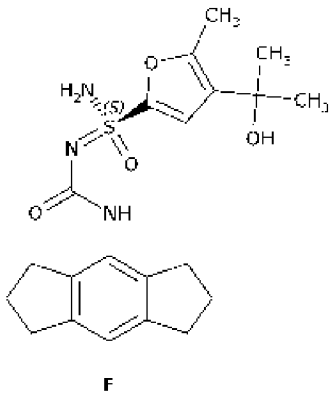
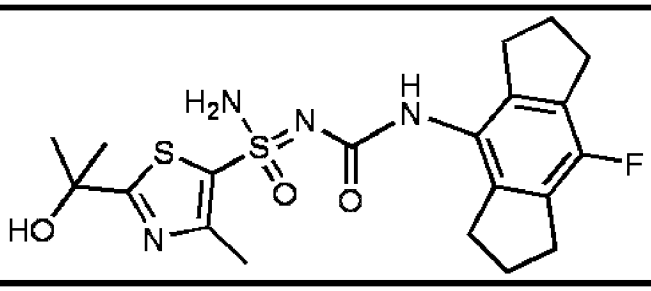
В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из соединений из таблицы 1:

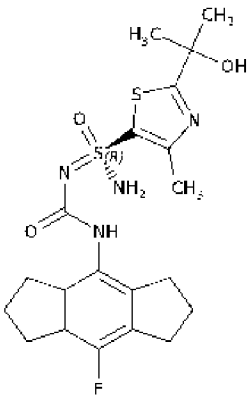
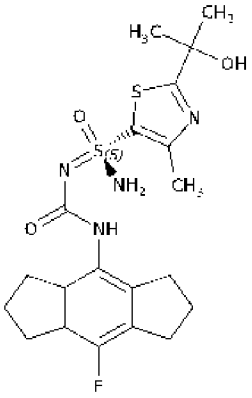
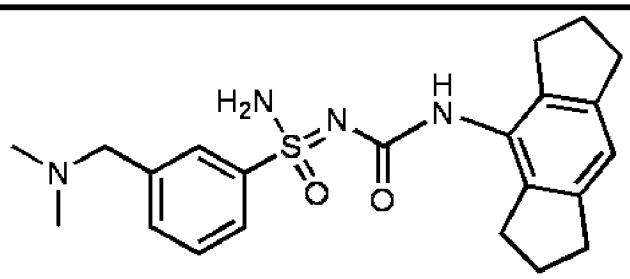
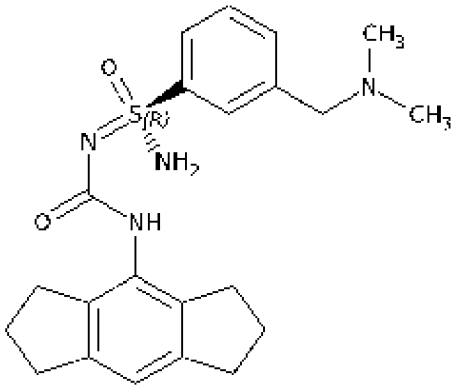
Таблица 1

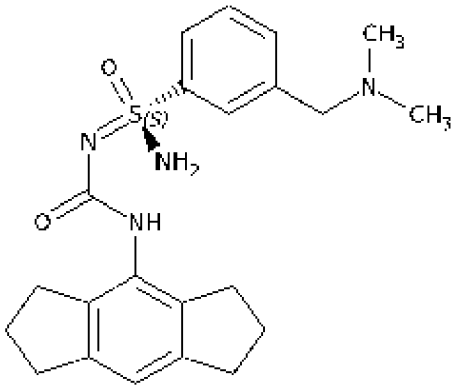
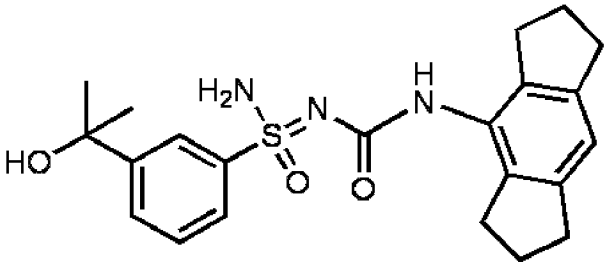
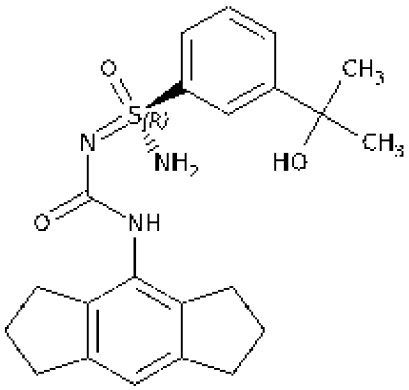
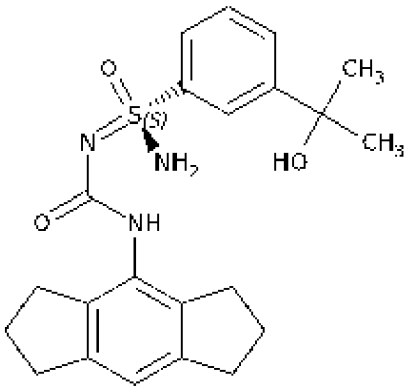
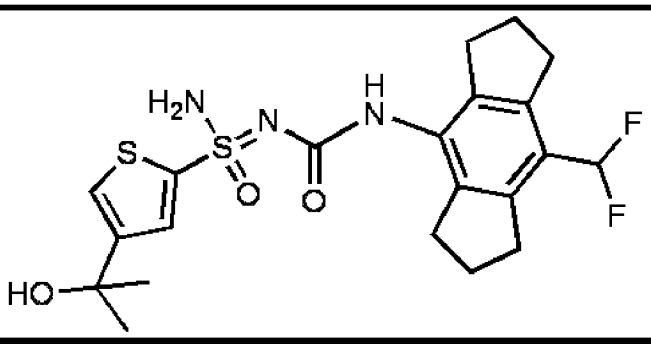
Соединение	Структура

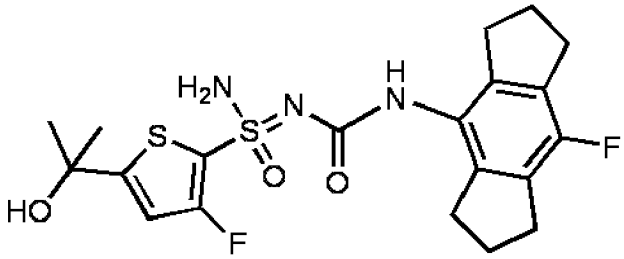
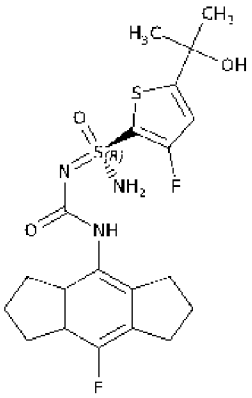
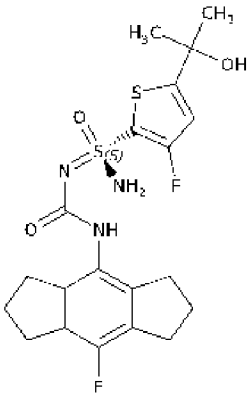
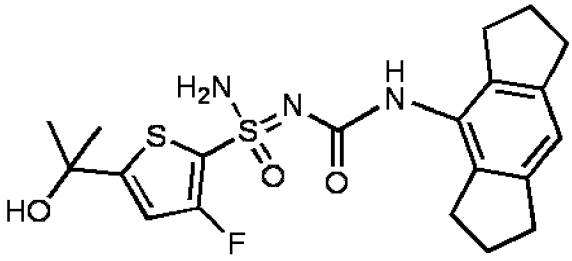
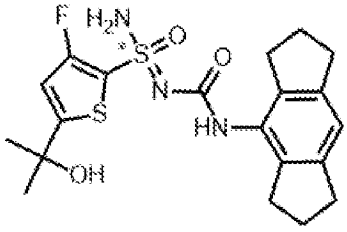
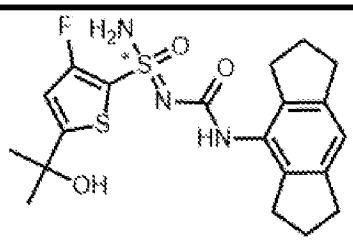
101'	
101	
102	
103'	
103	
104	

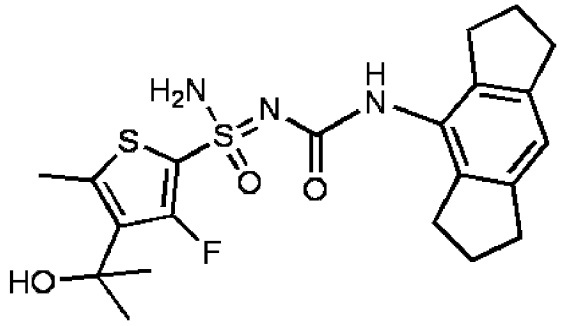
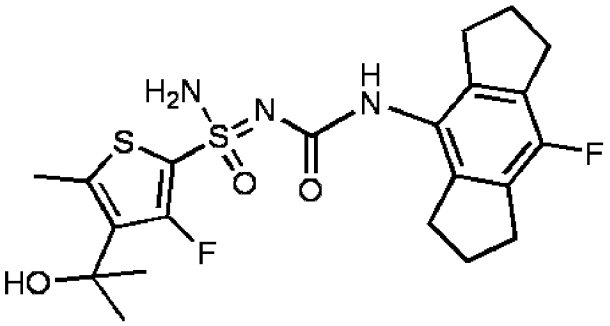
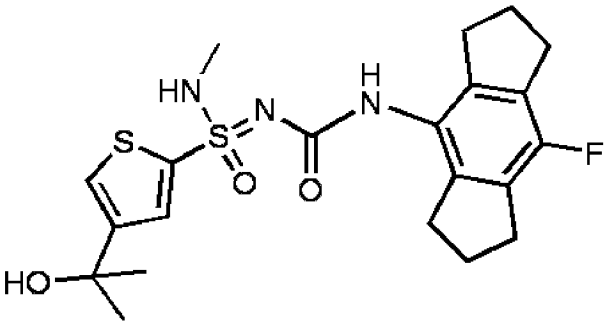
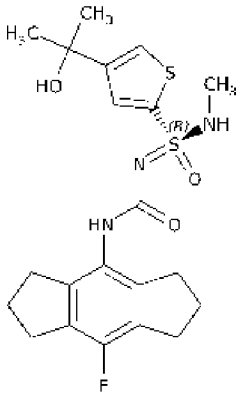
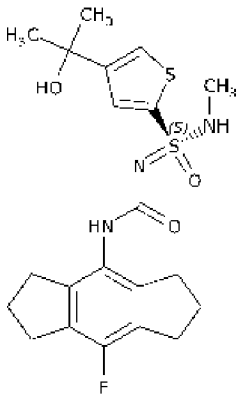
105	
105a	
105b	
106	
106a	

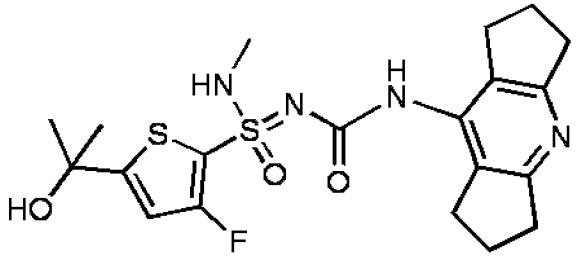
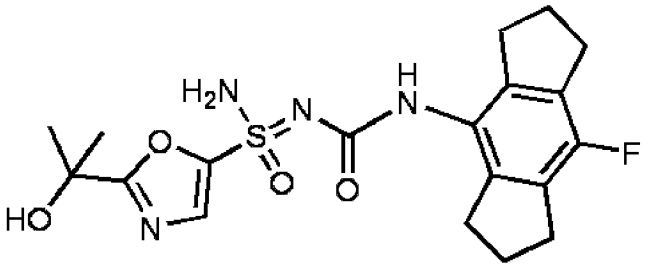
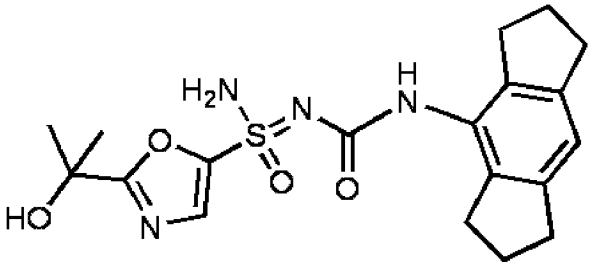
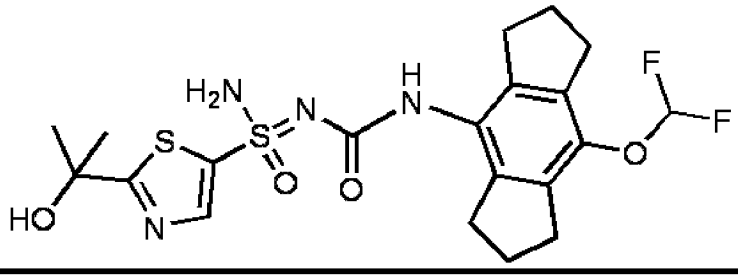
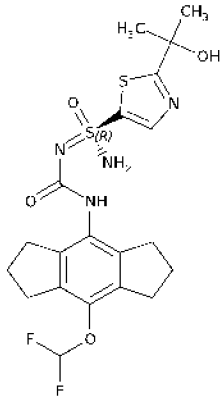
106b	
107	
107a	
107b	
108	

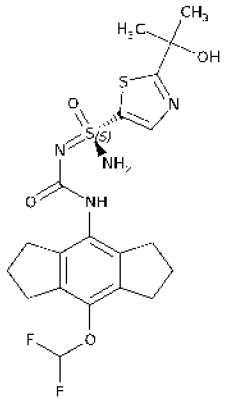
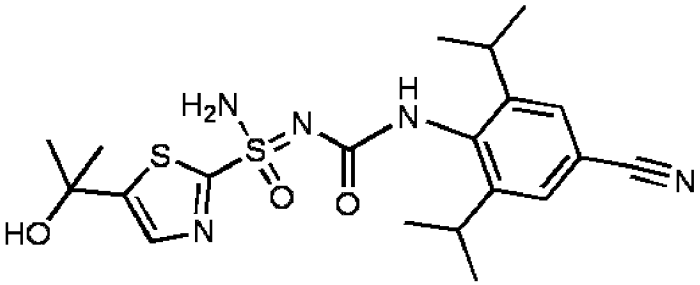
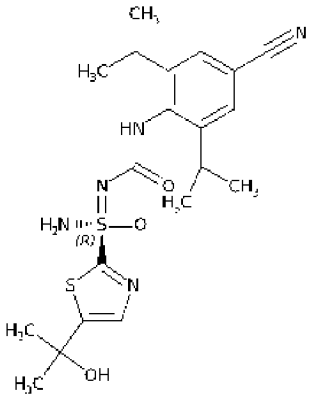
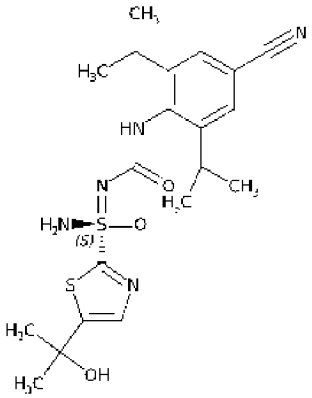
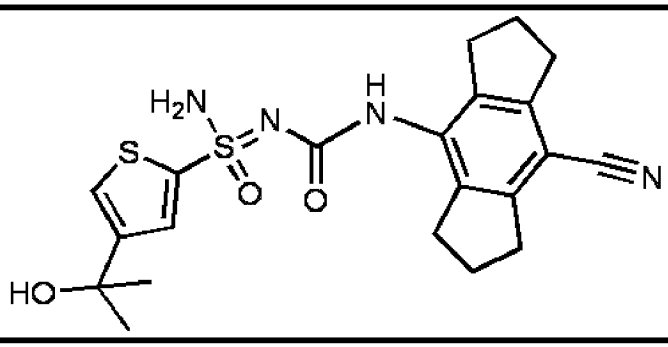
108a	
108b	
109	
109a	

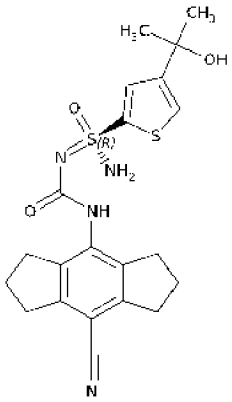
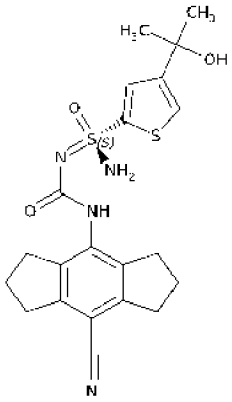
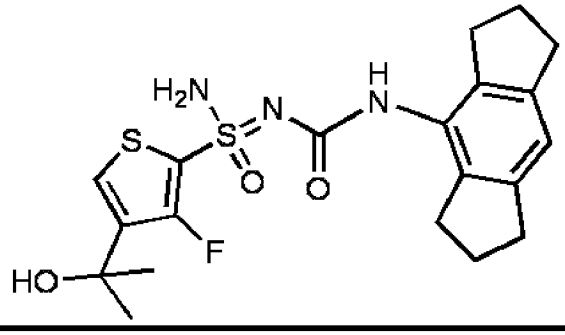
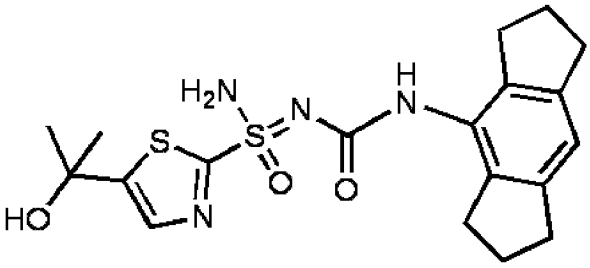
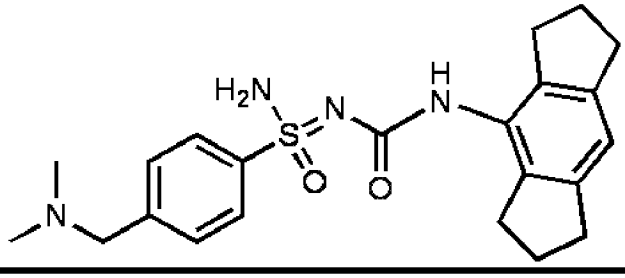
109b	
110	
110a	
110b	
111	

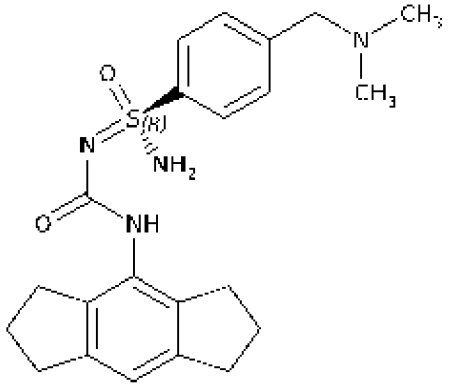
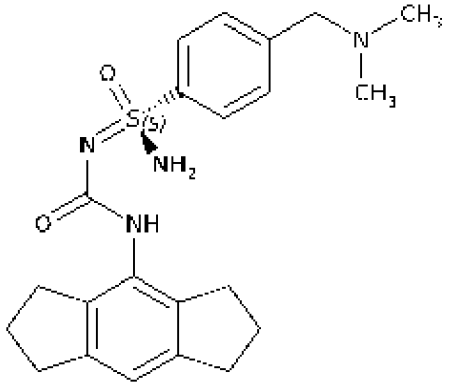
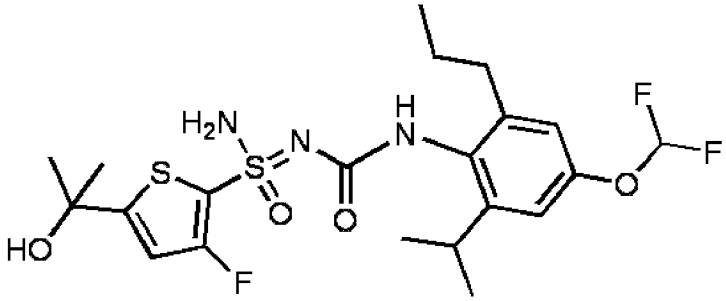
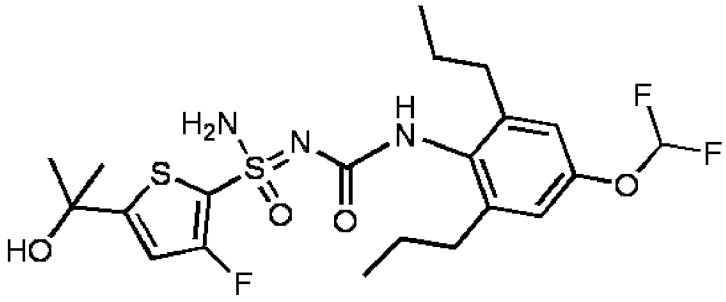
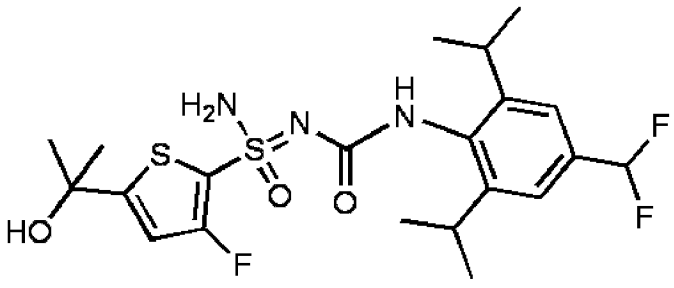
112	
112a	
112b	
113	
113a	
113b	

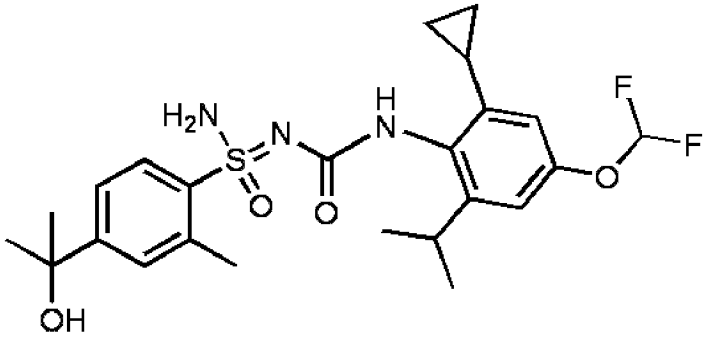
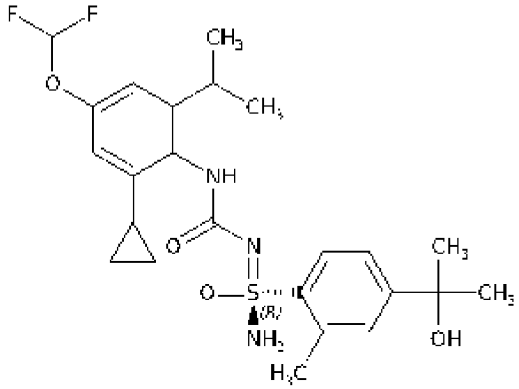
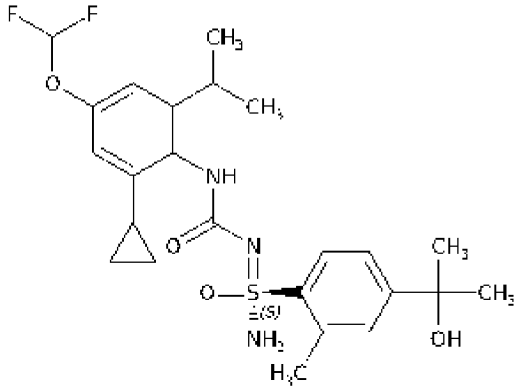
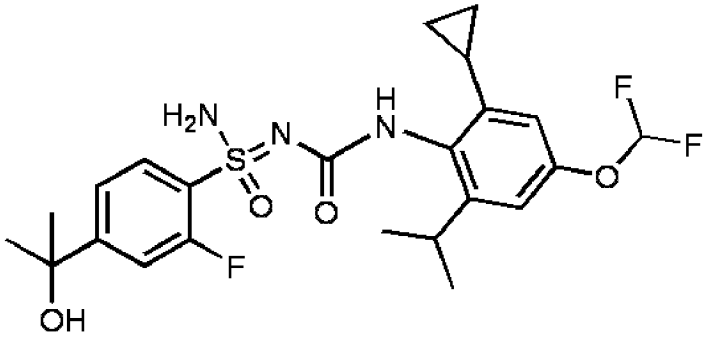
114	
115	
116	
116a	
116b	

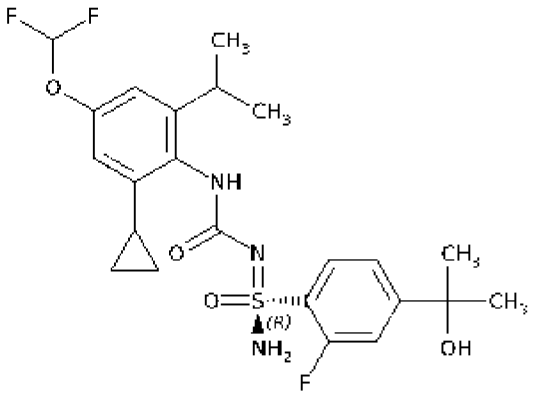
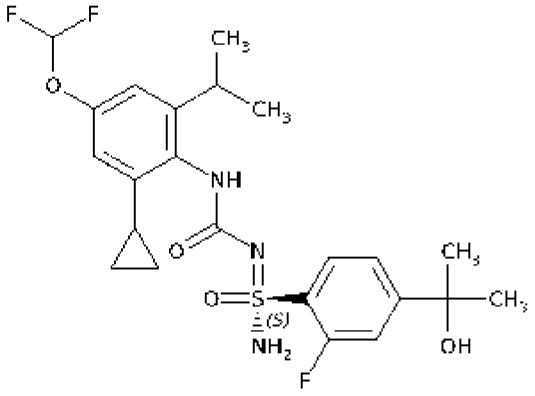
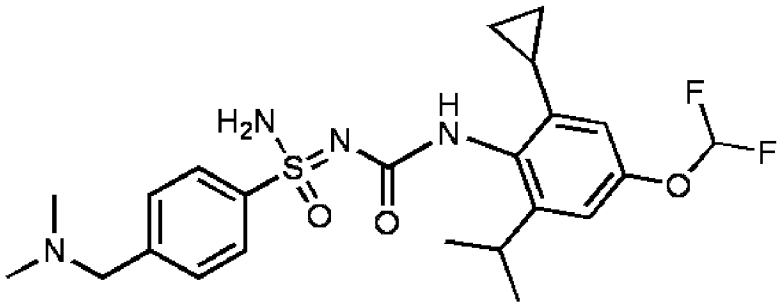
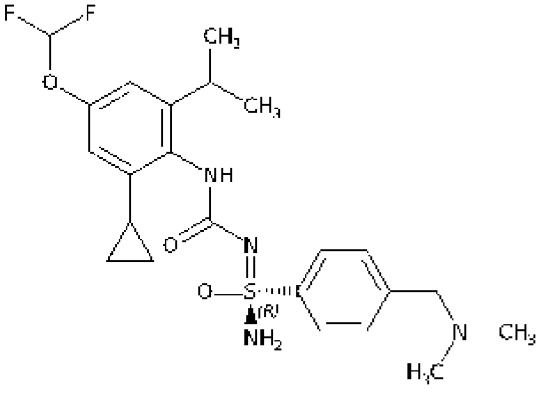
117	
118	
119	
120	
120a	

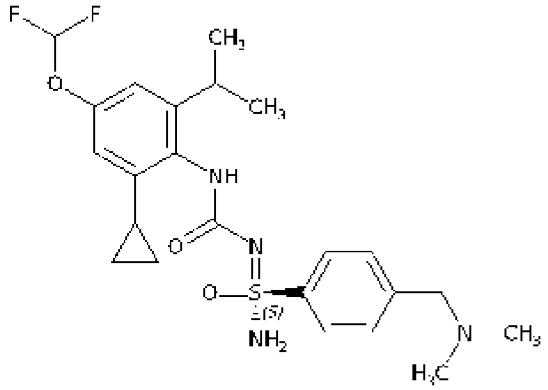
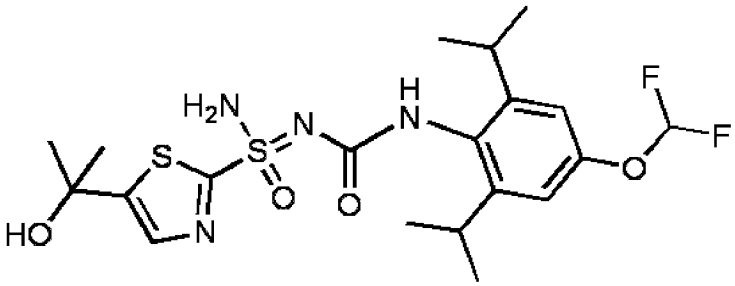
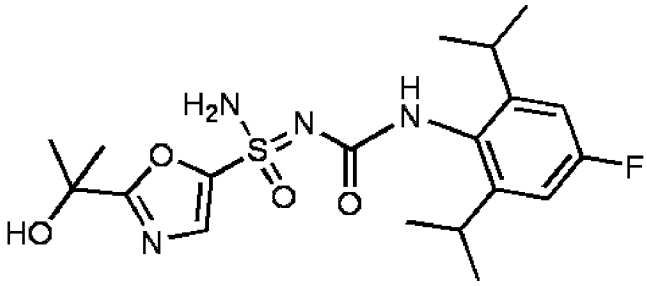
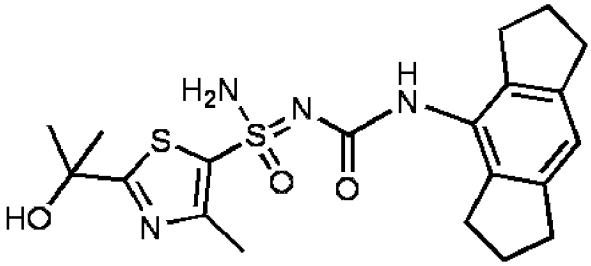
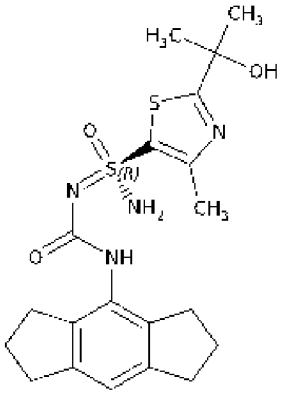
120b	
121	
121a	
121b	
122	

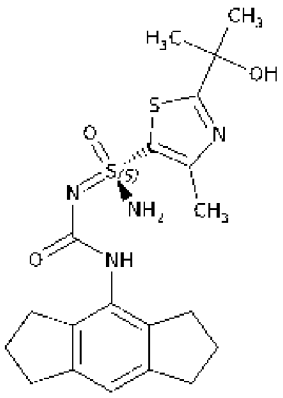
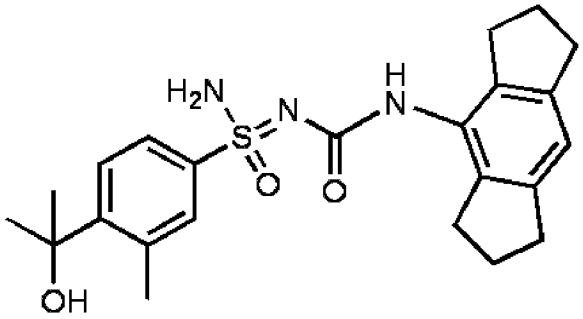
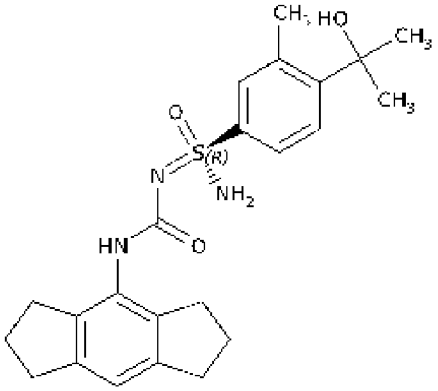
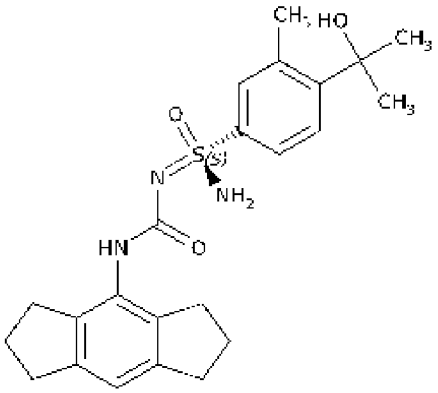
122a	
122b	
123	
124	
125	

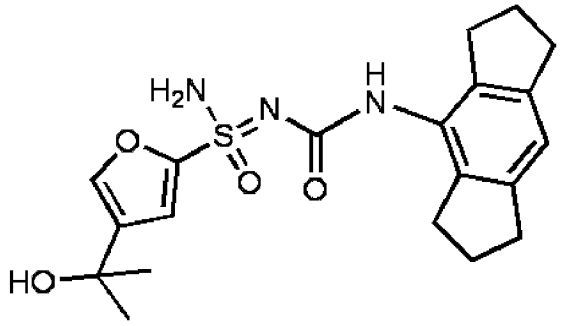
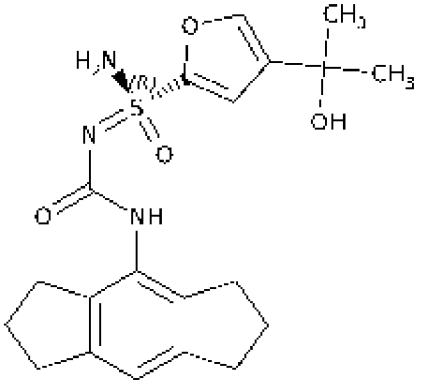
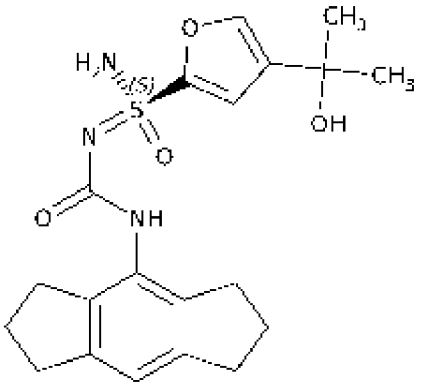
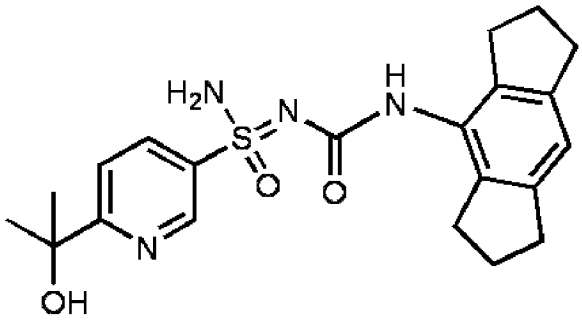
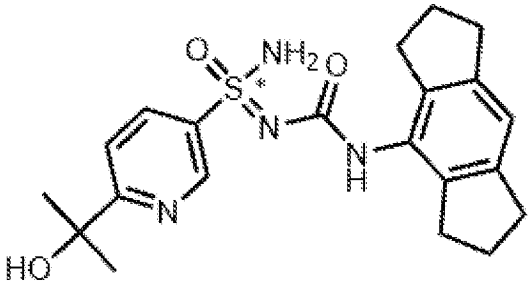
125a	
125b	
126	
127	
128	

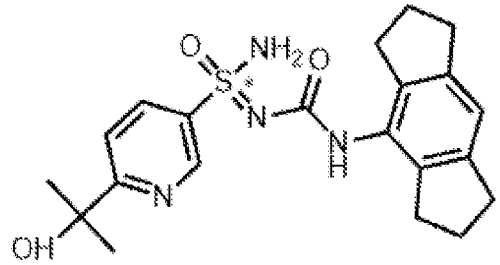
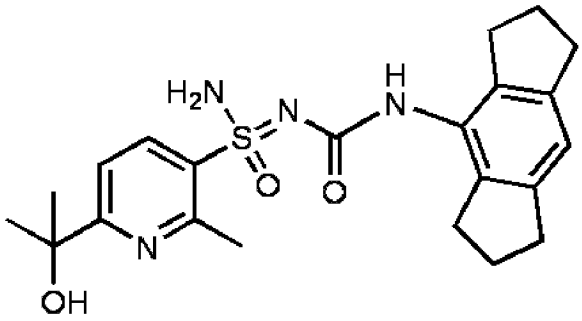
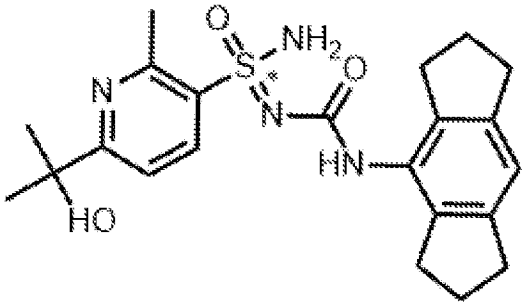
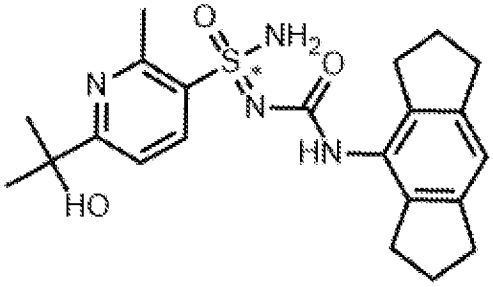
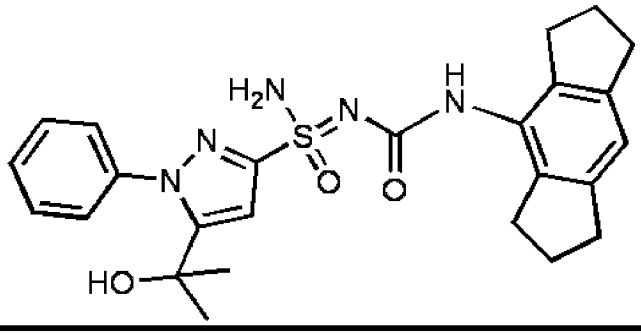
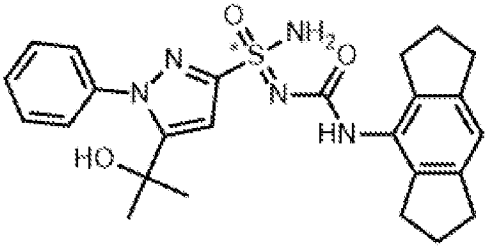
129	
129a	
129b	
130	

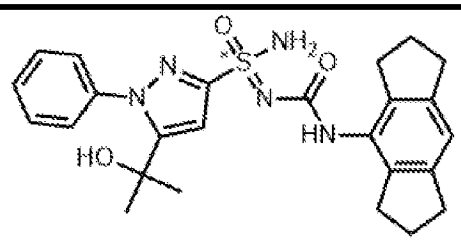
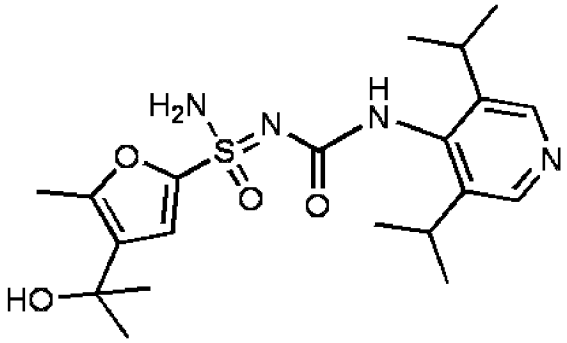
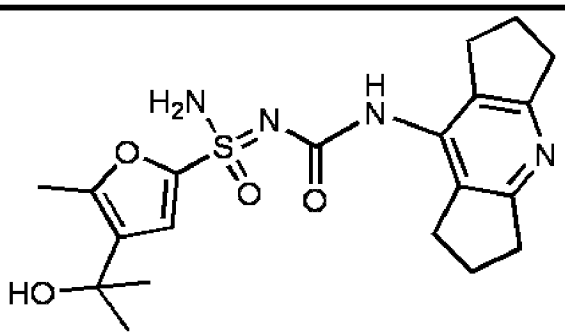
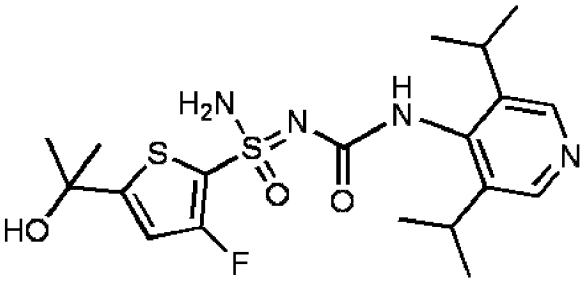
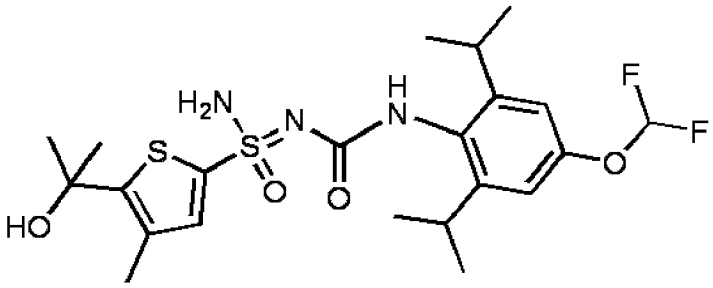
130a	
130b	
131	
131a	

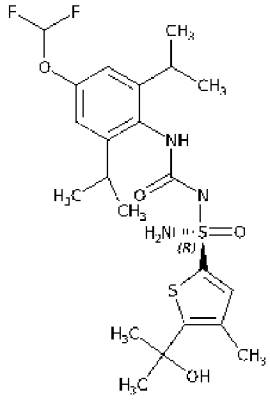
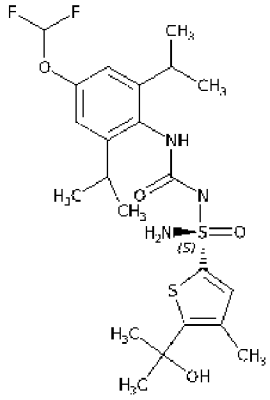
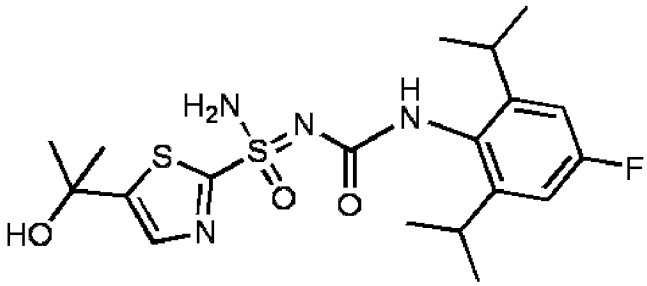
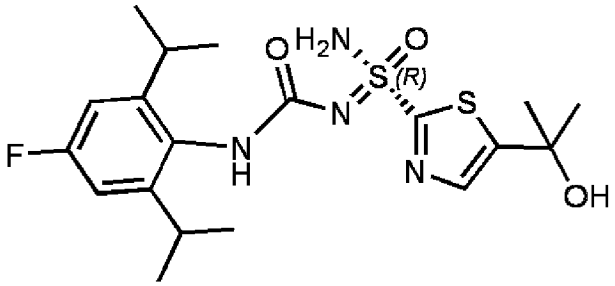
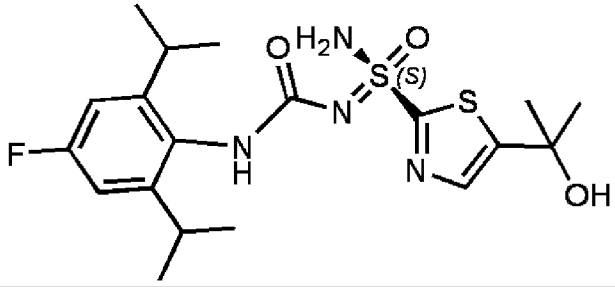
131b	
132	
133	
134	
134a	

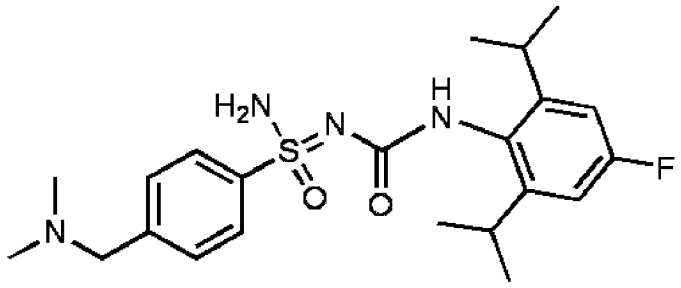
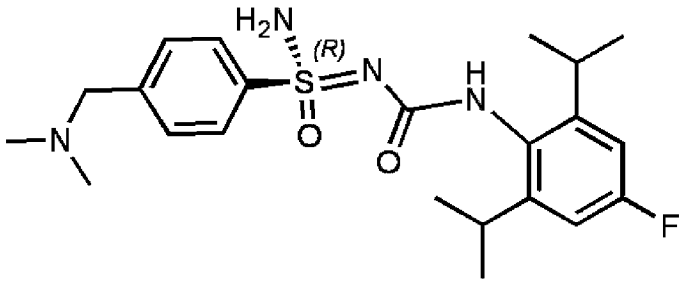
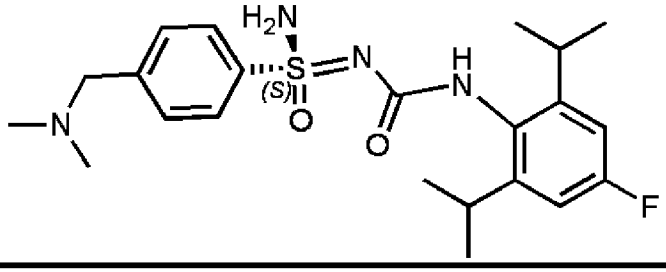
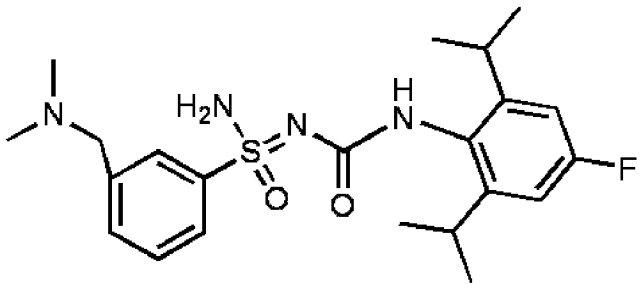
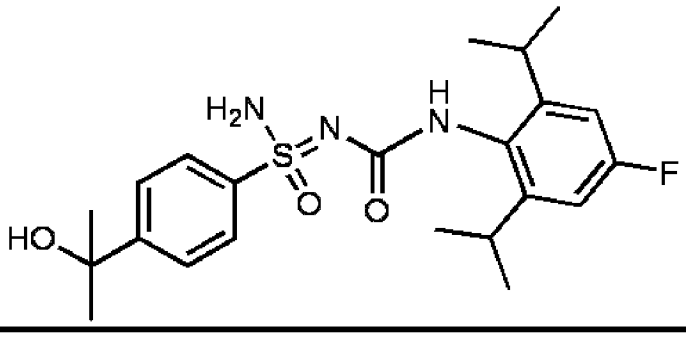
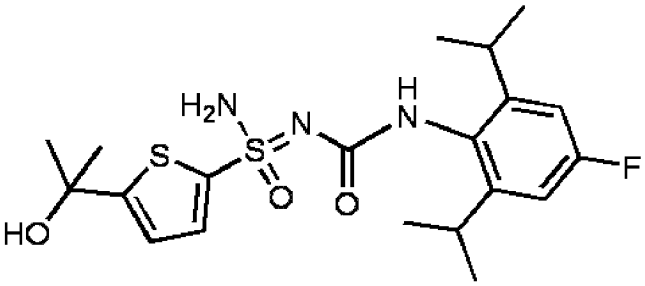
134b	
135	
135a	
135b	

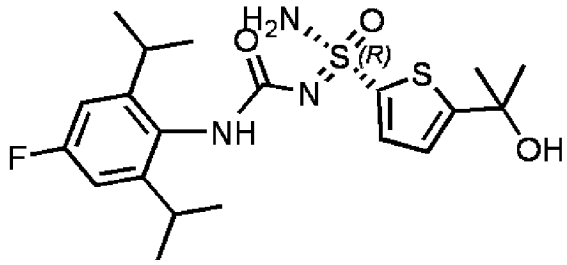
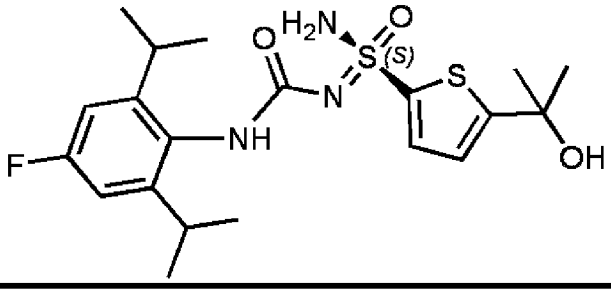
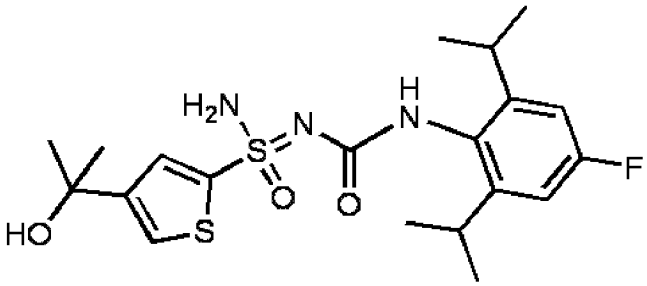
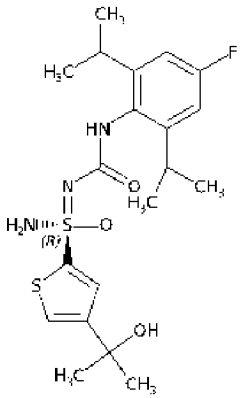
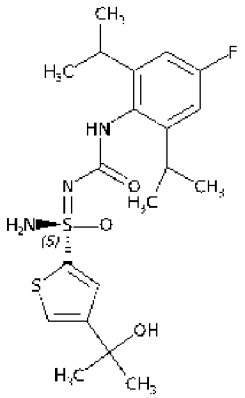
136	
136a	
136b	
137	
137a	

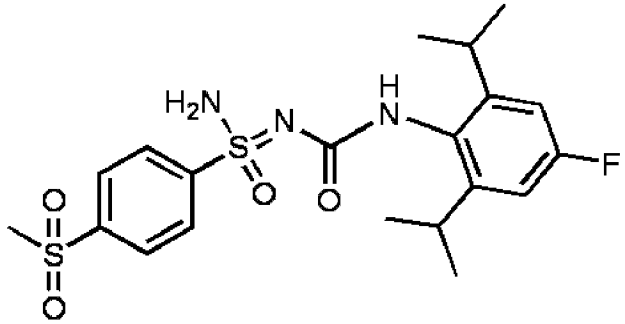
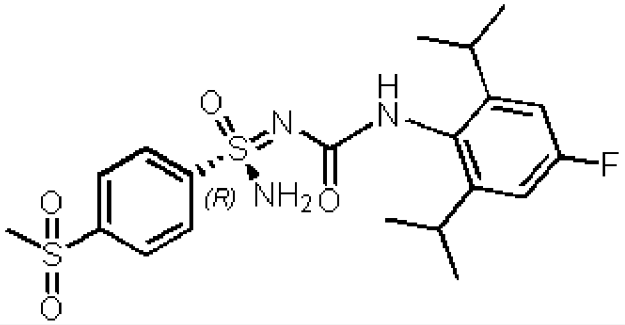
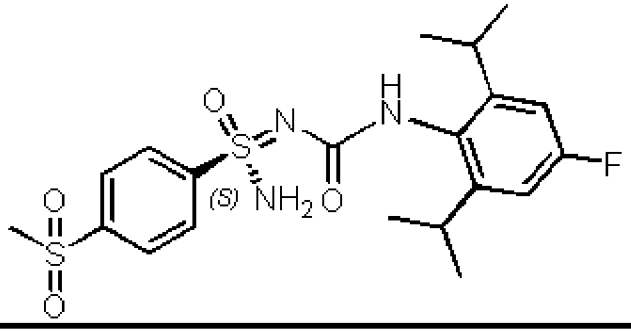
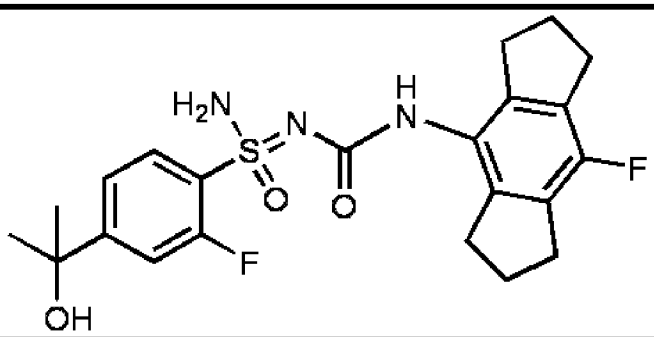
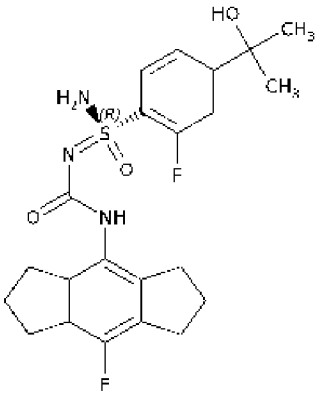
137b	
138	
138a	
138b	
139	
139a	

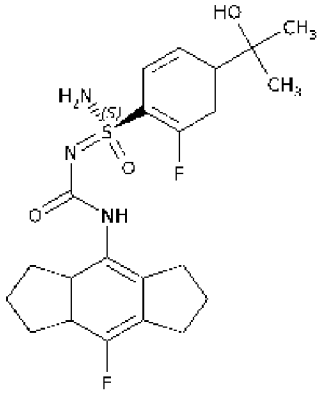
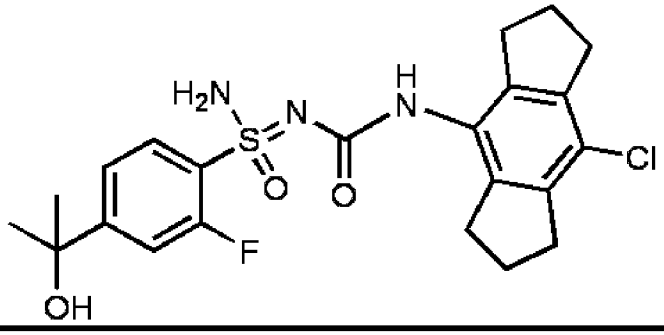
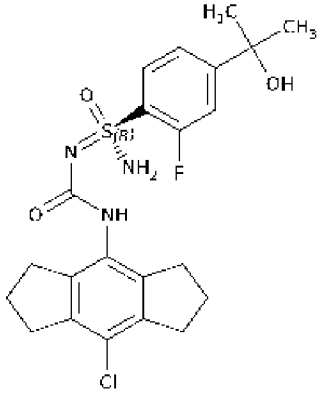
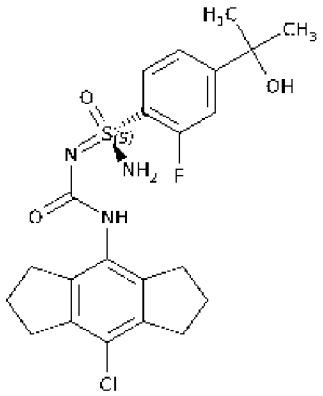
139b	
140	
141	
142	
143	

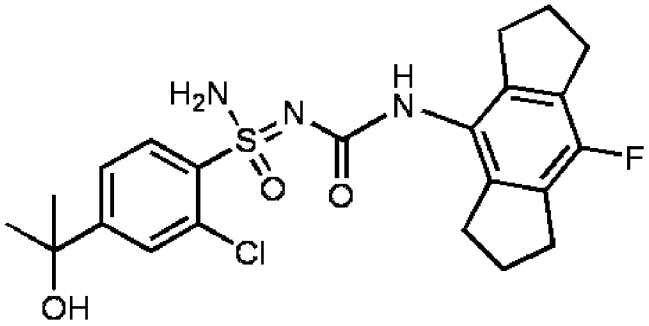
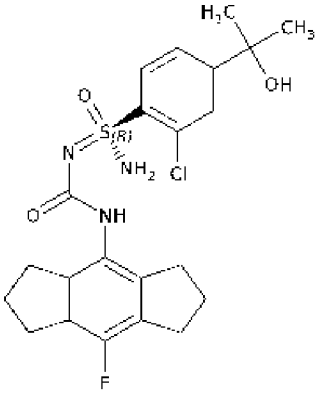
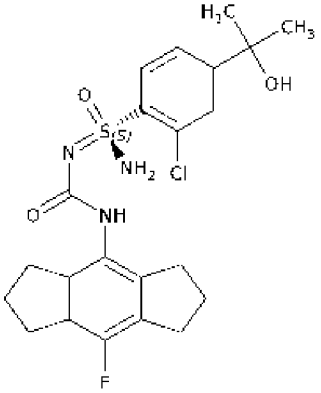
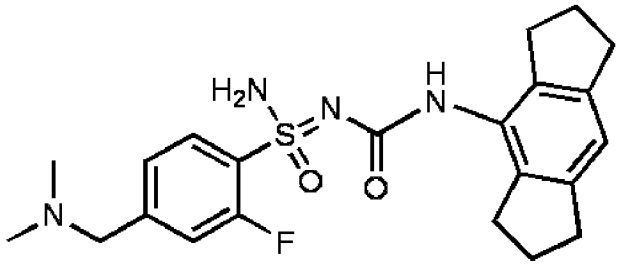
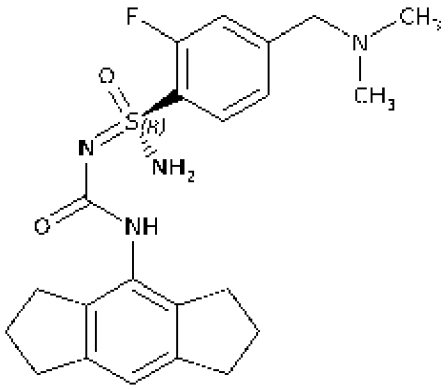
143a	
143b	
144	
144a	
144b	

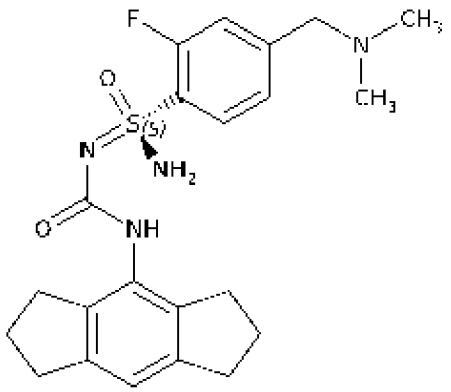
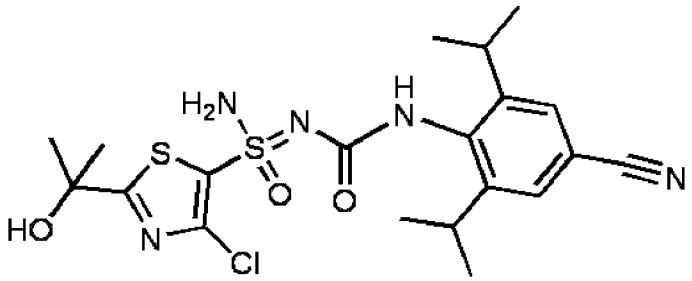
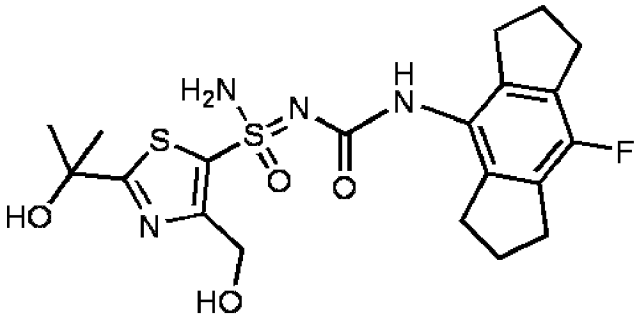
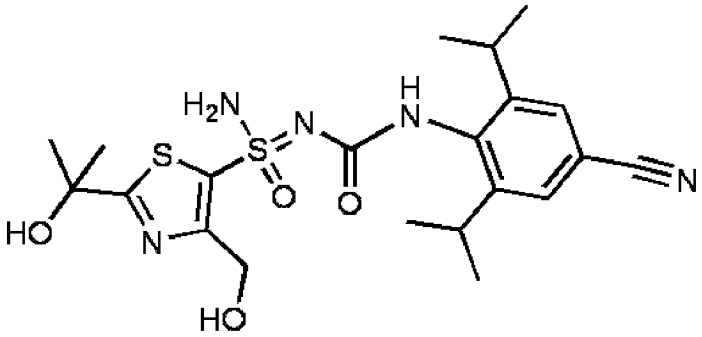
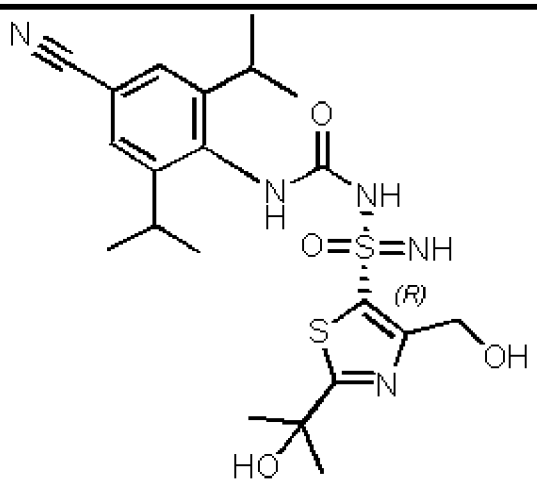
145	
145a	
145b	
146	
147	
148	

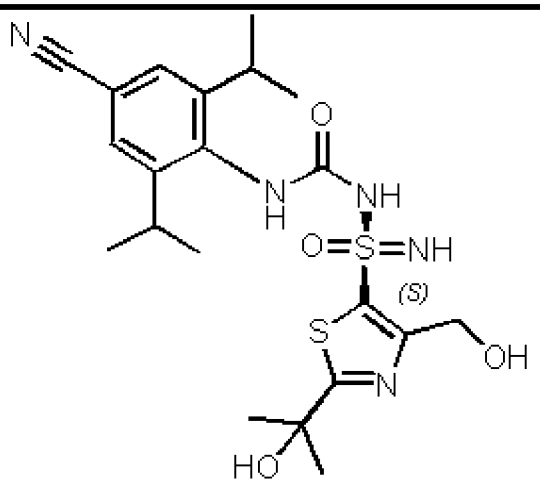
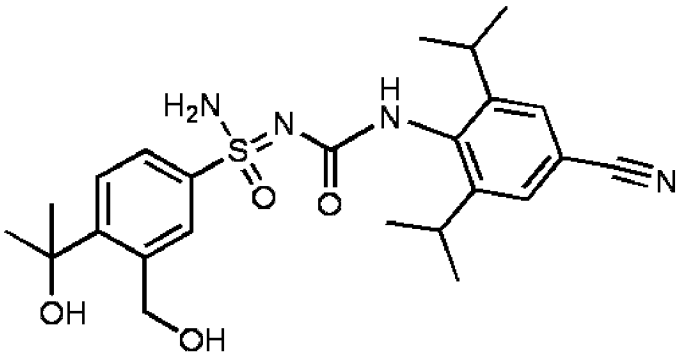
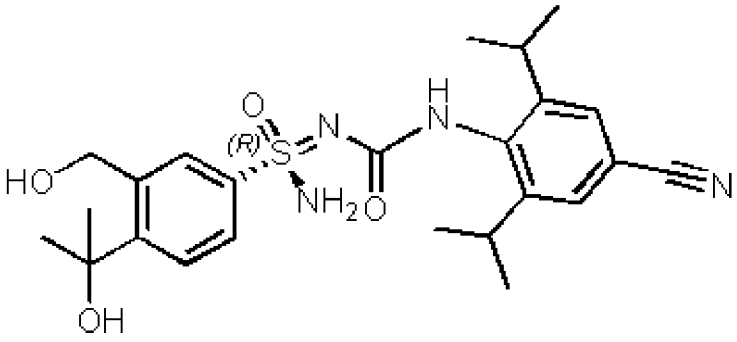
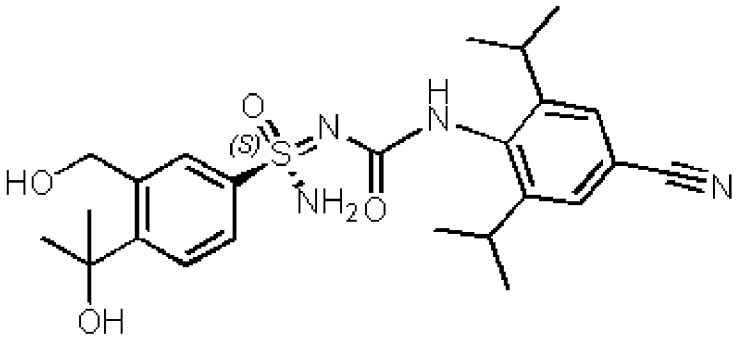
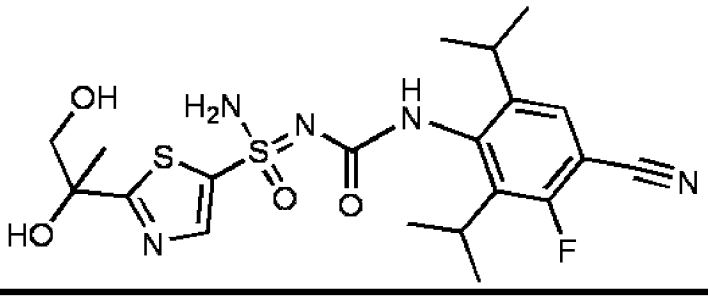
148a	
148b	
149	
149a	
149b	

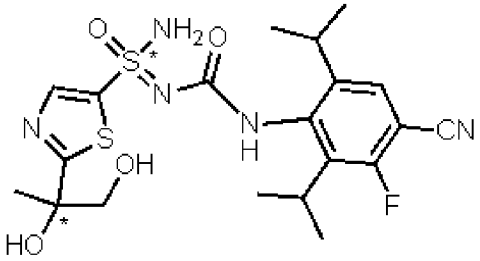
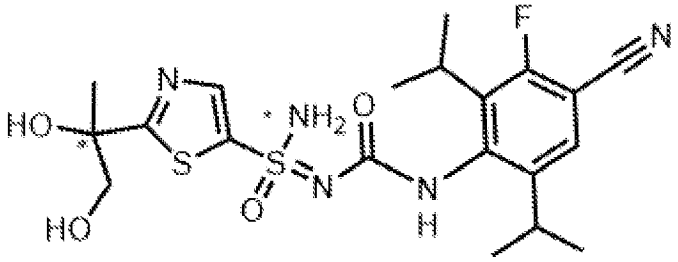
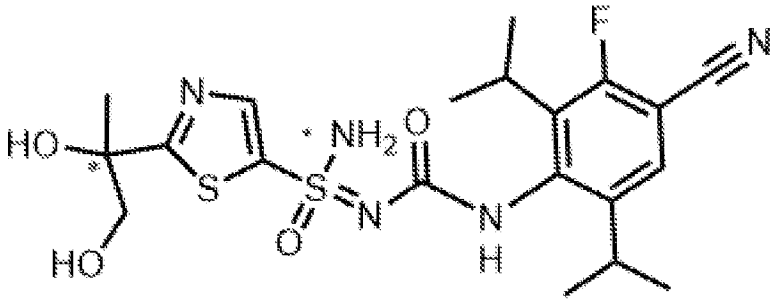
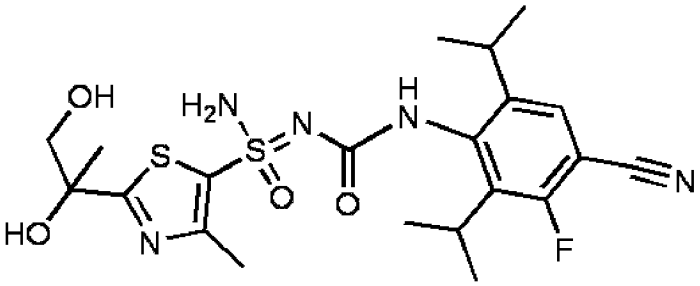
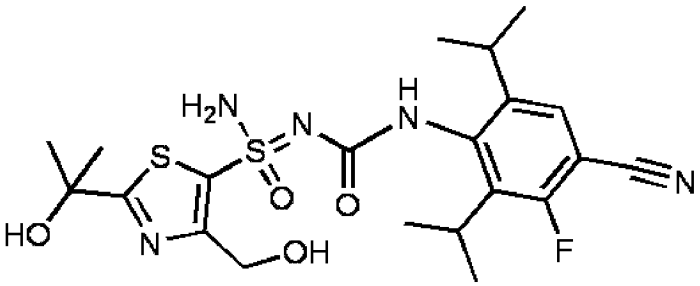
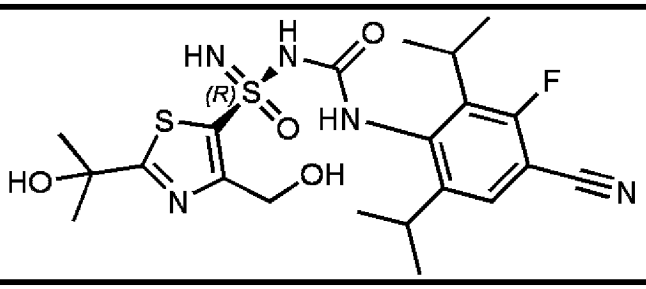
150	
151a'	
151b'	
151	
151a	

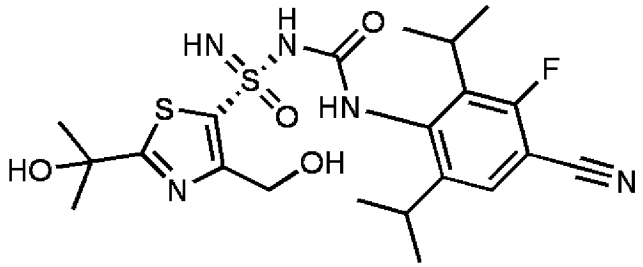
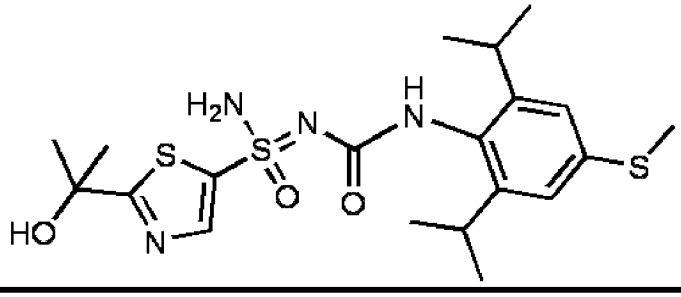
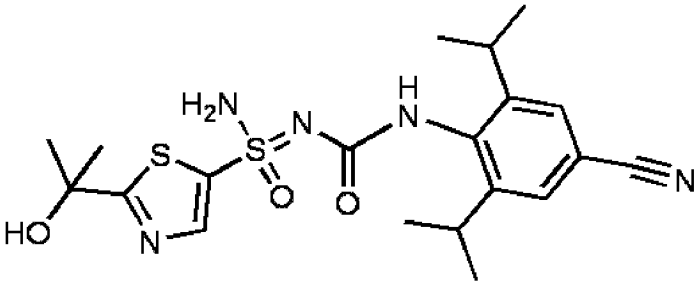
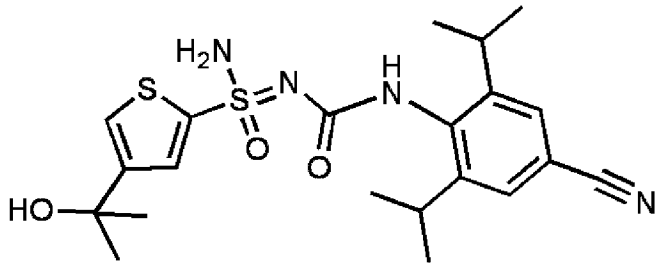
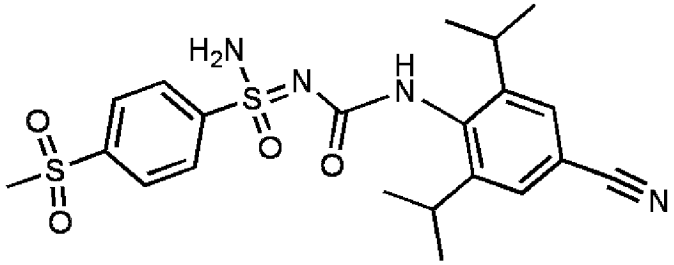
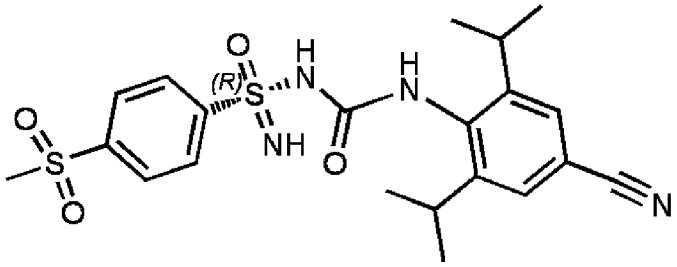
151b	
152	
152a	
152b	

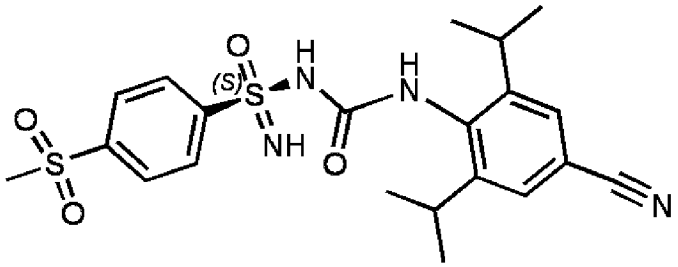
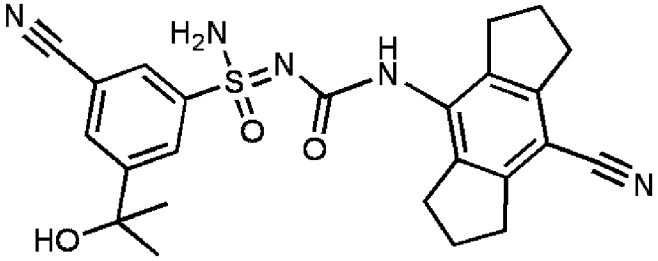
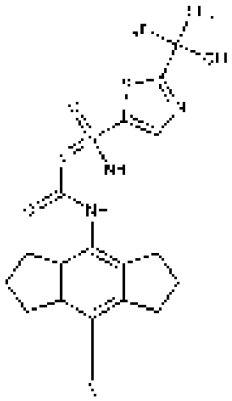
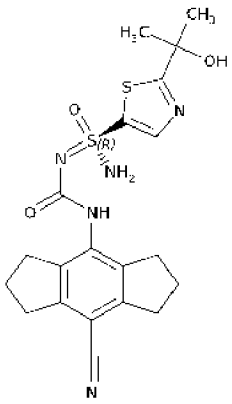
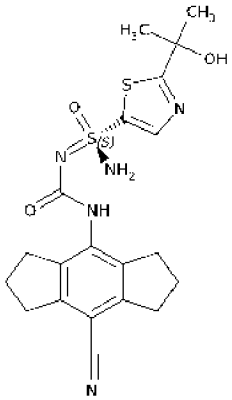
153	
153a	
153b	
154	
154a	

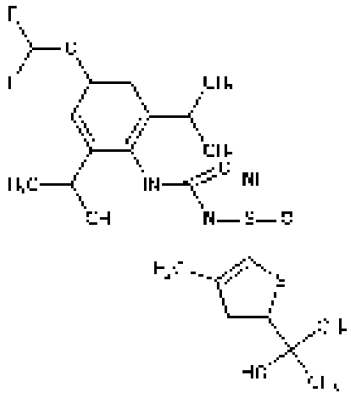
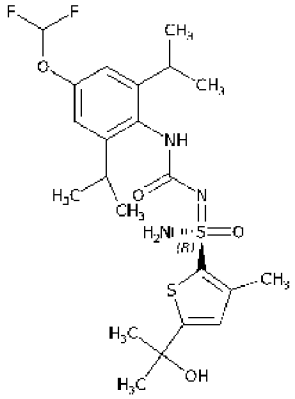
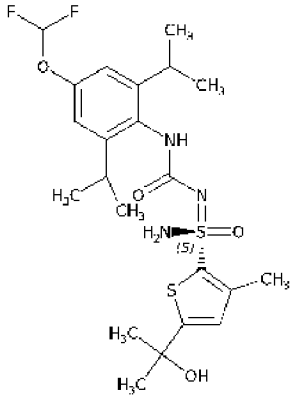
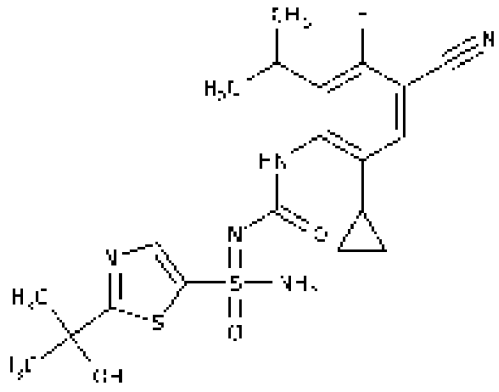
154b	
155	
156	
157	
157a	

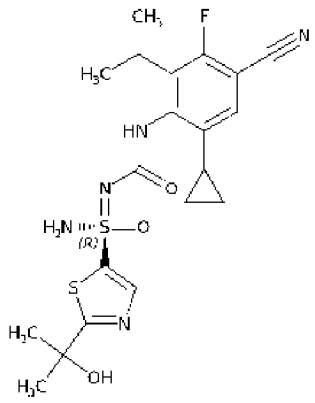
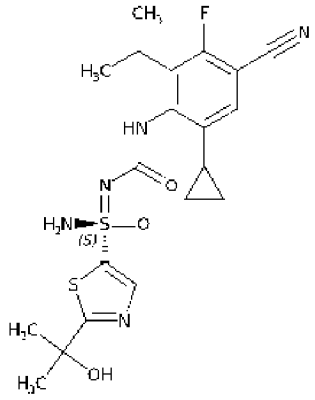
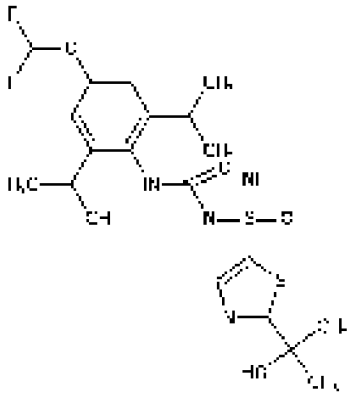
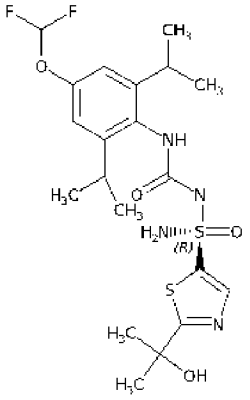
157b	
158	
158a	
158b	
159	

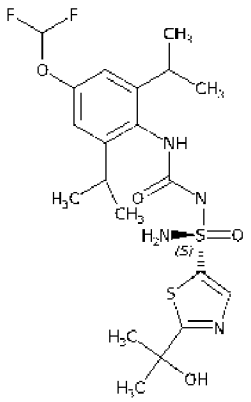
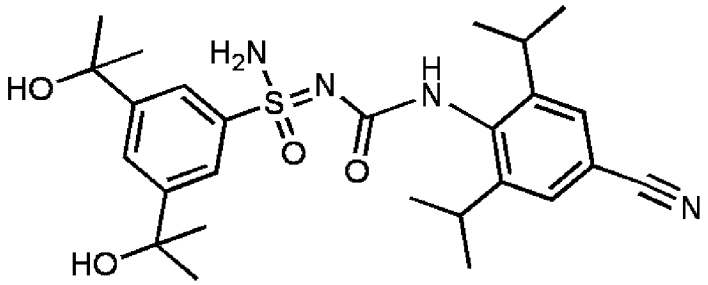
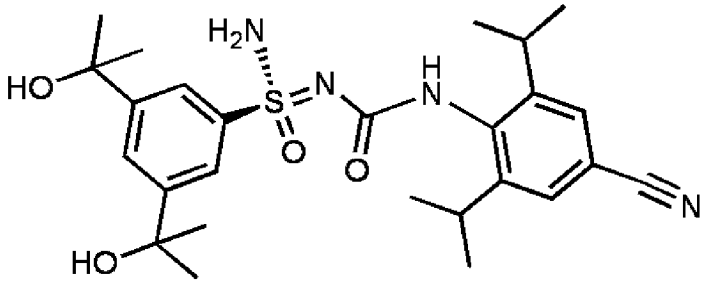
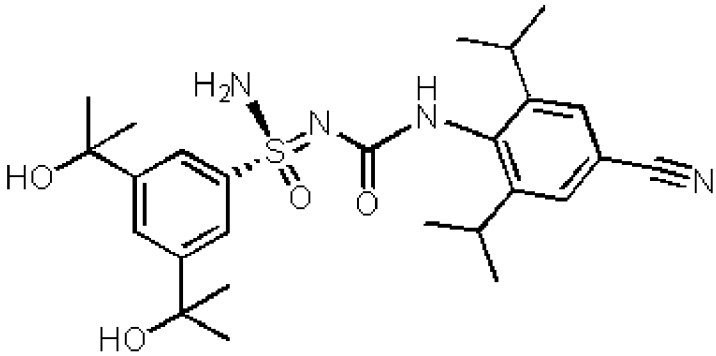
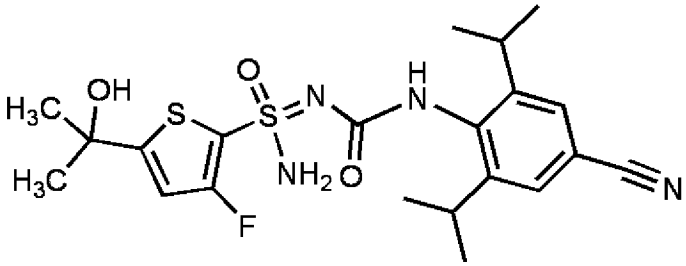
159a	
159ba	
159ab	
160	
161	
161a	

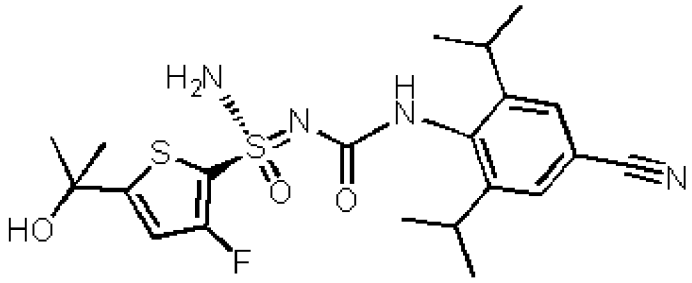
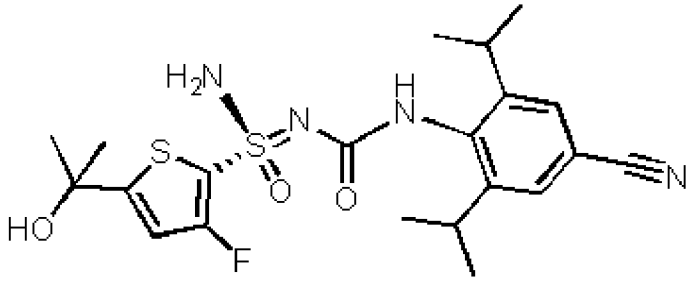
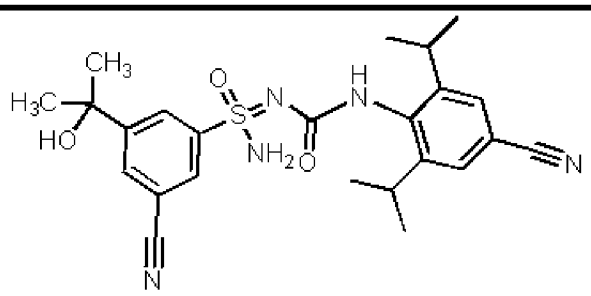
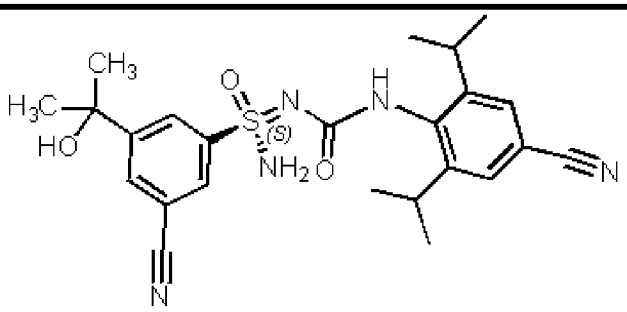
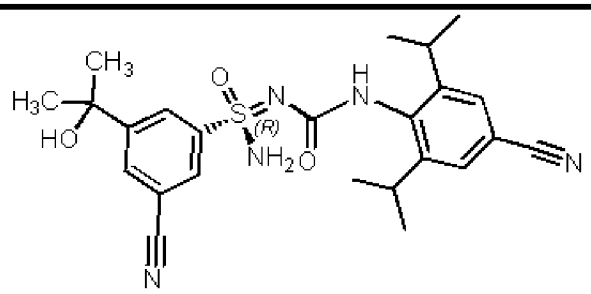
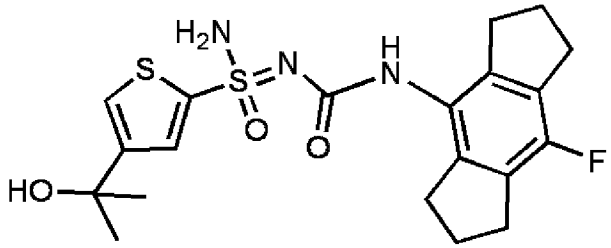
161b	
162	
163	
164	
165	
165a	

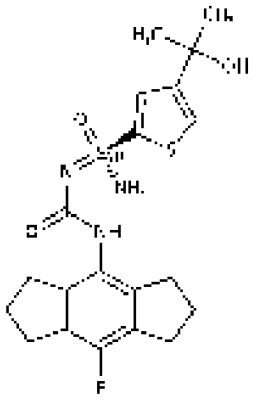
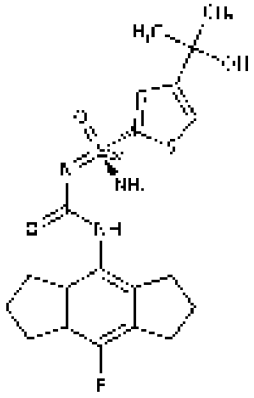
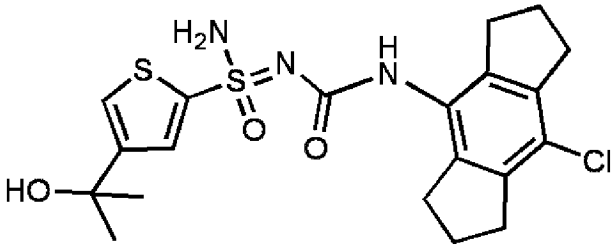
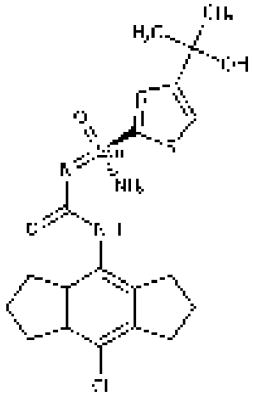
165b	
166	
167	
167a	
167b	

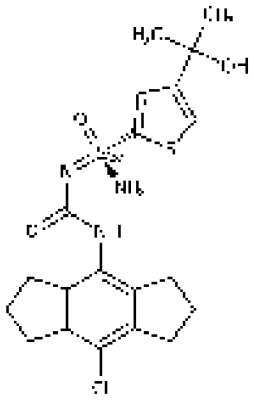
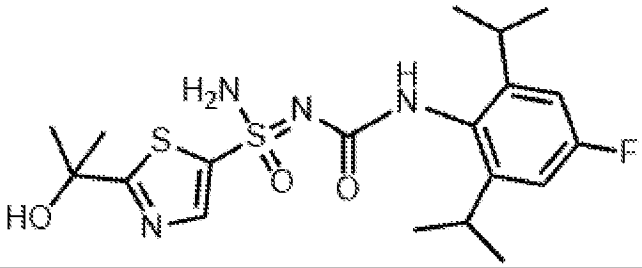
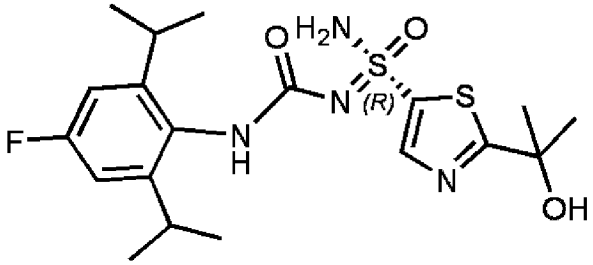
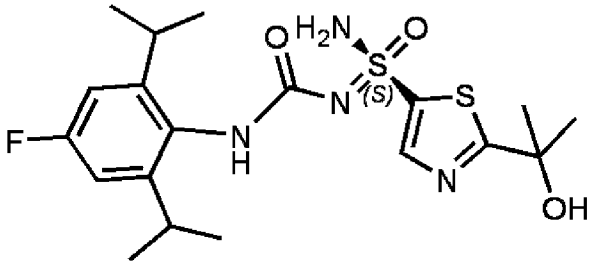
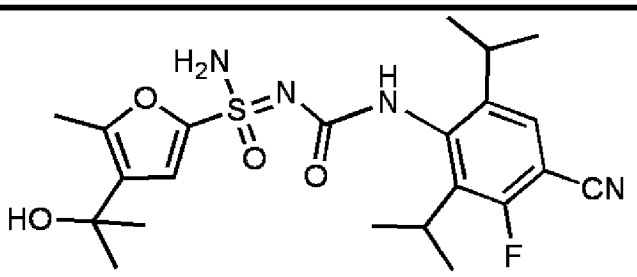
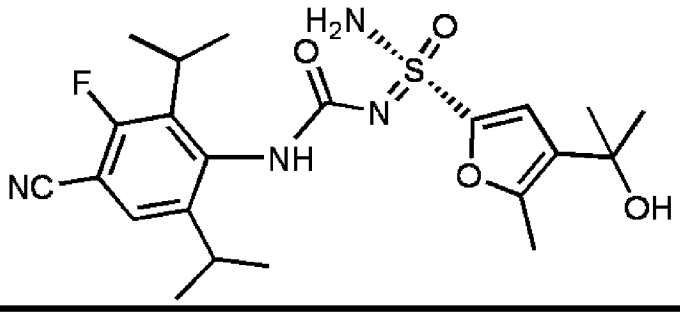
168	
168a	
168b	
170	

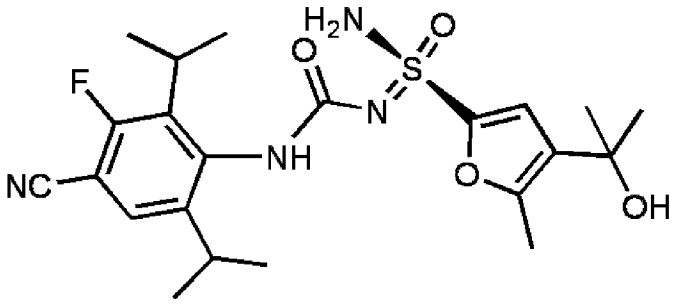
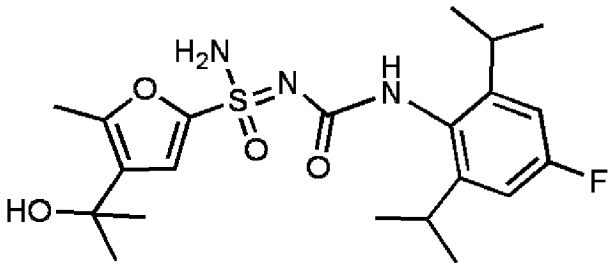
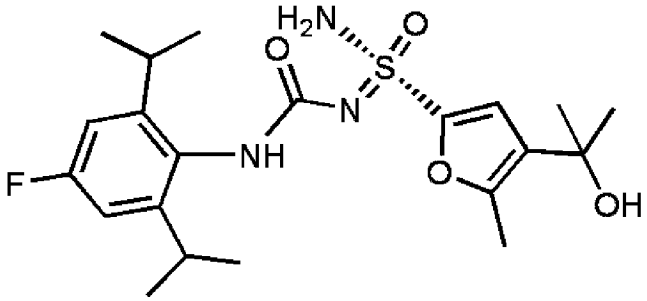
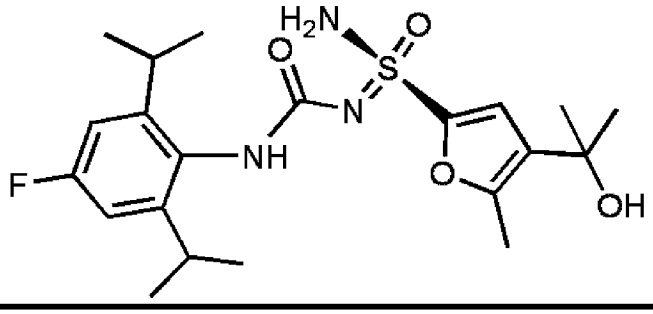
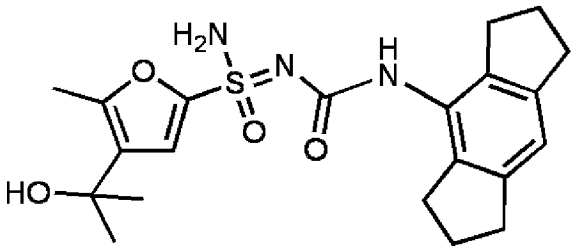
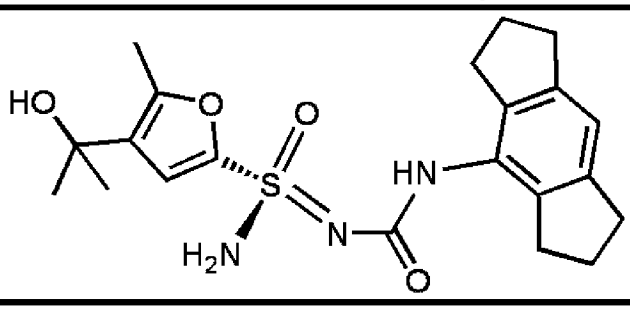
170a	
170b	
171	
171a	

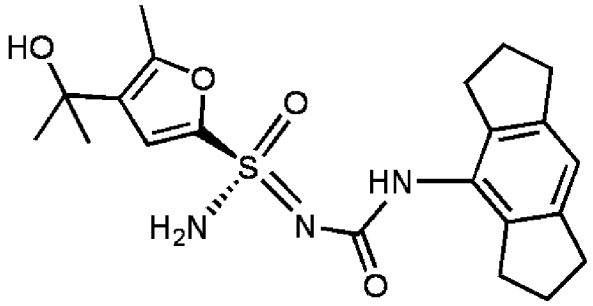
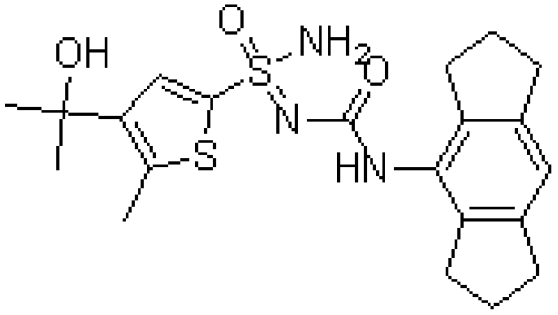
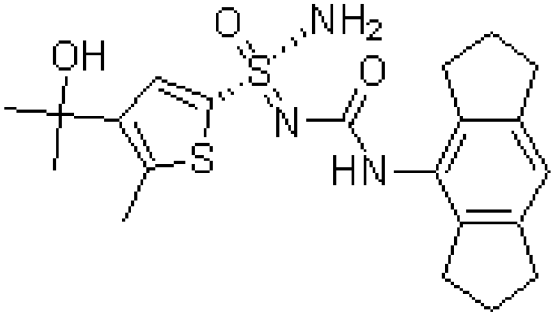
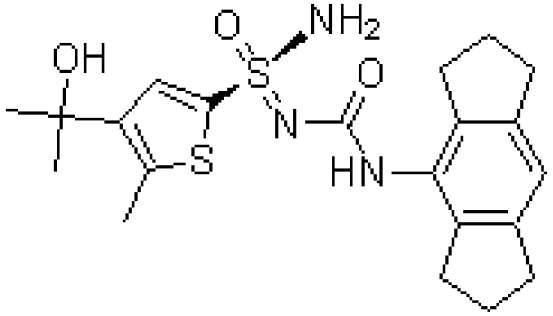
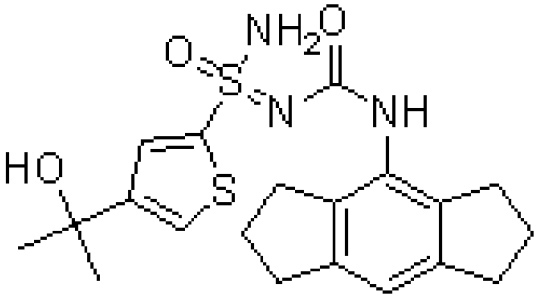
171b	
172	
172a	
172b	
173	

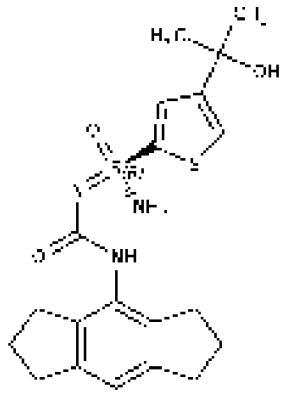
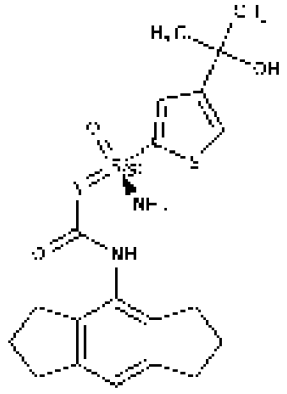
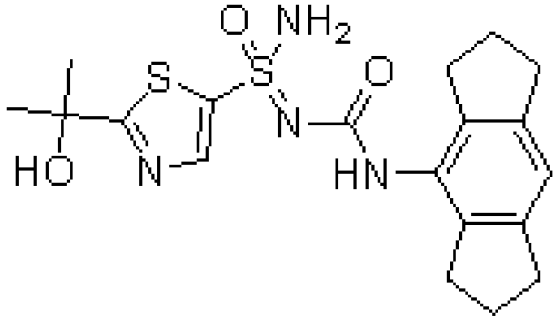
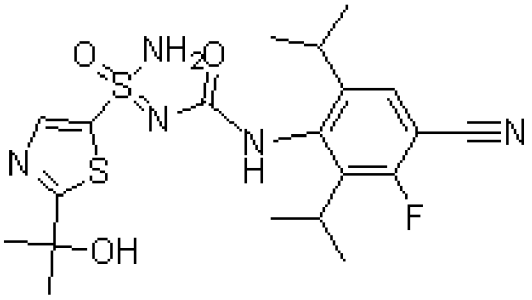
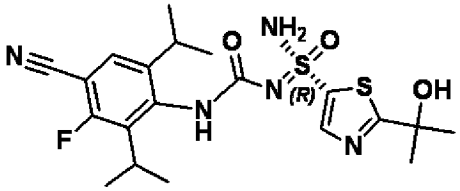
173a	
173b	
174	
174a	
174b	
176	

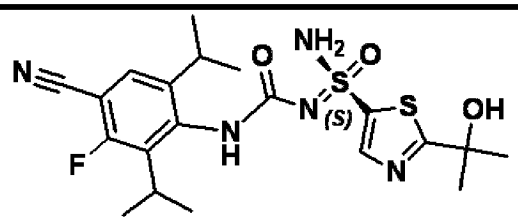
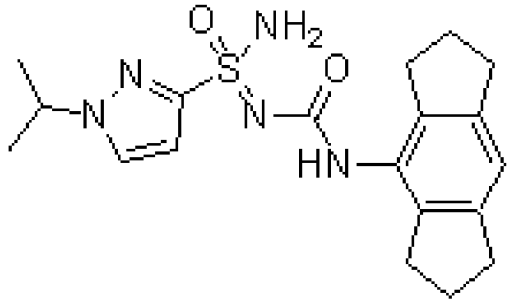
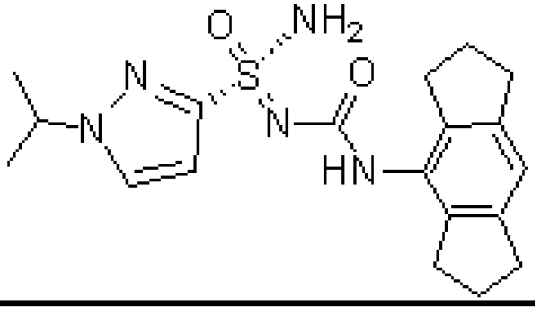
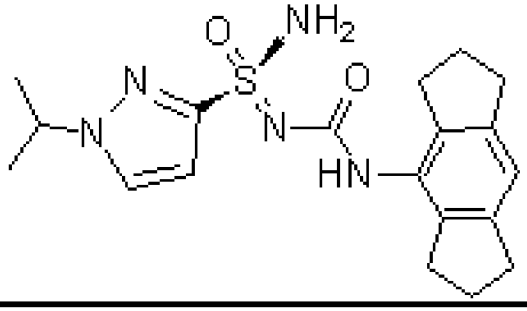
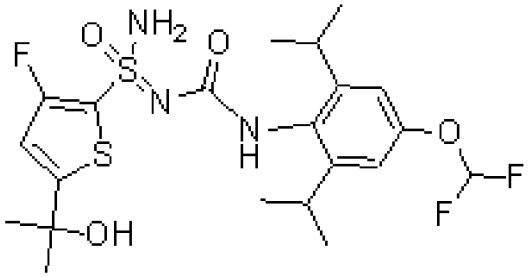
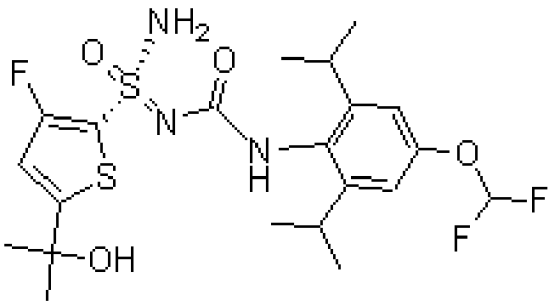
176a	
176b	
177	
177a	

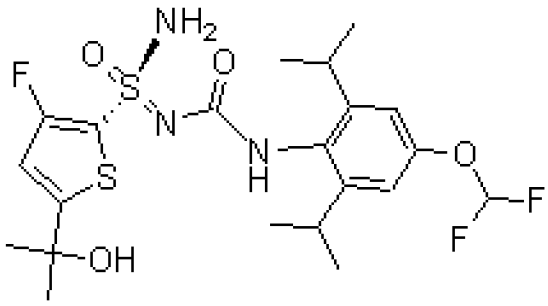
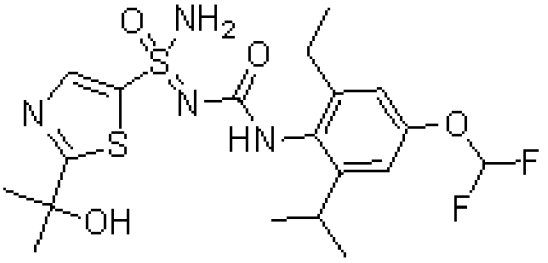
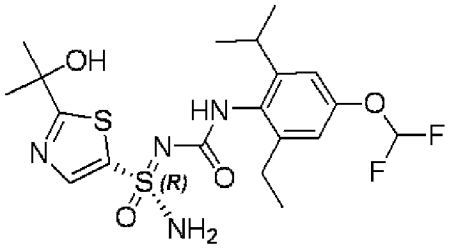
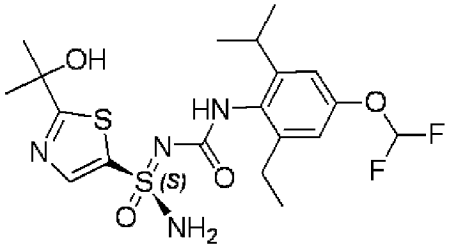
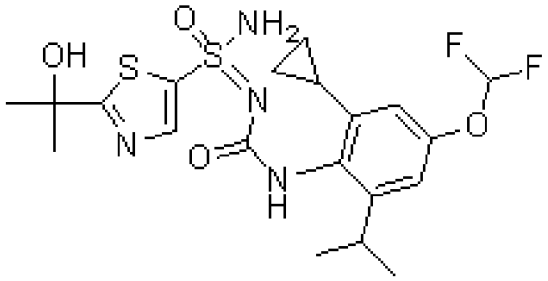
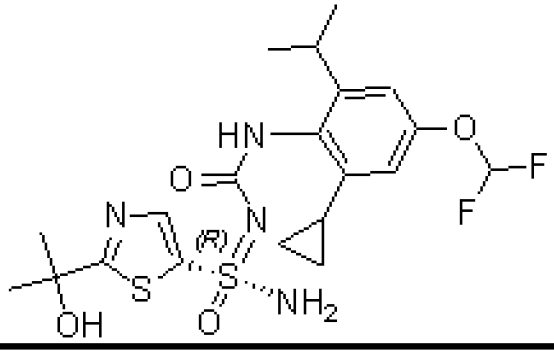
177b	
178	
178a	
178b	
179	
179a	

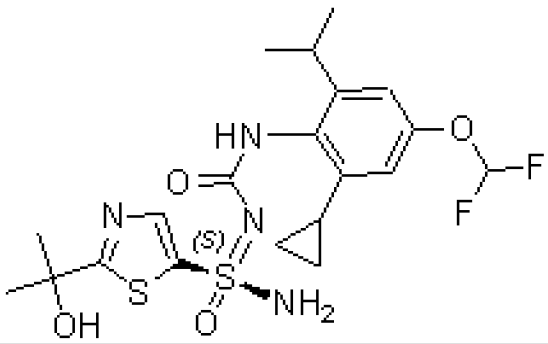
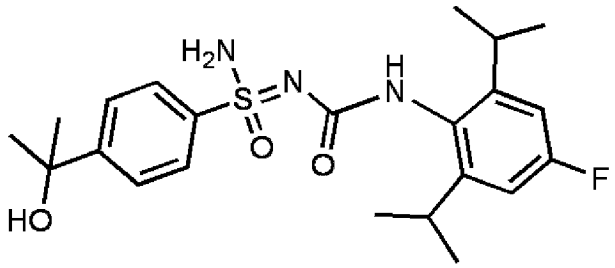
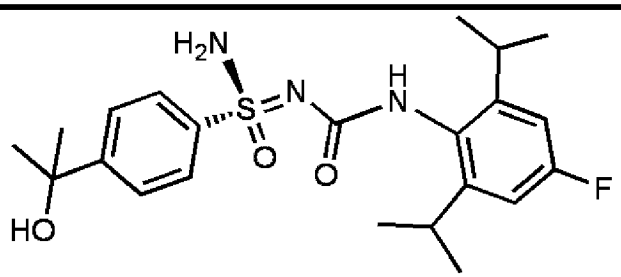
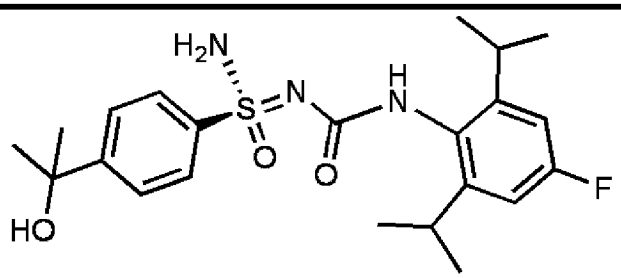
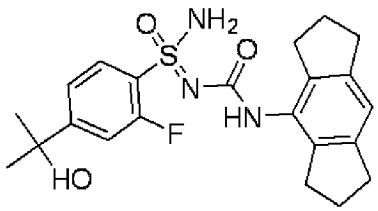
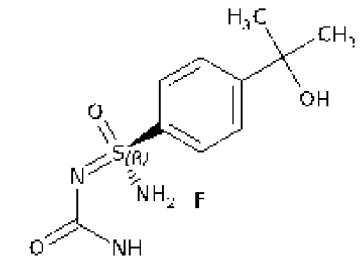
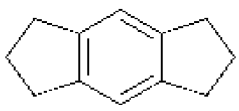
179b	
180	
180a	
180b	
181	
181a	

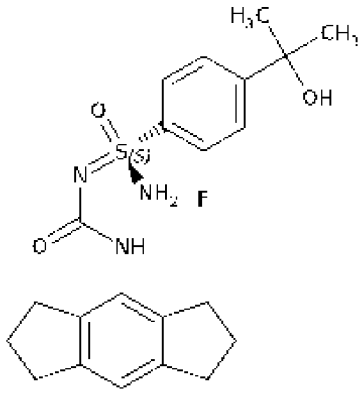
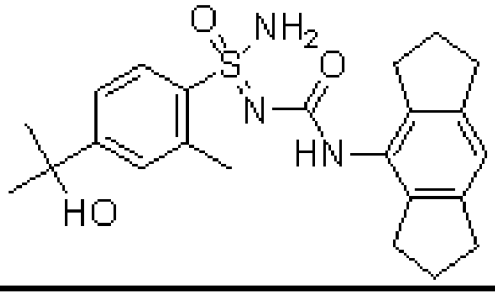
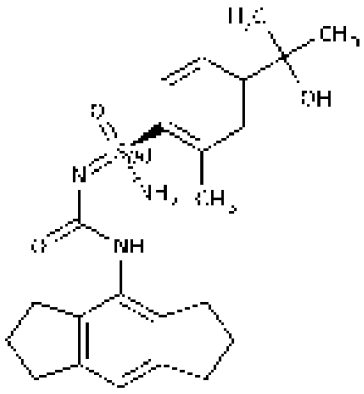
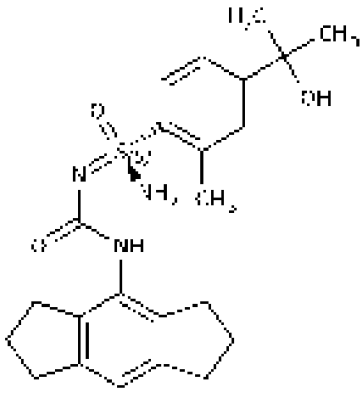
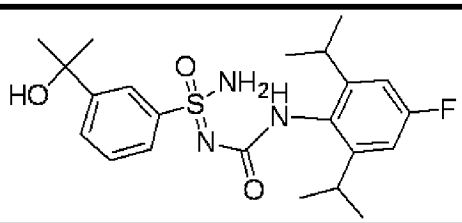
181b	
182	
182a	
182b	
183	

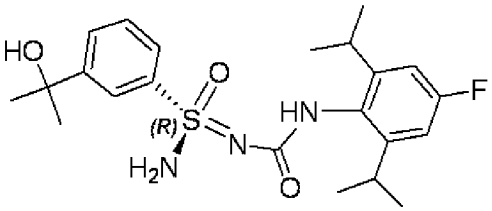
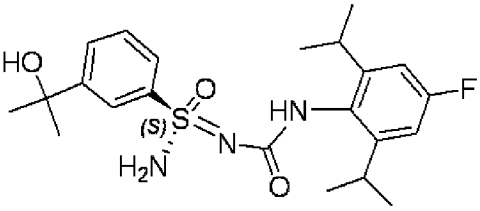
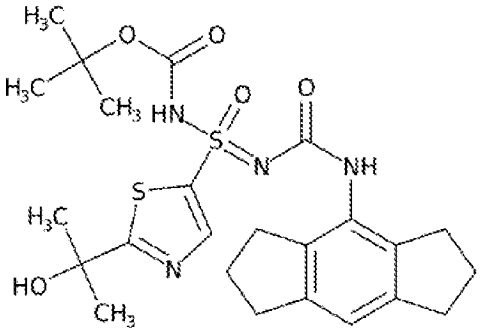
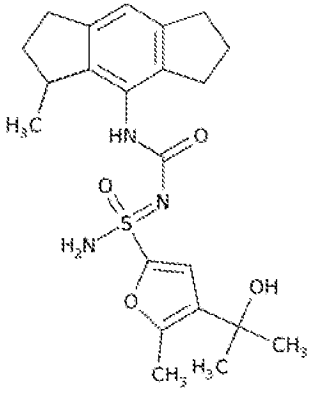
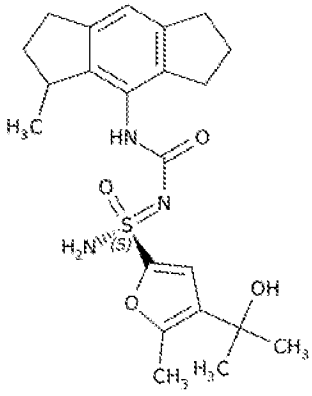
183a	
183b	
184	
185	
185a	

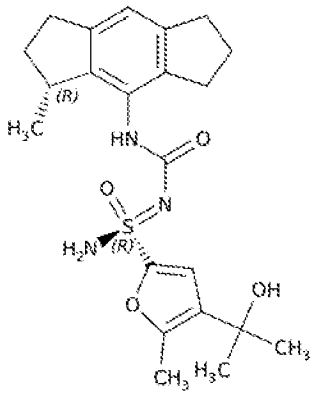
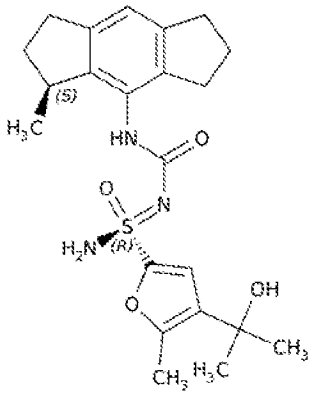
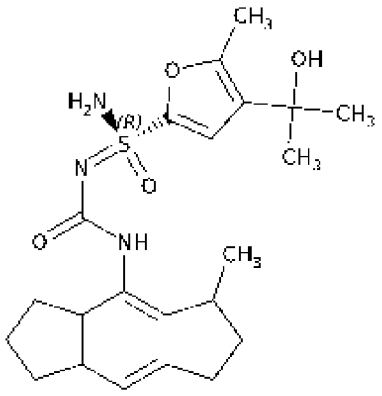
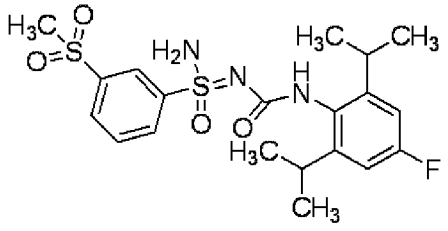
185b	
186	
186a	
186b	
187	
187a	

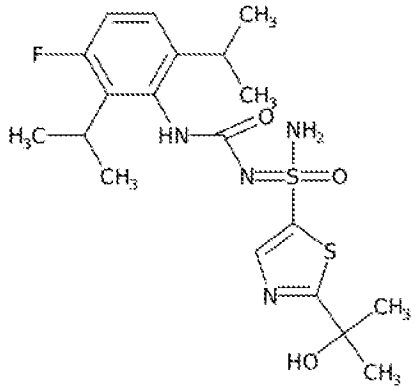
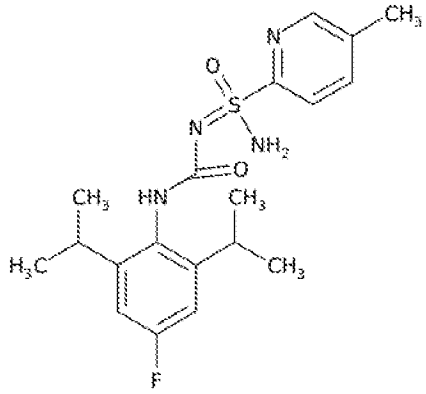
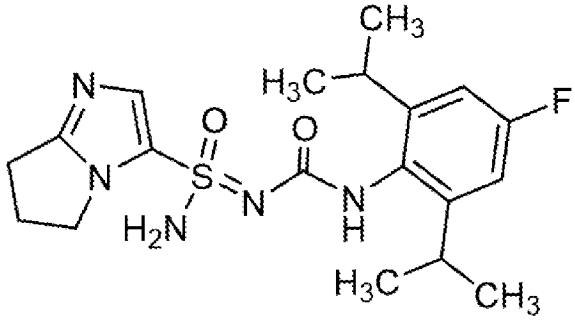
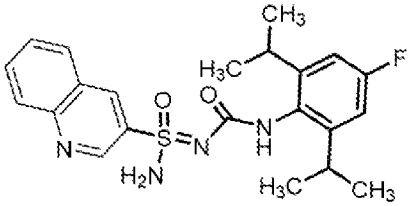
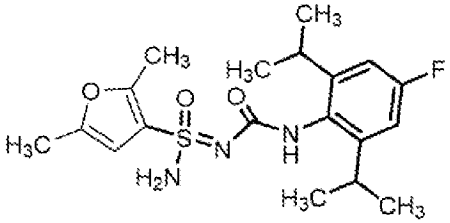
187b	
188	
188a	
188b	
189	
189a	

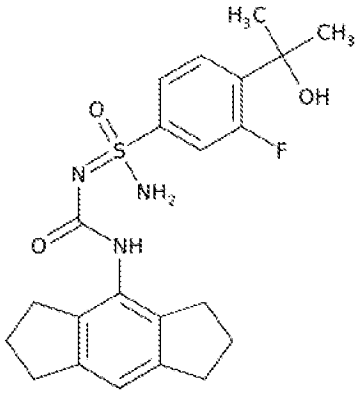
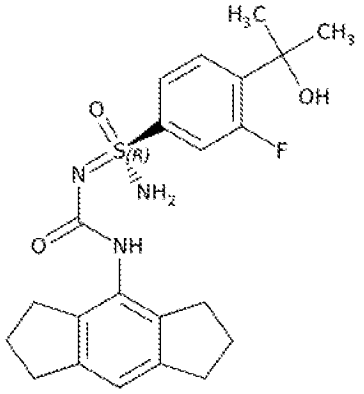
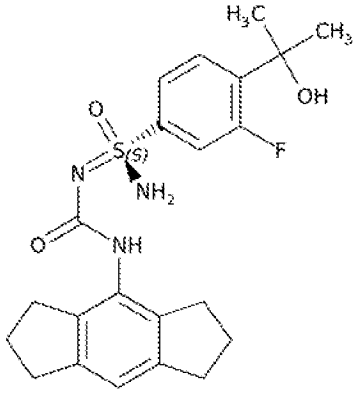
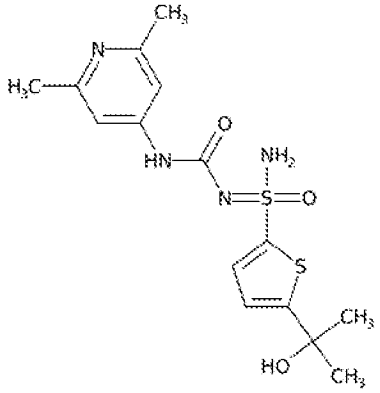
189b	
190	
190a	
190b	
191	
191a	 

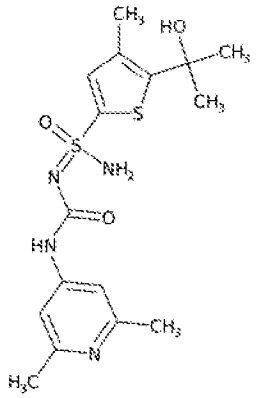
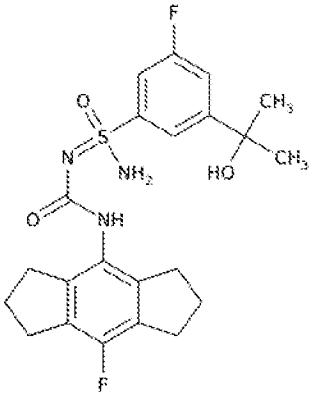
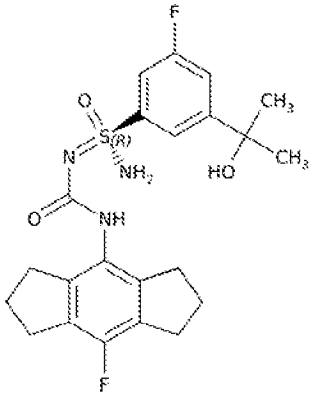
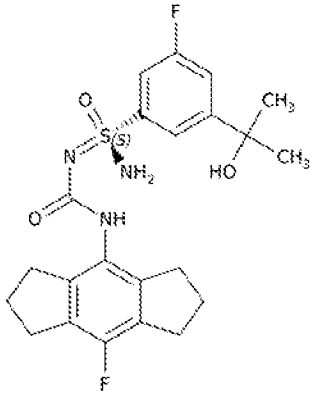
191b	
192	
192a	
192b	
193	

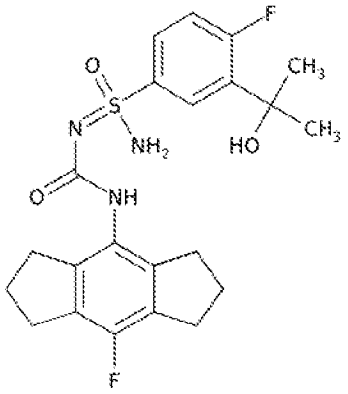
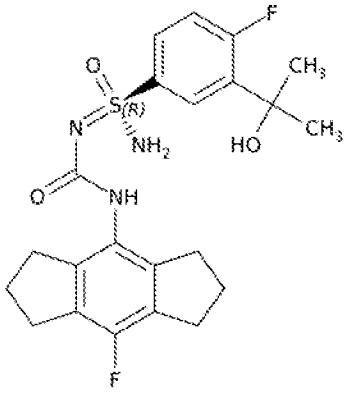
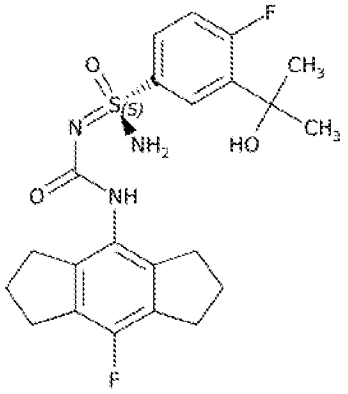
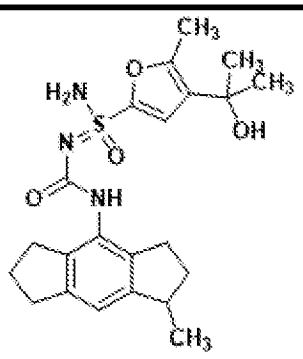
193a	
193b	
194	
195	
195a	

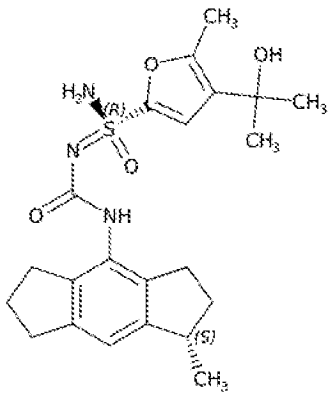
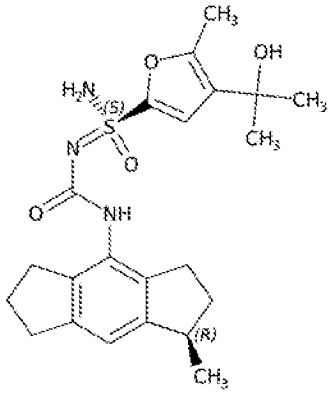
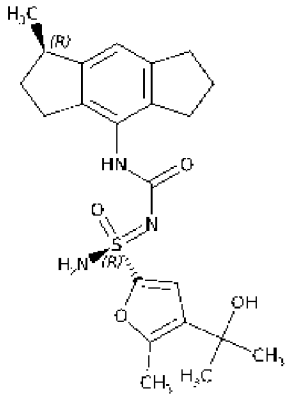
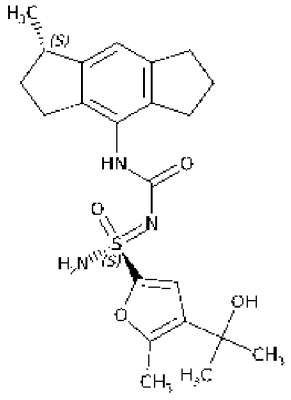
195ba	
195bb	
195e	
196	

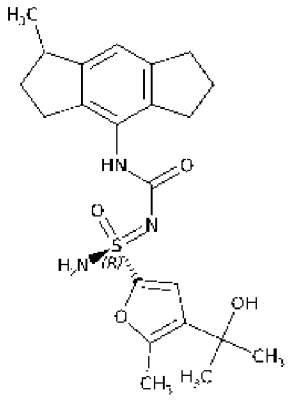
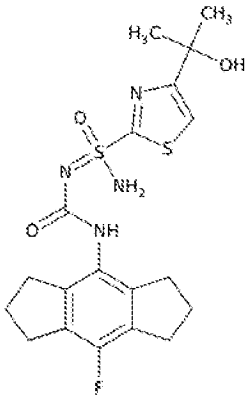
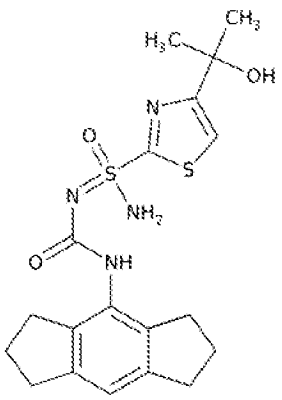
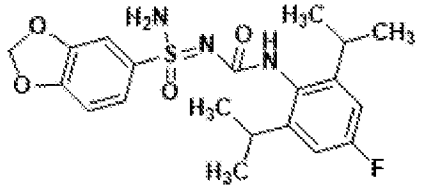
197	
198	
199	
200	
201	

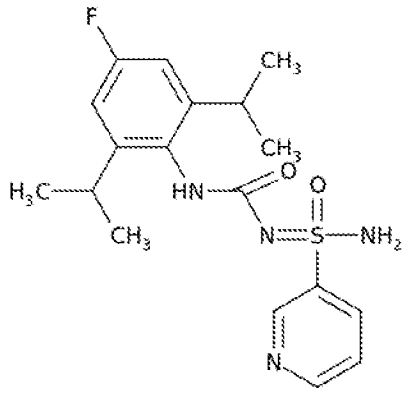
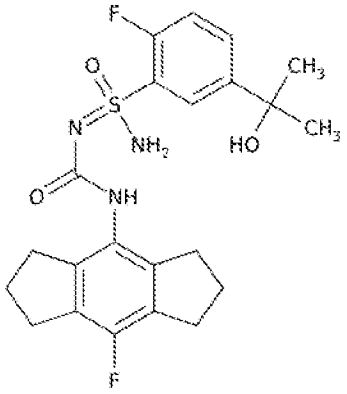
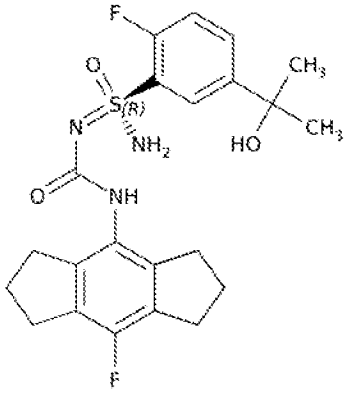
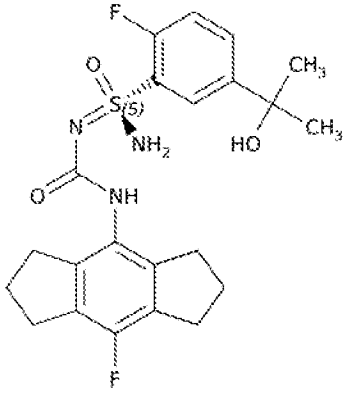
202	
202a	
202b	
203	

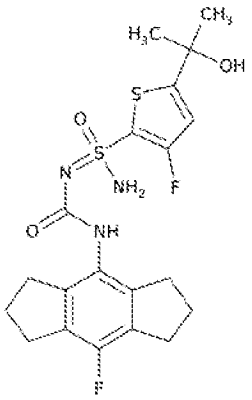
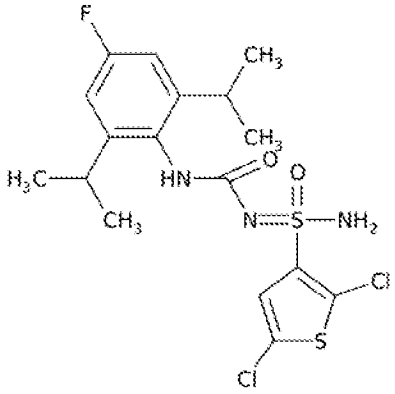
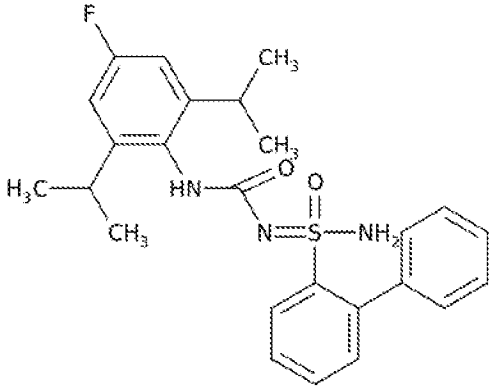
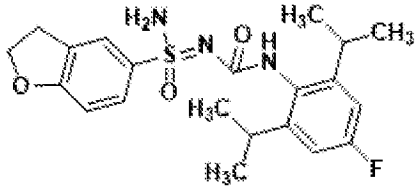
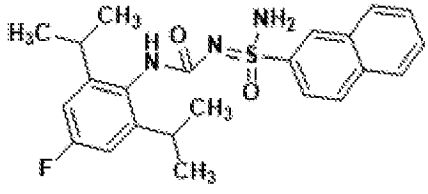
204	
205	
205a	
205b	

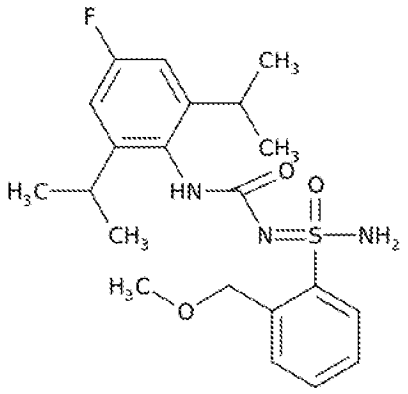
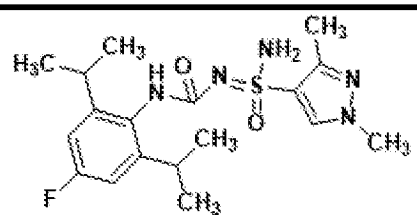
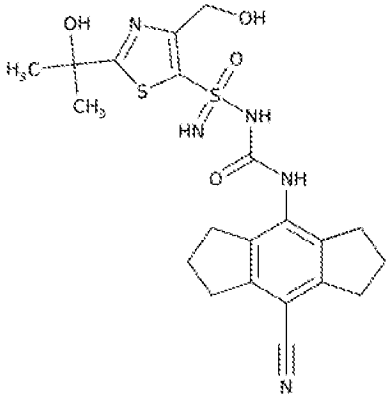
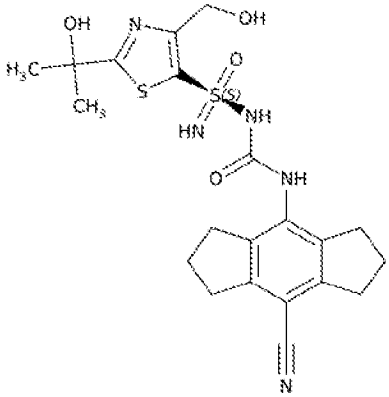
206	
206a	
206b	
207	

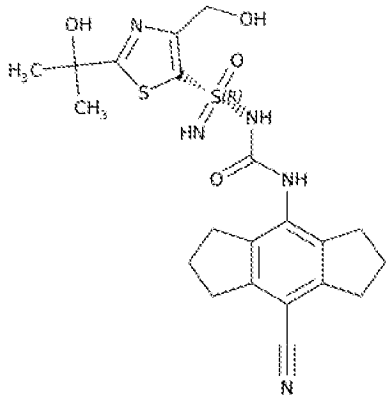
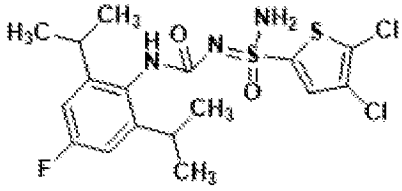
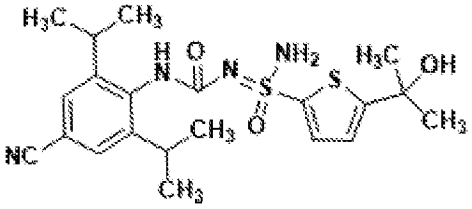
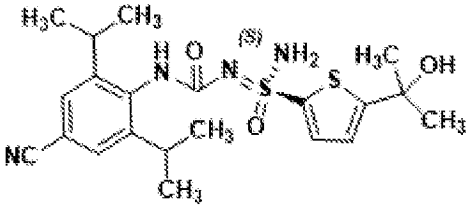
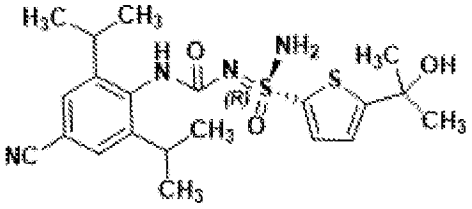
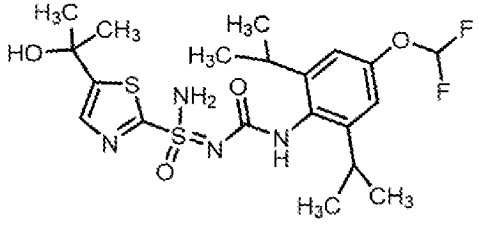
207a	
207b	
207bb	
207aa	

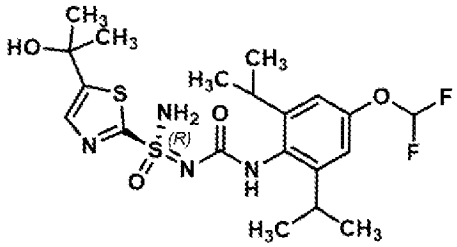
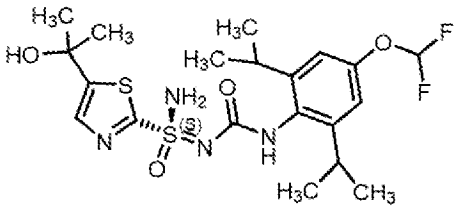
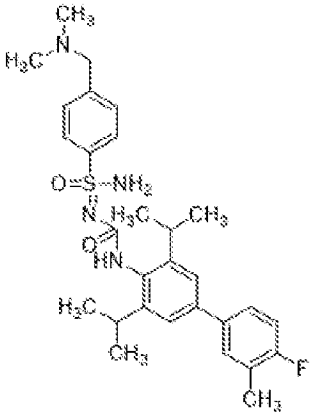
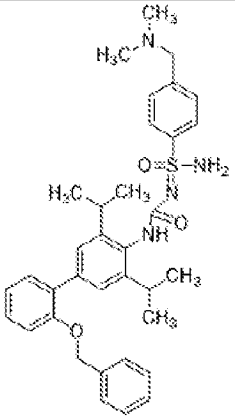
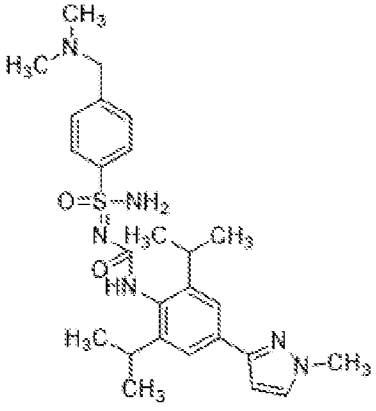
207c	
208	
209	
210	

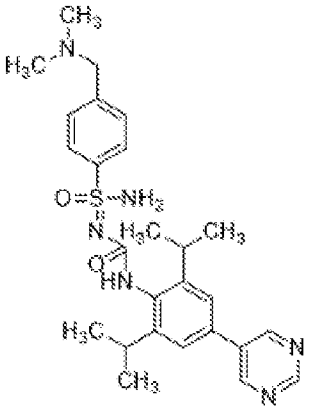
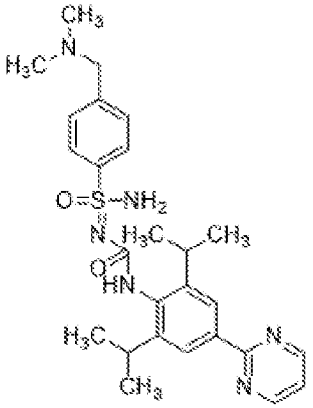
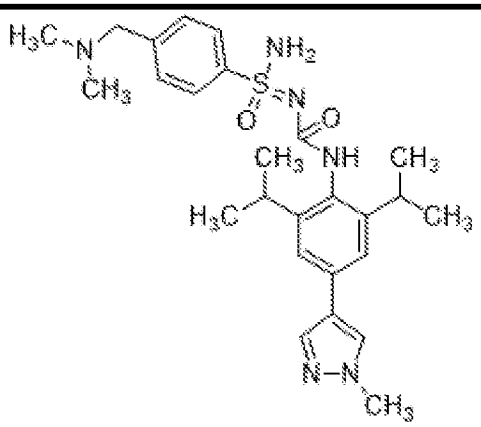
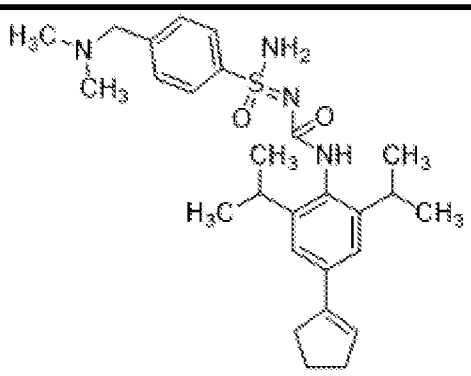
211	
212	
212a	
212b	

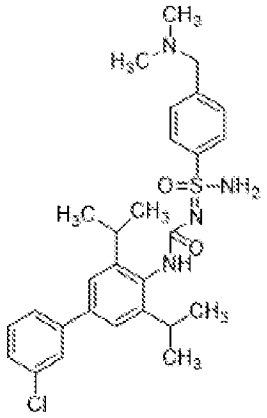
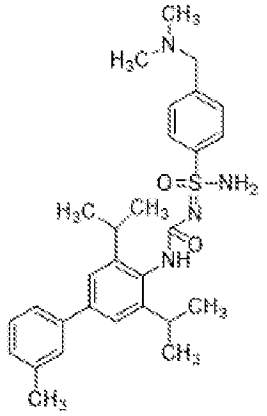
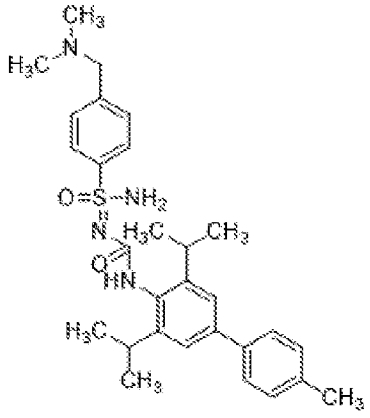
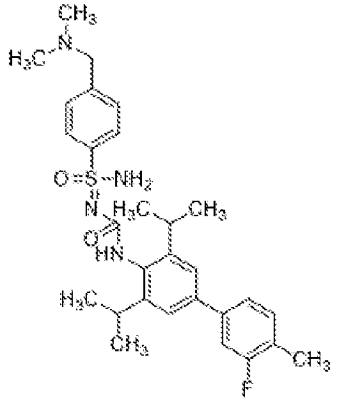
213	
214	
215	
216	
217	

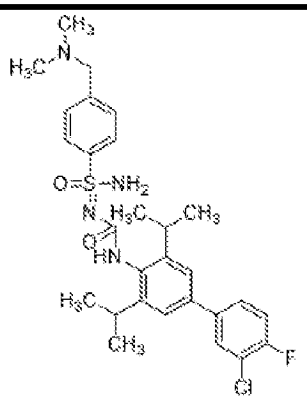
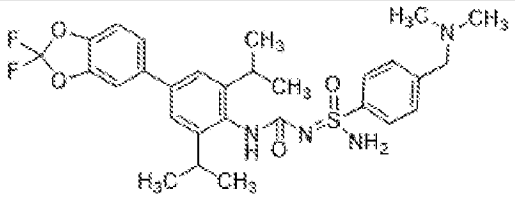
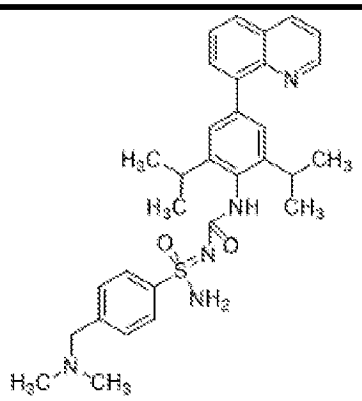
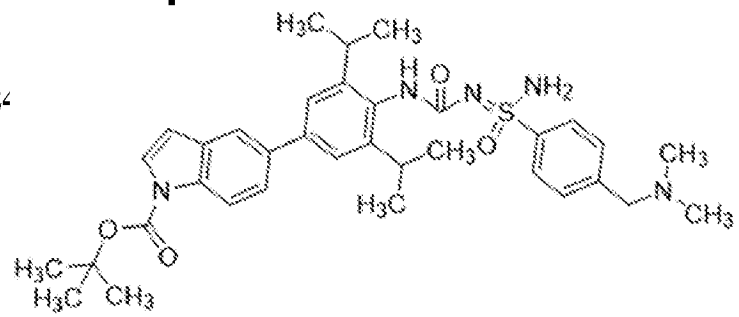
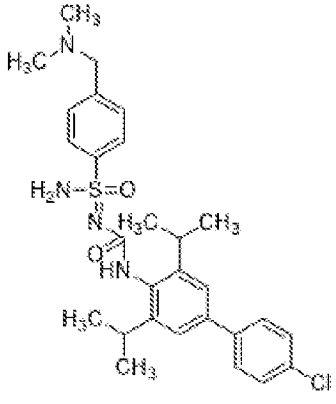
218	
219	
220	
220a	

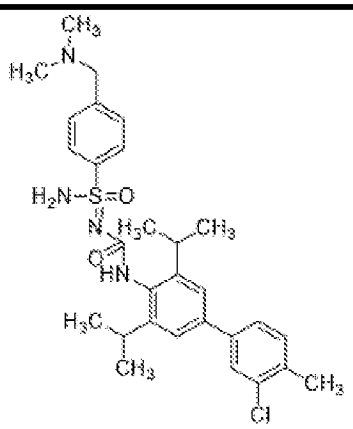
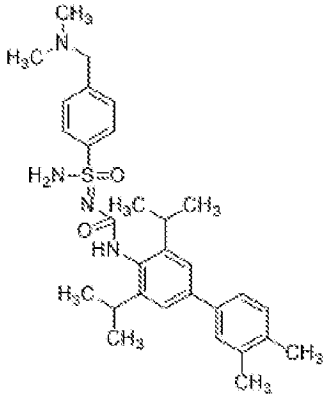
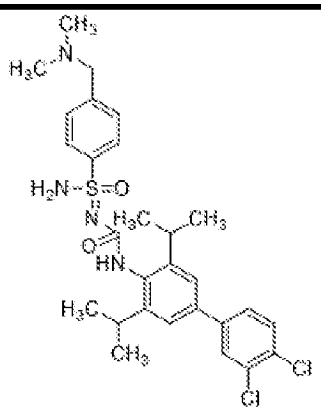
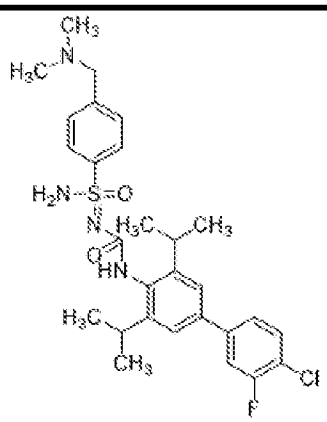
220b	
221	
223	
223a	
223b	
225	

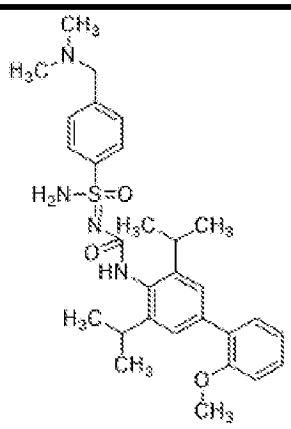
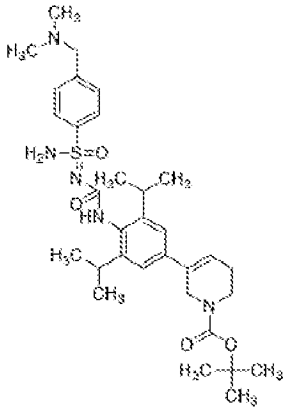
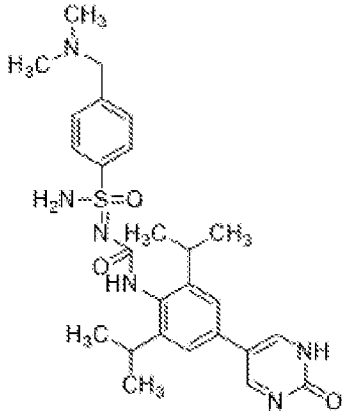
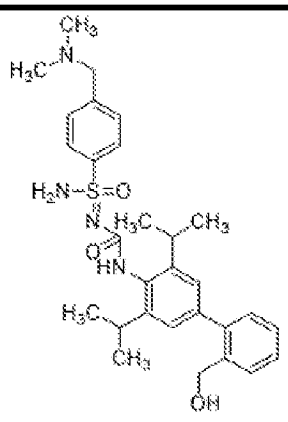
225a	
225b	
226	
227	
228	

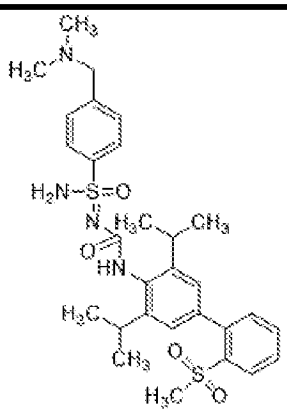
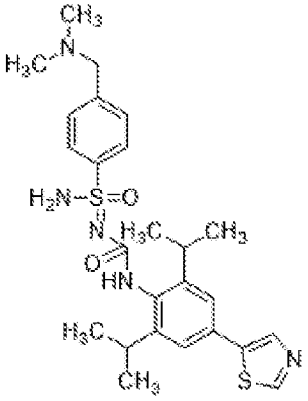
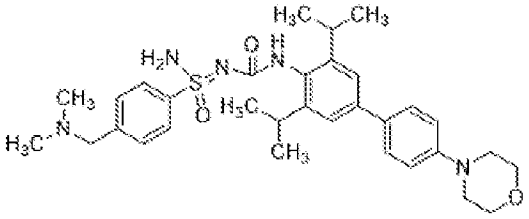
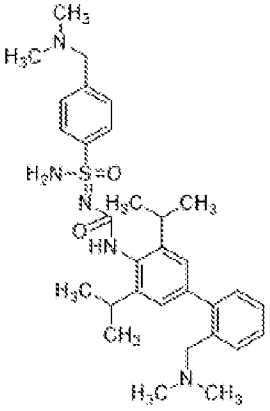
229	
230	
231	
232	

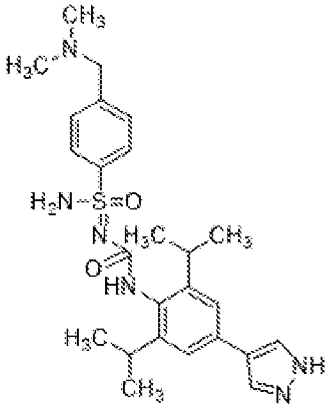
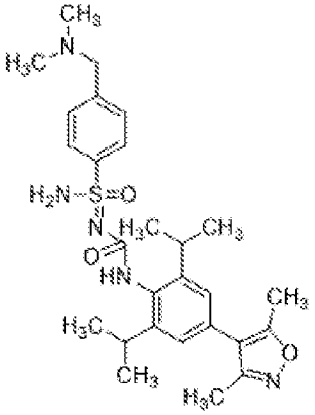
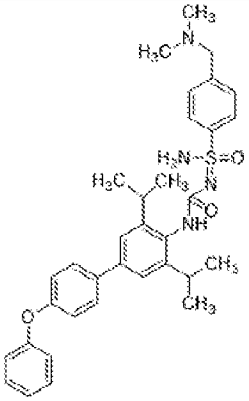
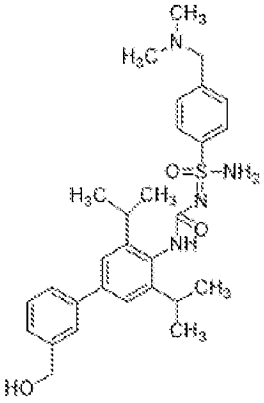
233	
234	
235	
236	

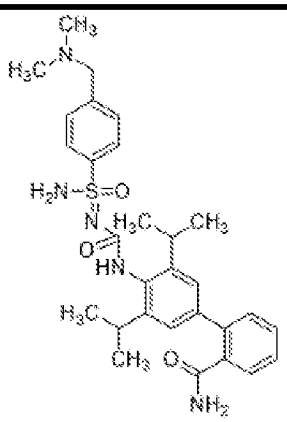
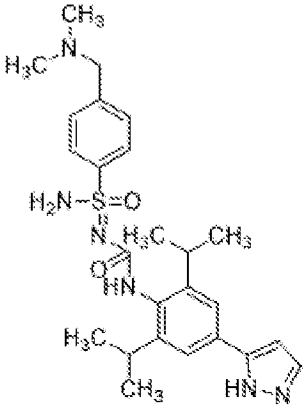
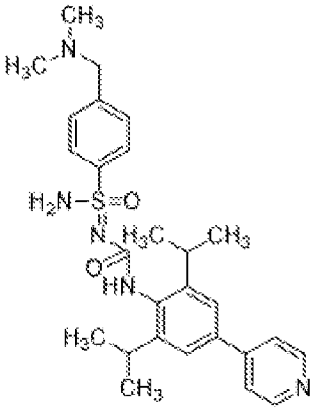
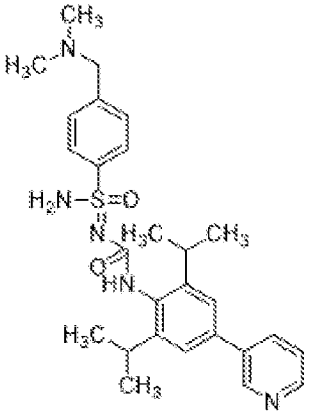
237	
238	
239	
24	
241	

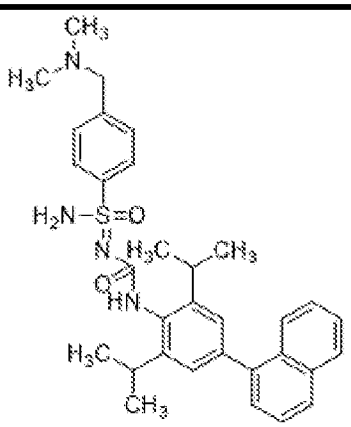
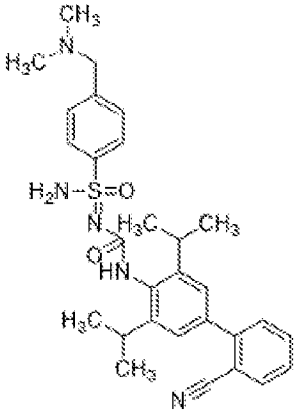
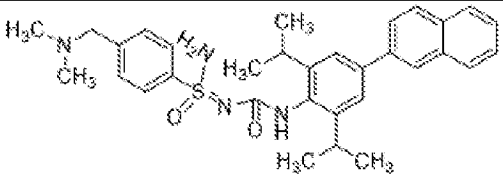
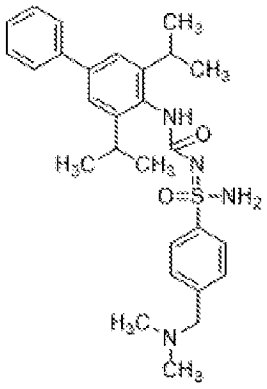
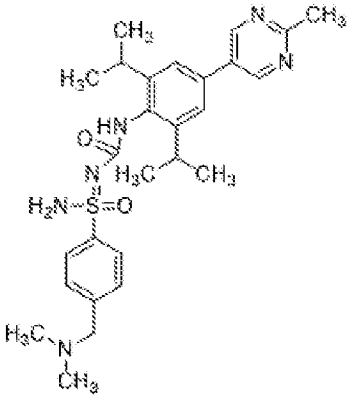
242	
243	
244	
245	

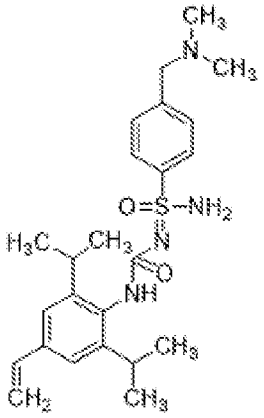
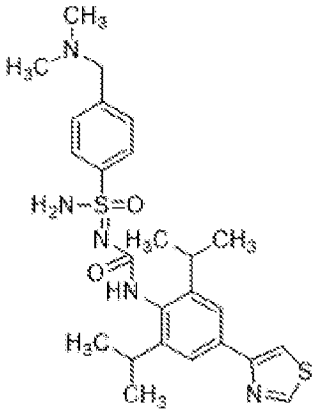
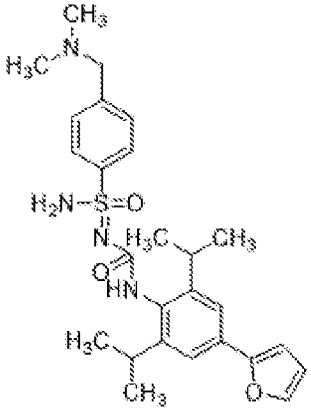
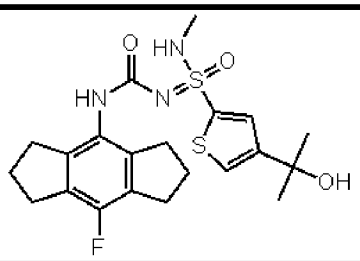
246	
247	
248	
249	

250	
251	
252	
253	

254	
255	
256	
257	

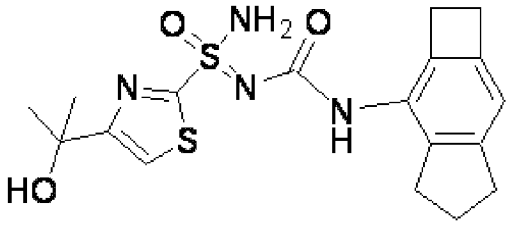
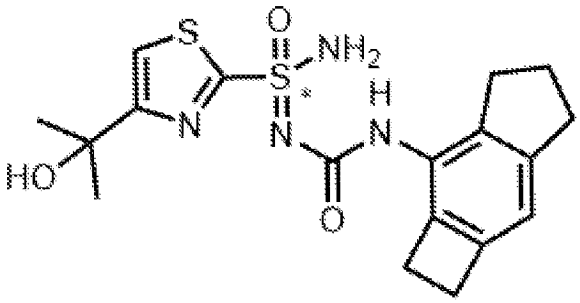
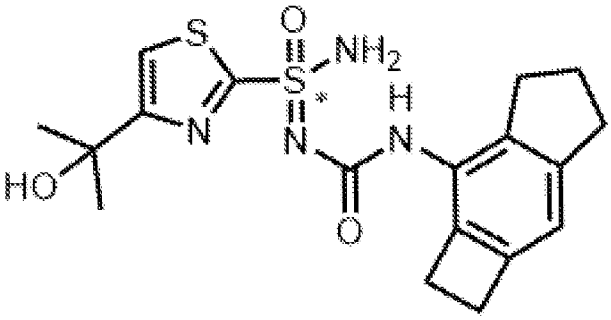
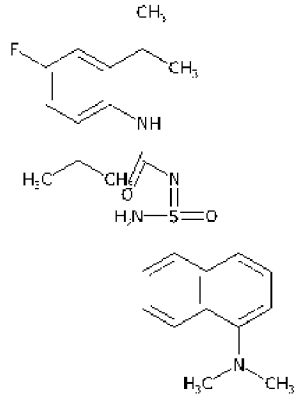
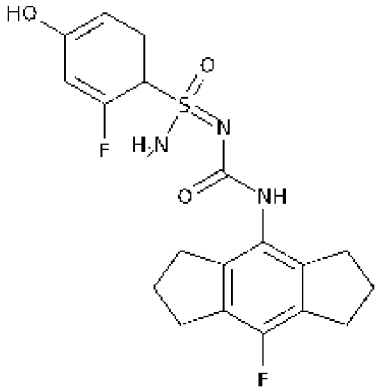
258	
259	
260	
261	

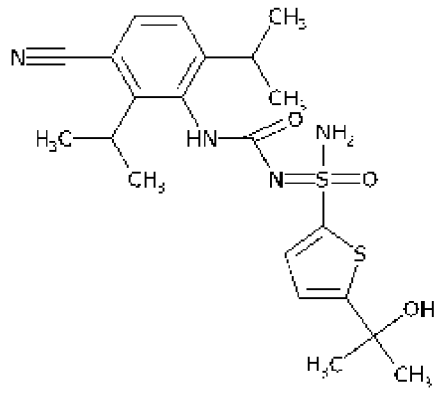
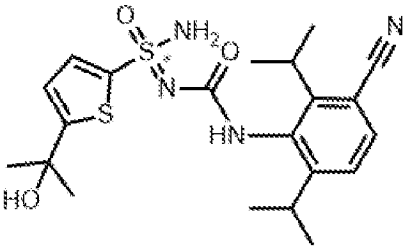
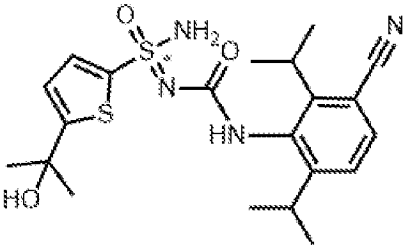
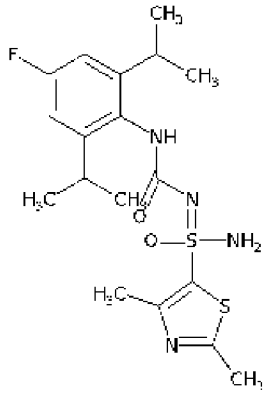
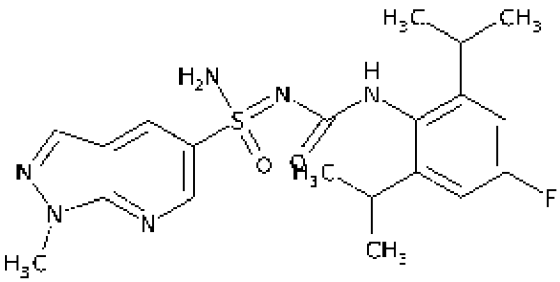
262	
263	
264	
265	
266	

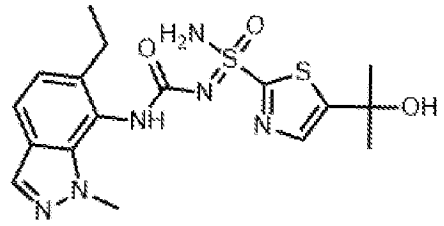
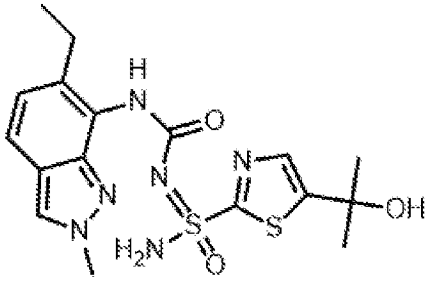
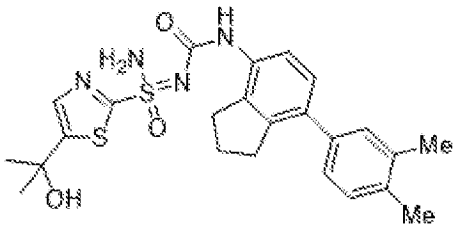
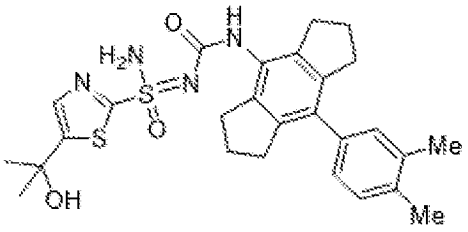
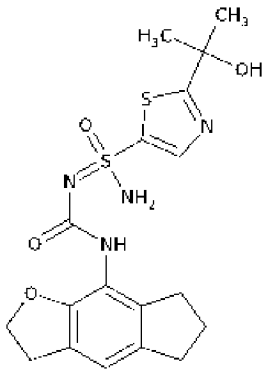
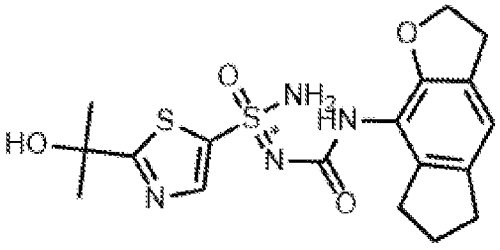
267	
268	
269	
270	

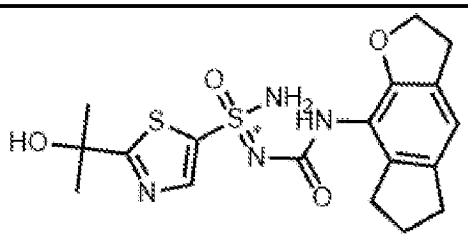
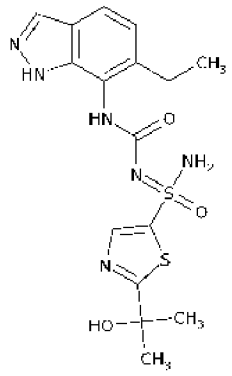
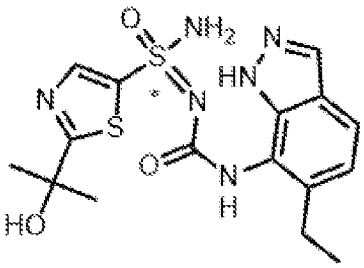
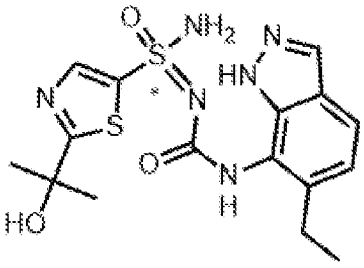
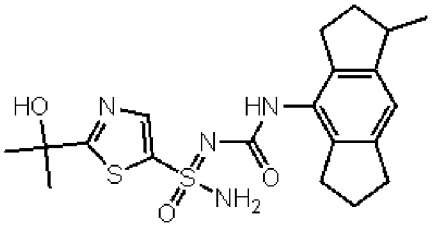
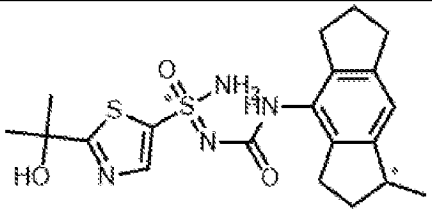
и их фармацевтически приемлемых солей.

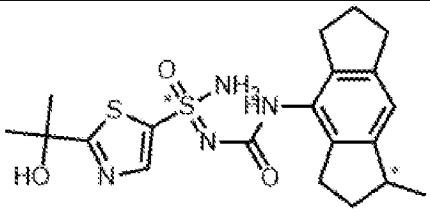
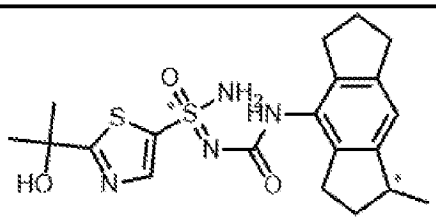
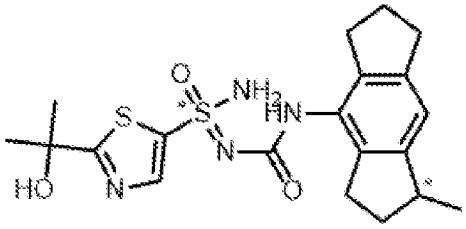
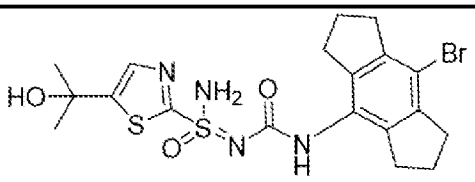
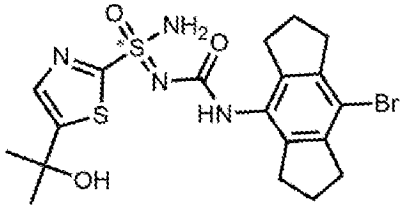
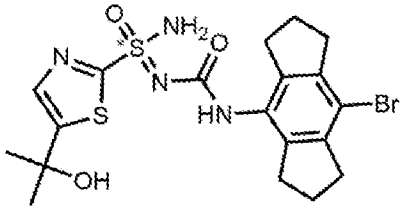
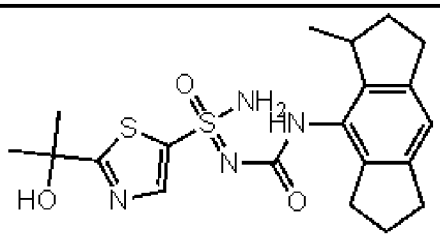
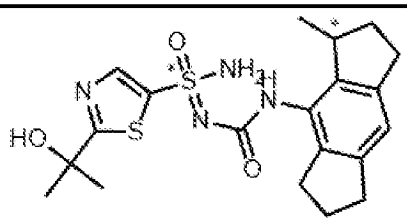
В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из соединений из следующей таблицы:

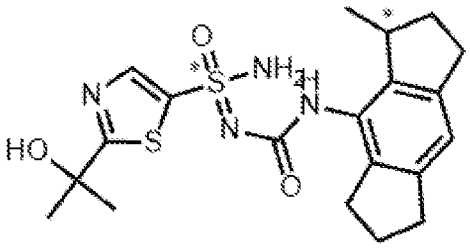
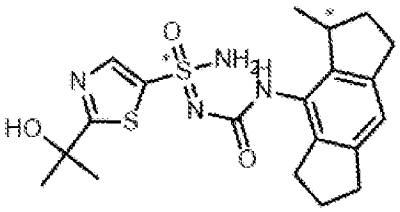
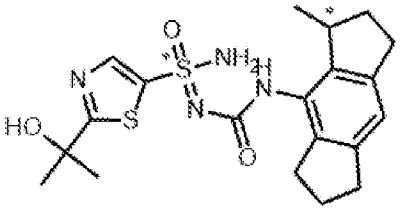
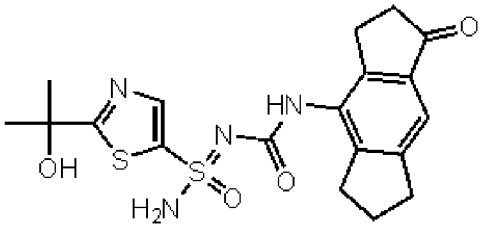
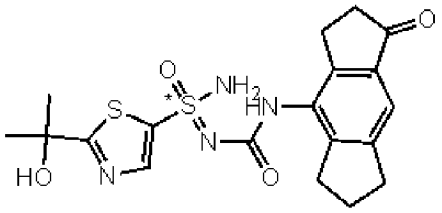
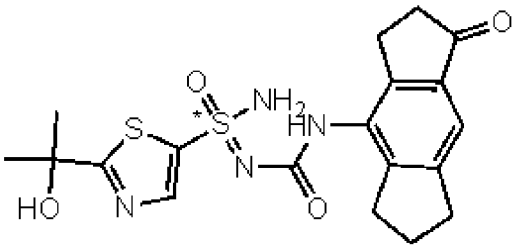
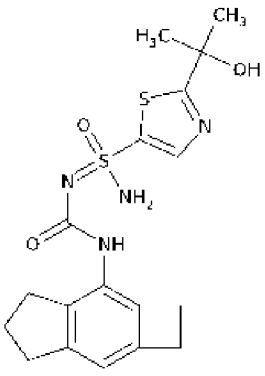
303	
303a	
303b	
306	
307	

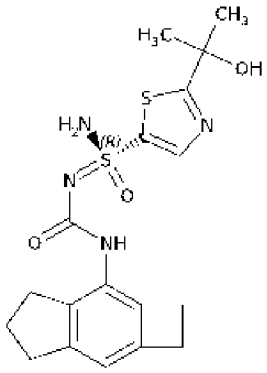
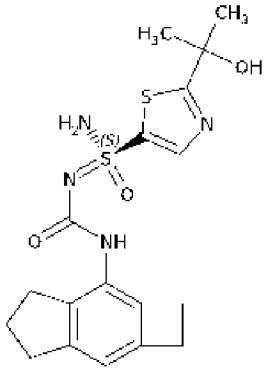
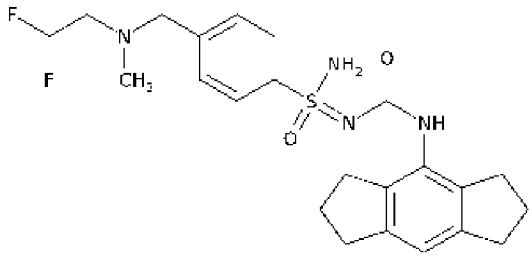
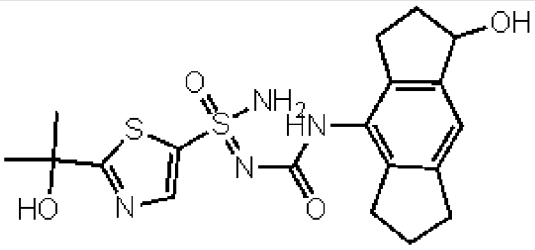
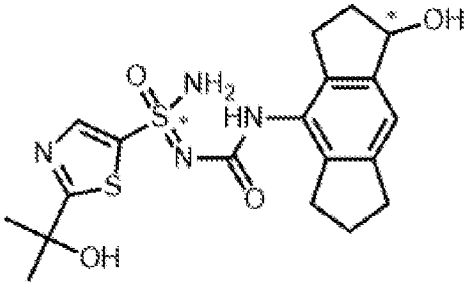
308	
308a	
308b	
309	
310	

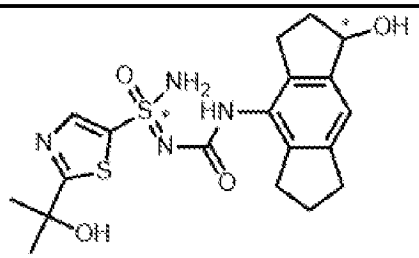
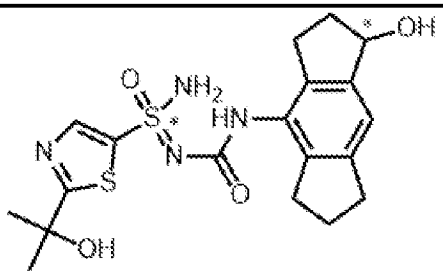
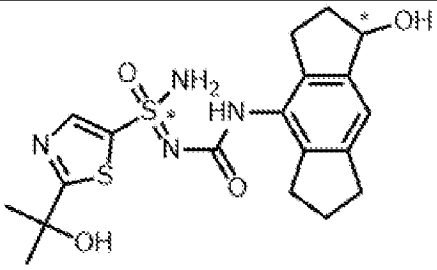
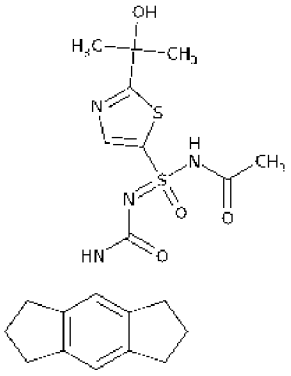
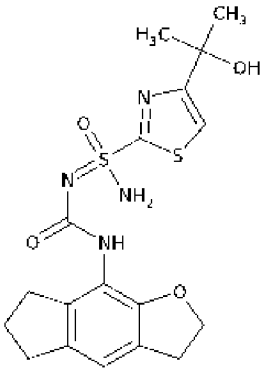
311	
312	
313	
314	
315	
315b	

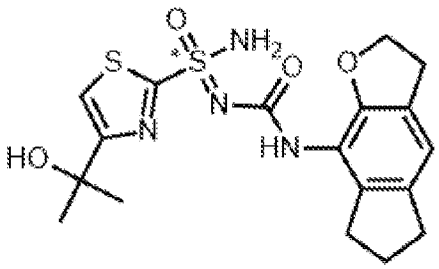
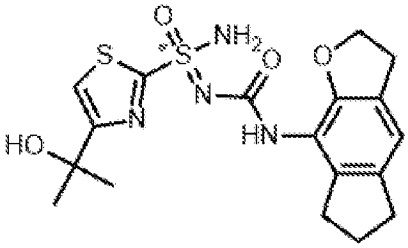
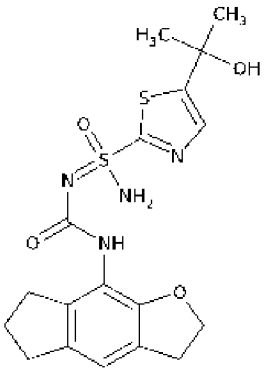
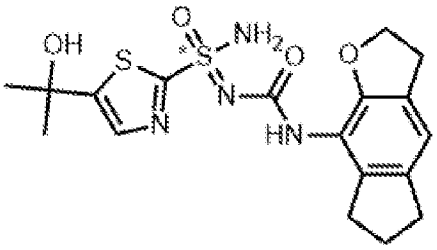
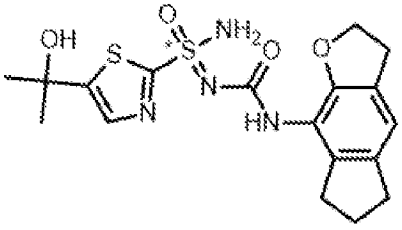
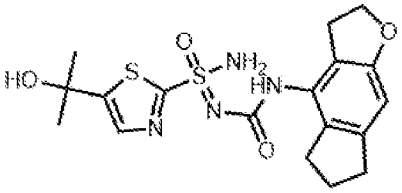
315a	
316	
316a	
316b	
317	
317ab	

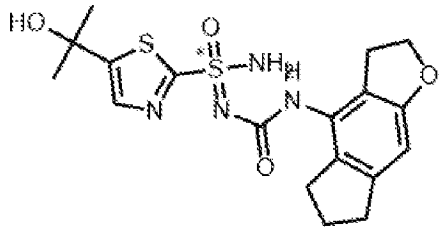
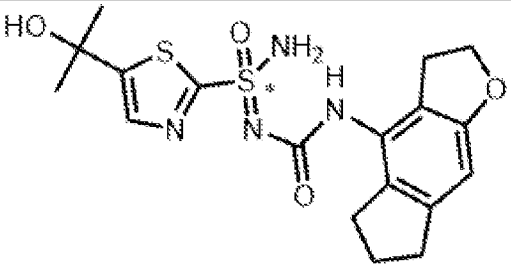
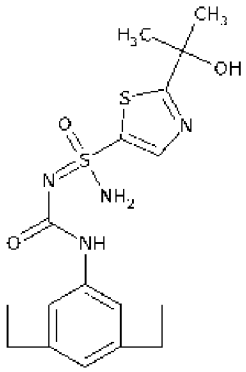
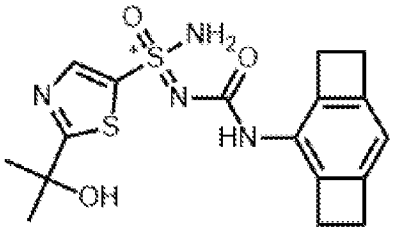
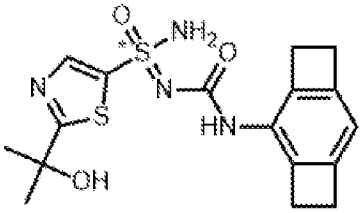
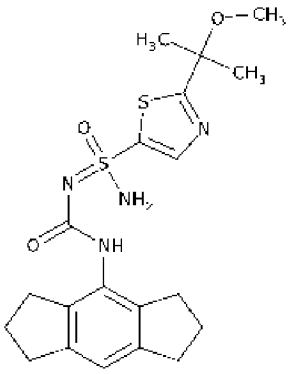
317aa	
317bb	
317ba	
318	
318a	
318b	
319	
319ab	

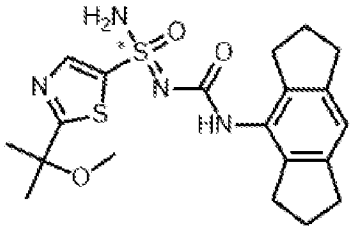
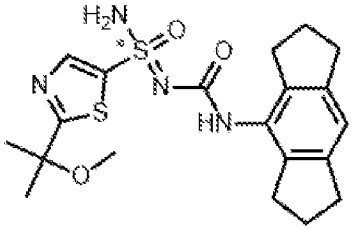
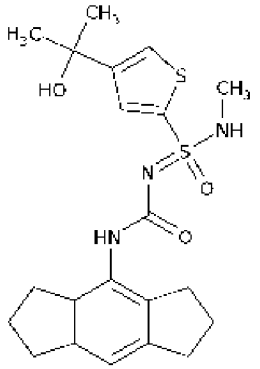
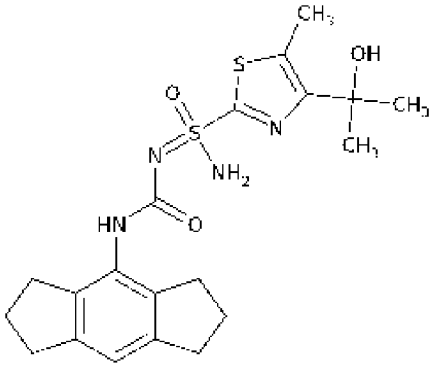
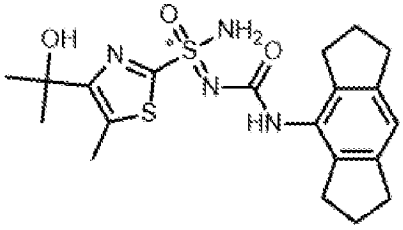
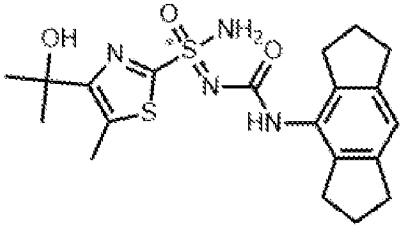
319ba	
319aa	
319bb	
320	
320a	
320b	
321	

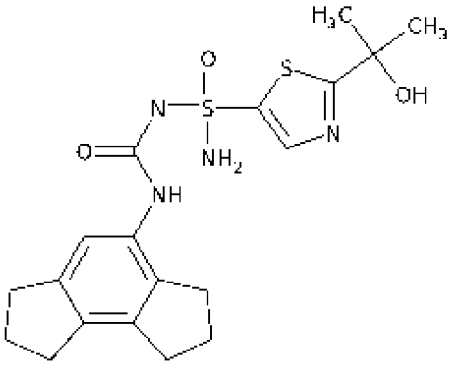
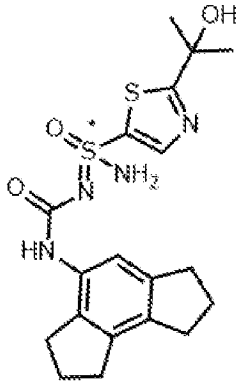
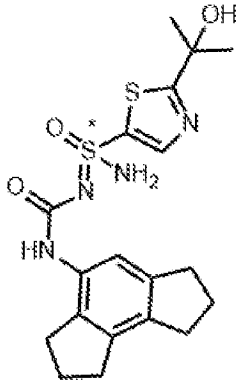
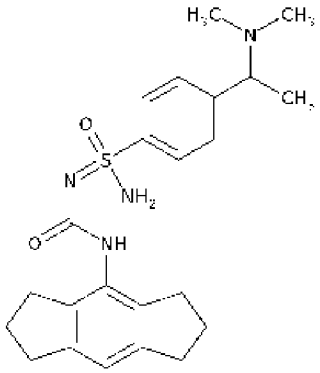
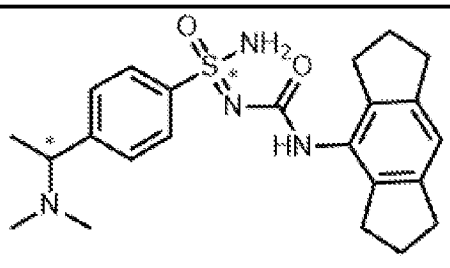
321b	
321a	
322	
323	
323ab	

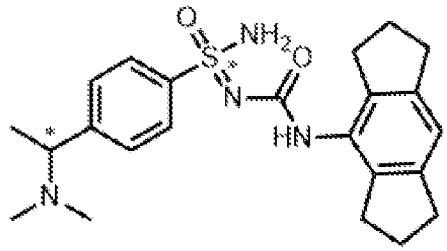
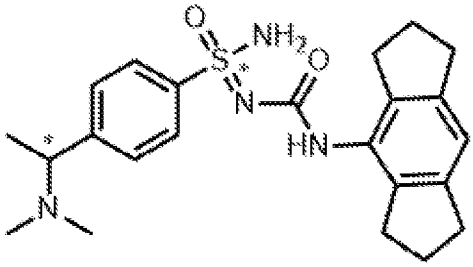
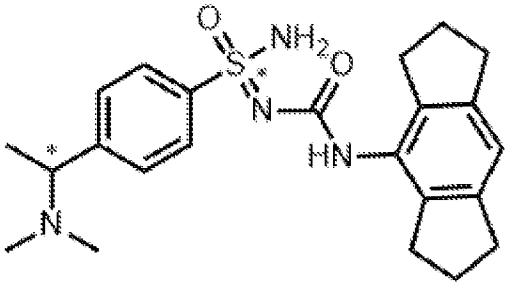
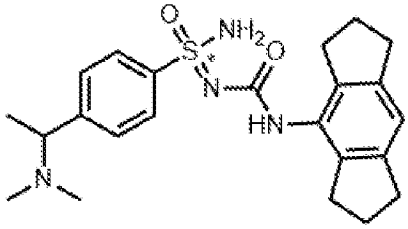
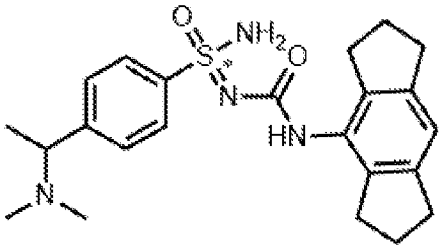
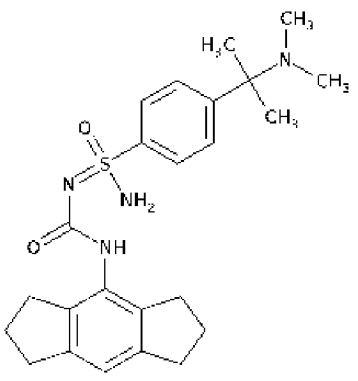
323aa	
323bb	
323ba	
324	
325	

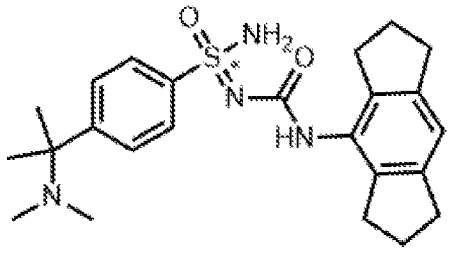
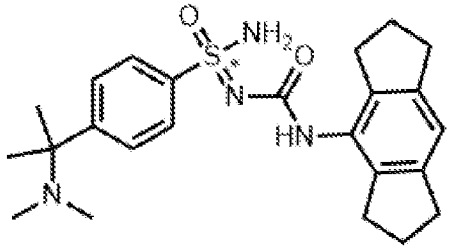
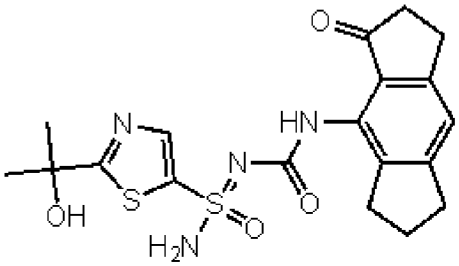
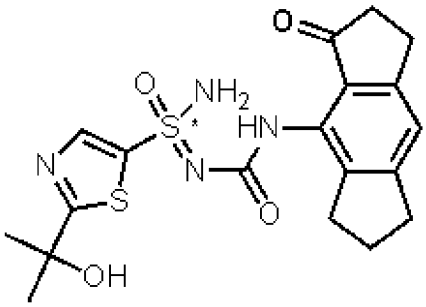
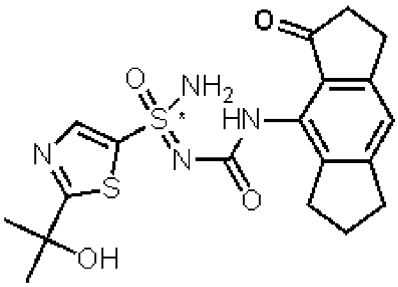
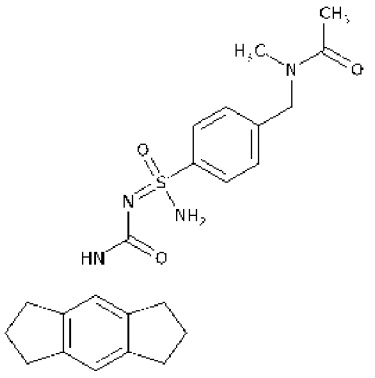
325a	
325b	
326	
326b	
326a	
327	

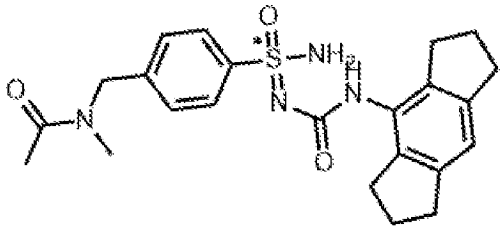
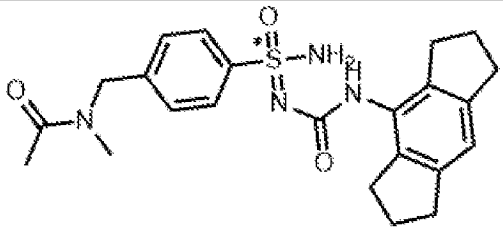
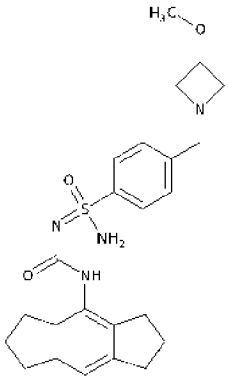
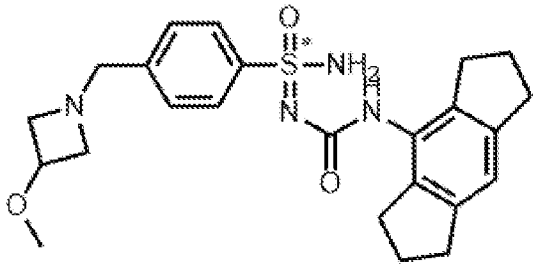
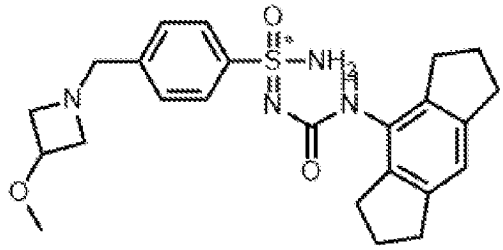
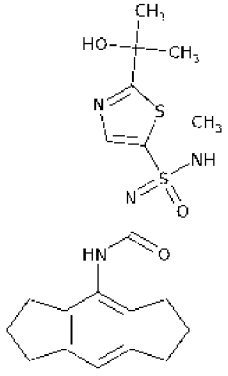
328b	
328a	
329	
329a	
329b	
330	

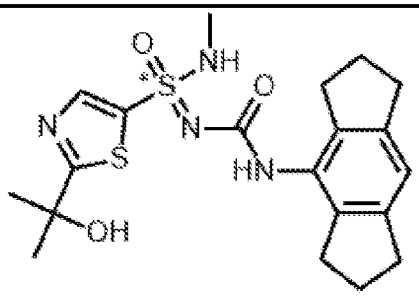
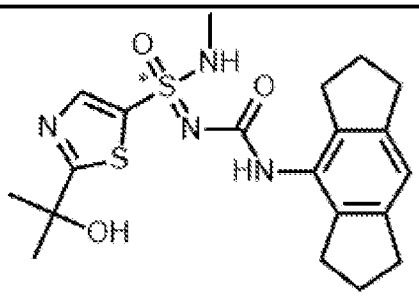
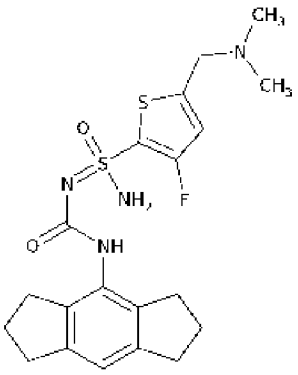
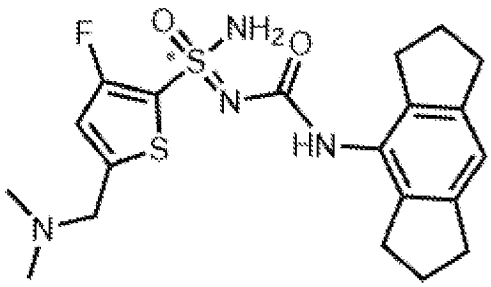
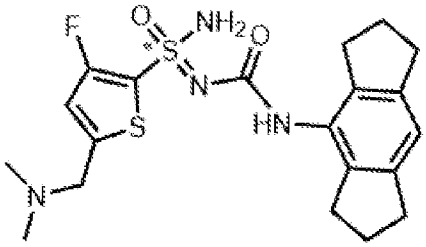
330a	
330b	
331	
332	
332a	
332b	

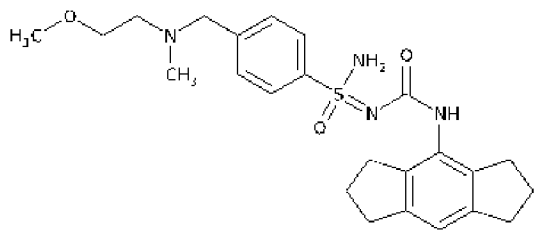
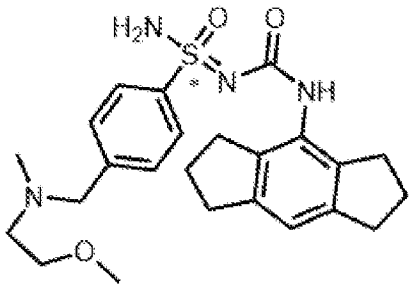
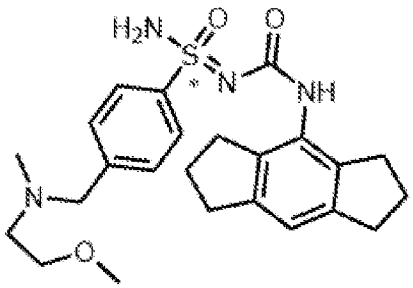
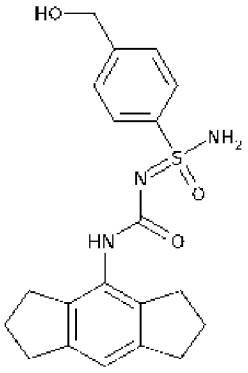
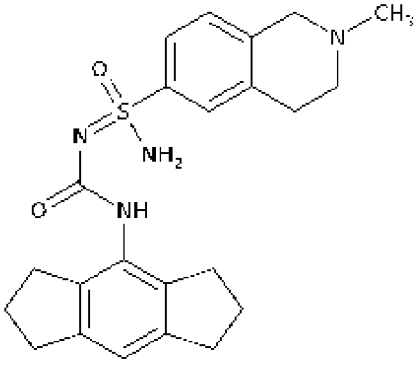
333	
333a	
333b	
334	
334ba	

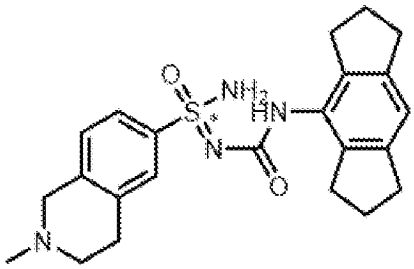
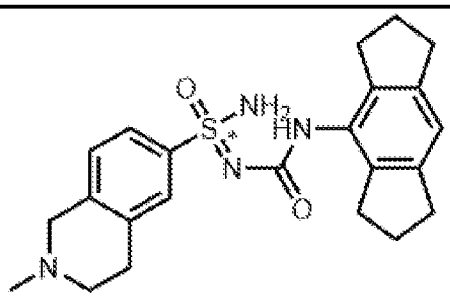
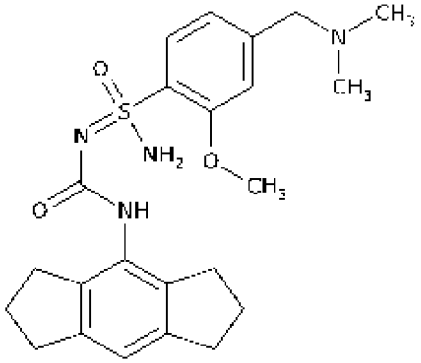
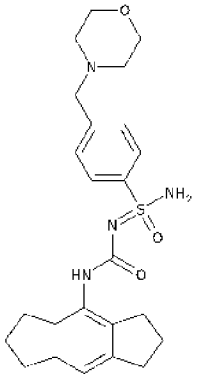
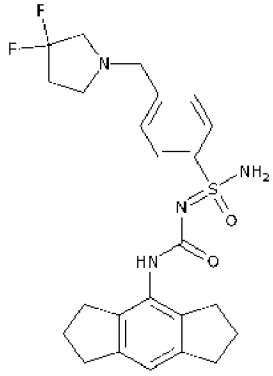
334bb	
334aa	
334ab	
334b	
334a	
335	

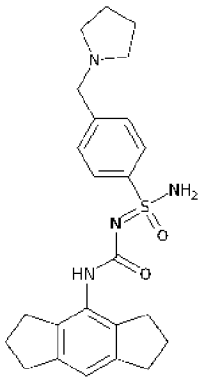
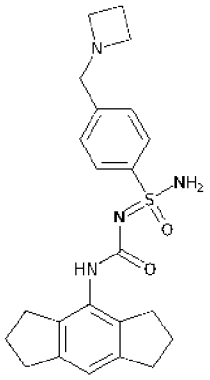
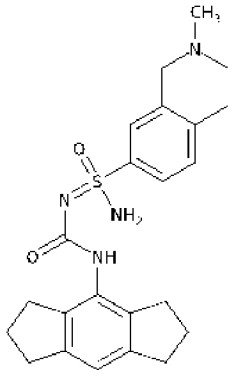
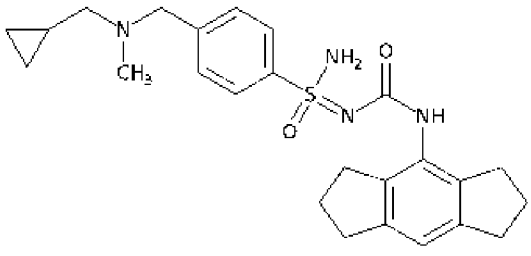
335b	
335a	
336	
336a	
336b	
337	

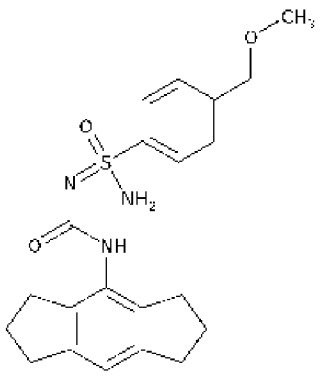
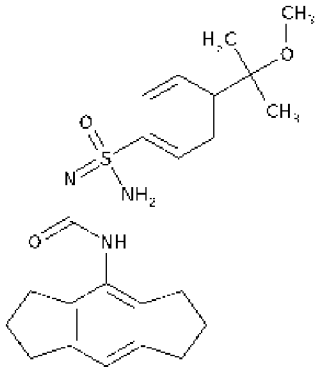
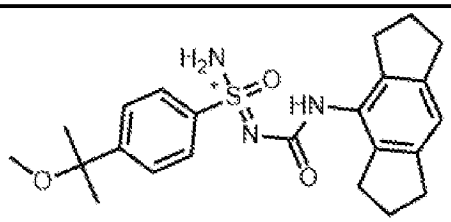
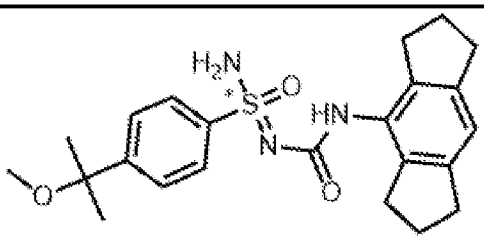
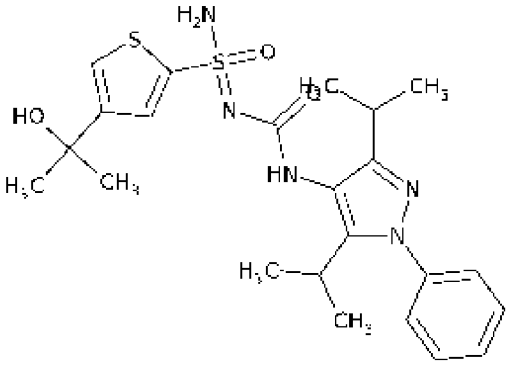
337a	
337b	
338	
338a	
338b	
339	

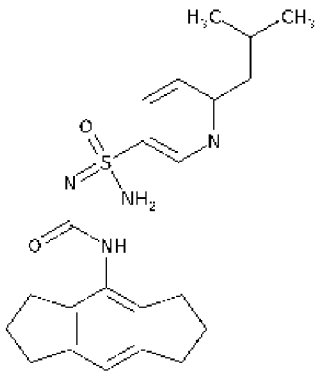
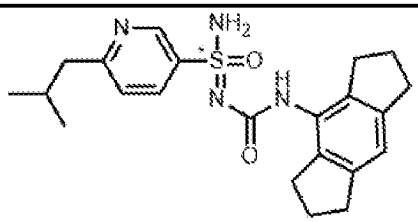
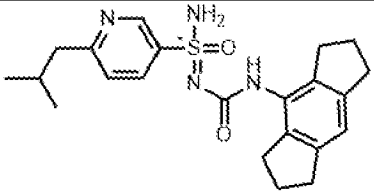
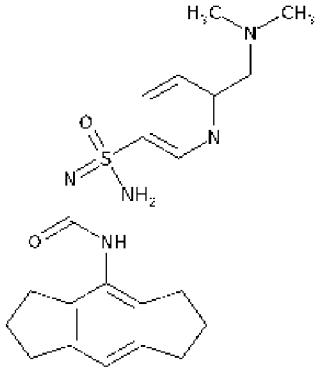
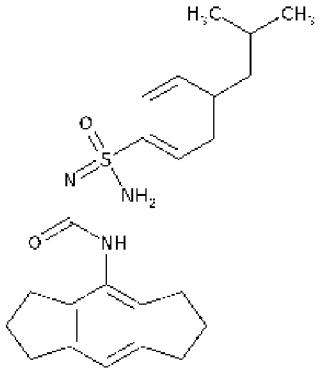
339a	
339b	
340	
340a	
340b	

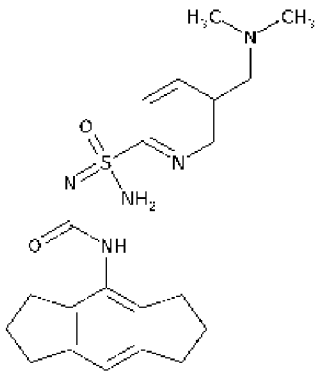
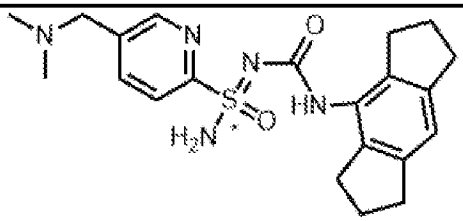
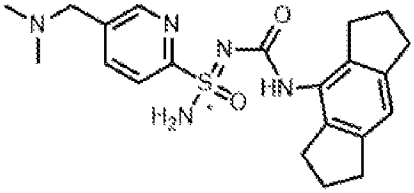
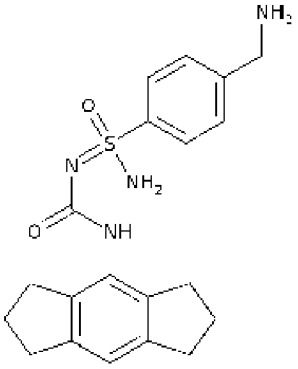
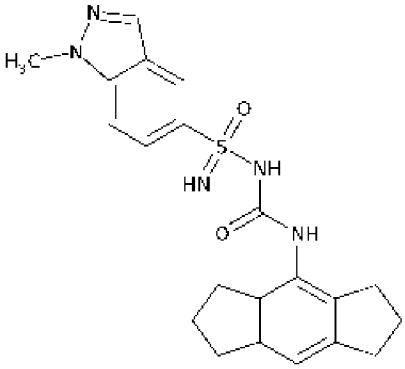
341	
341b	
341a	
342	
343	

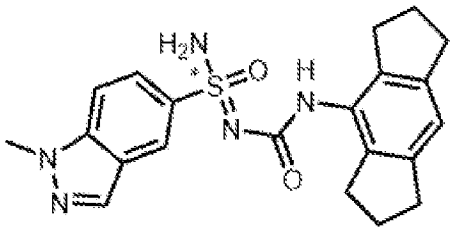
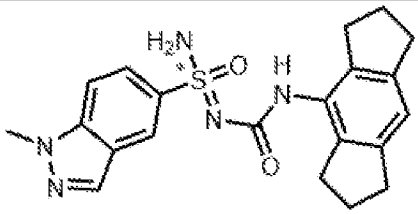
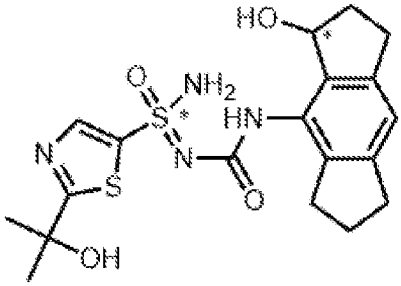
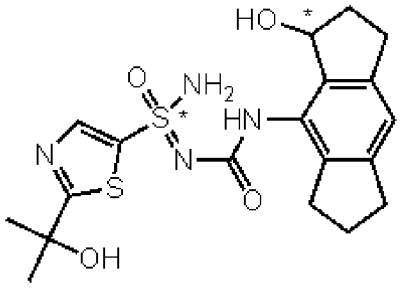
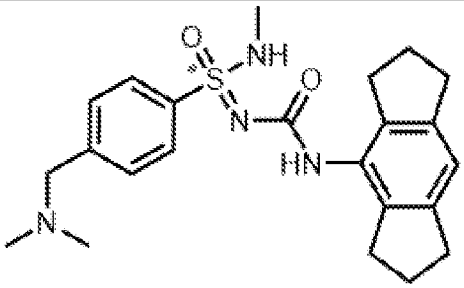
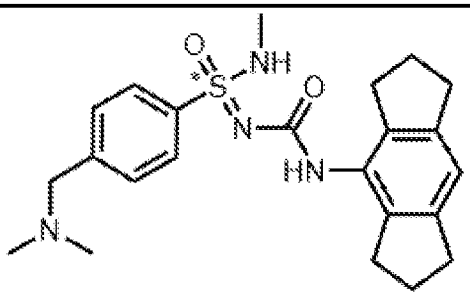
343a	
343b	
344	
345	
346	

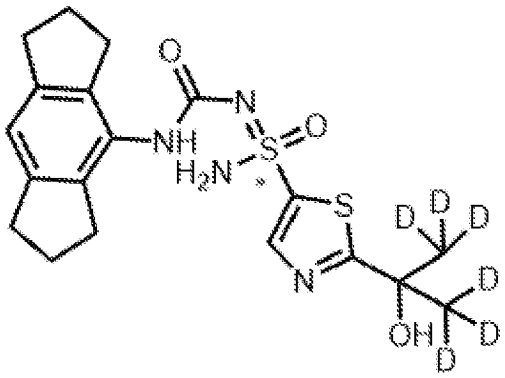
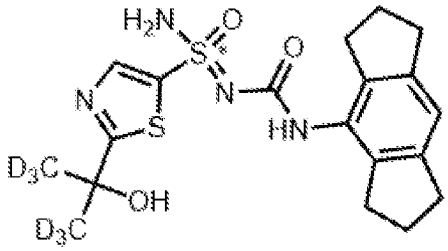
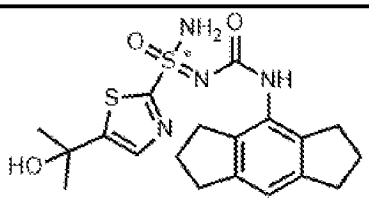
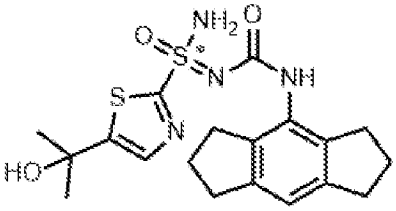
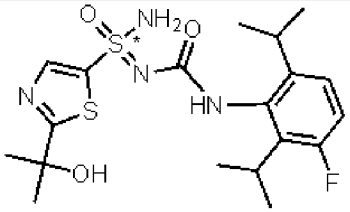
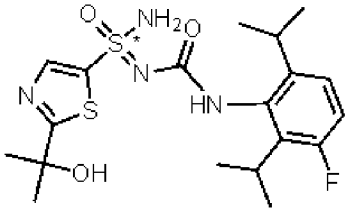
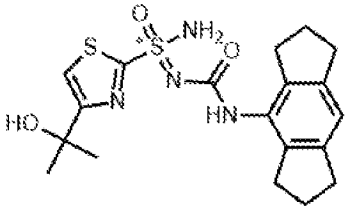
347	
348	
349	
350	

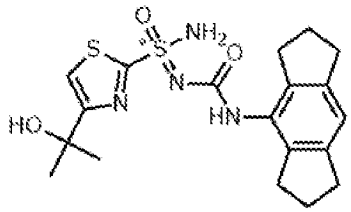
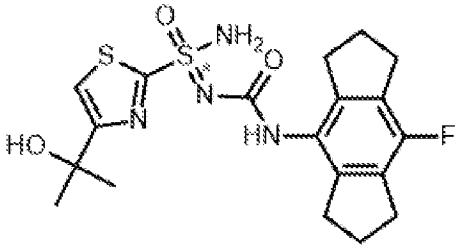
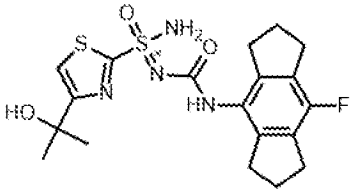
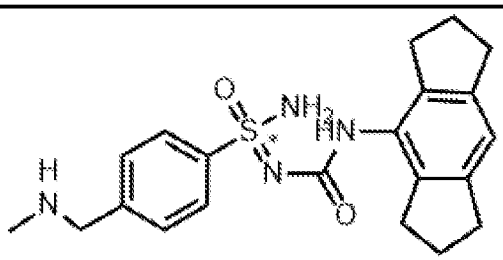
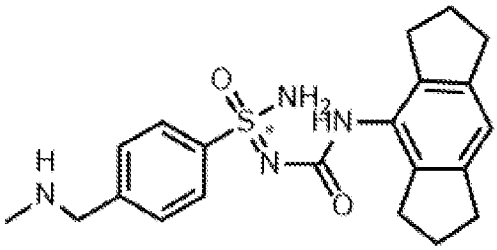
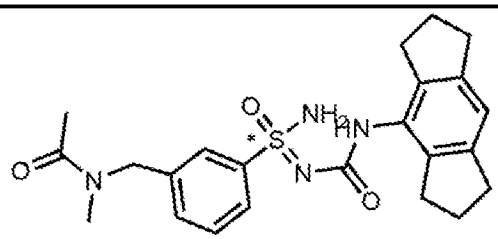
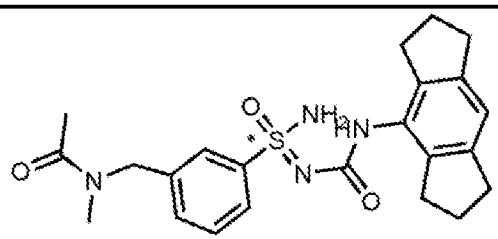
351	
352	
352b	
352a	
353	

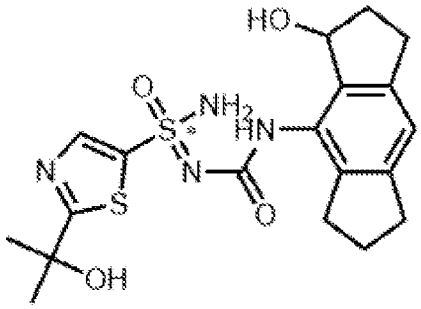
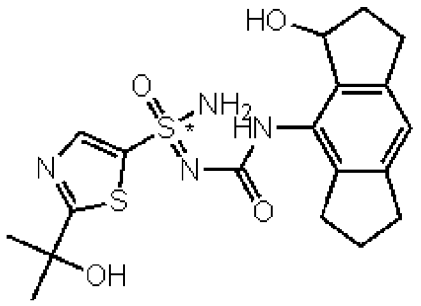
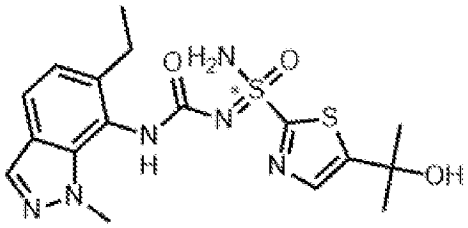
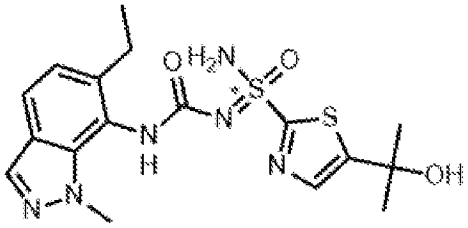
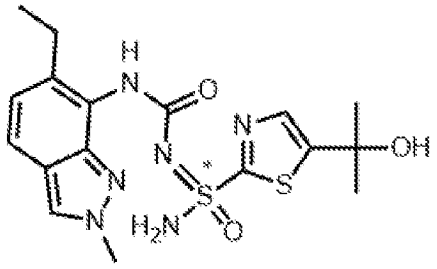
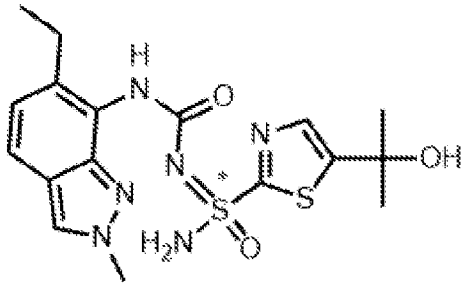
354	
354a	
354b	
355	
356	

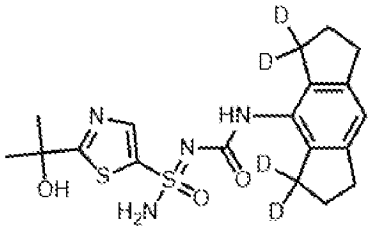
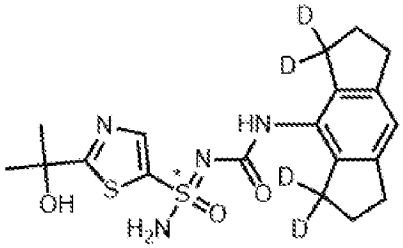
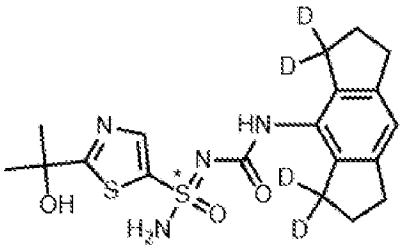
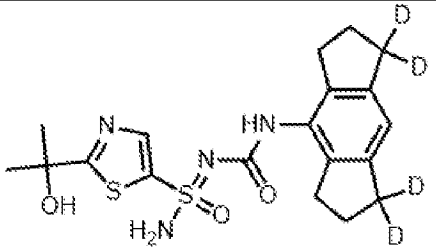
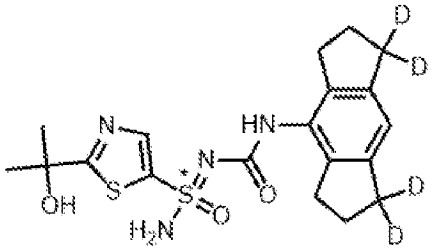
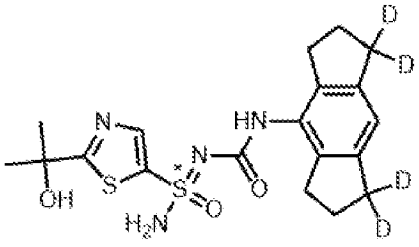
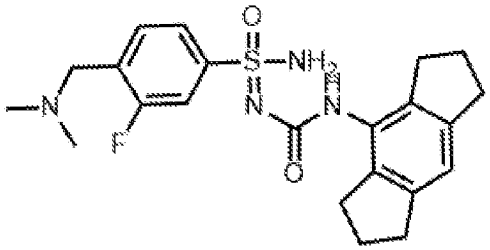
357	
357a	
357b	
358	
359	

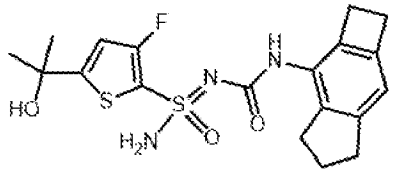
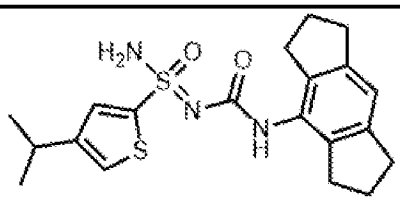
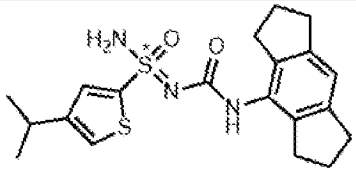
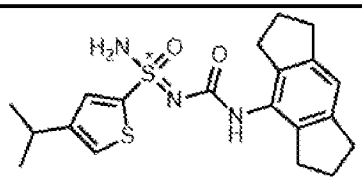
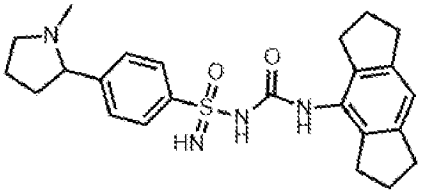
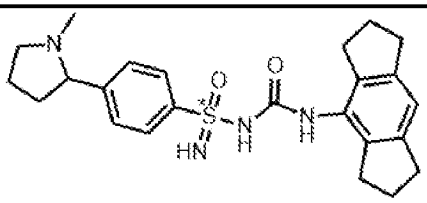
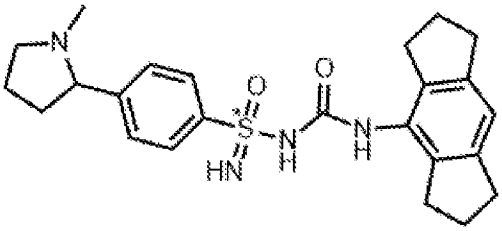
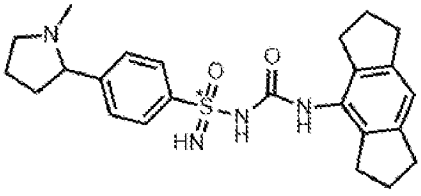
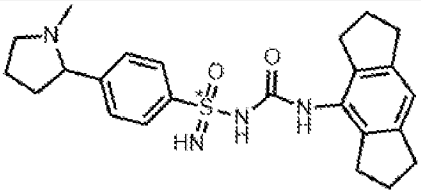
359a	
359b	
360ba	
360bb	
361b	
361a	

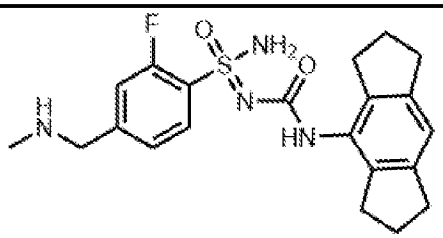
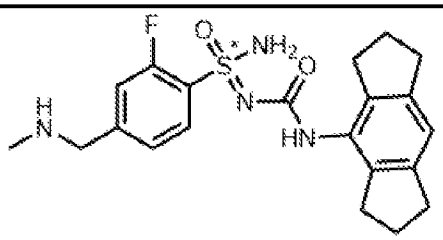
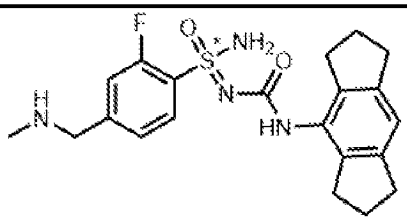
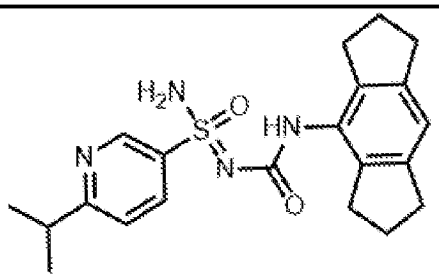
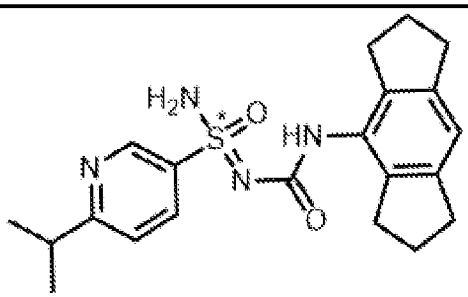
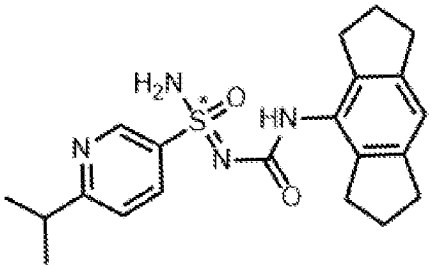
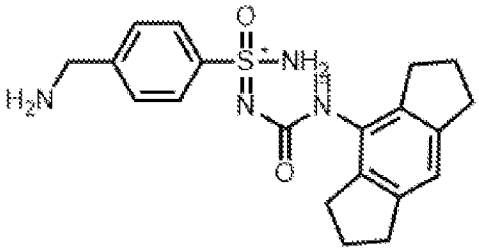
363b	
363a	
364a	
364b	
365a	
365b	
366a	

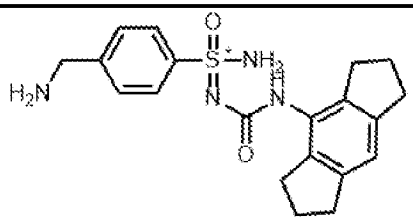
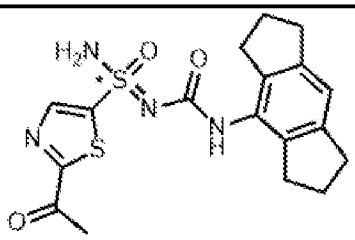
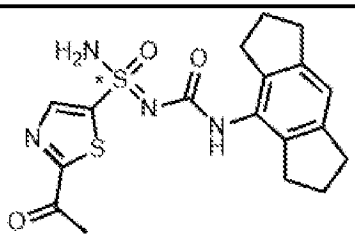
366b	
367a	
367b	
369a	
369b	
371a	
371b	

372a	
372b	
373a	
373b	
374a	
374b	

375	
375a	
375b	
376	
376a	
376b	
377	

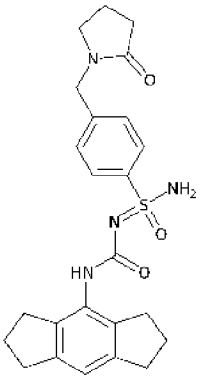
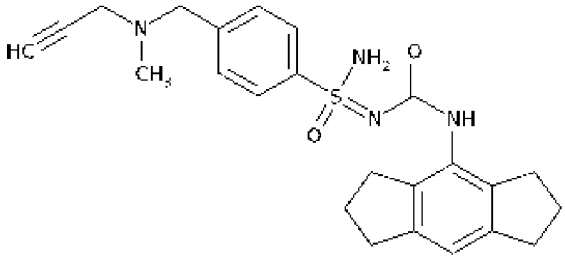
378	
379	
379a	
379b	
380	
380a	
380b	
380c	
380d	

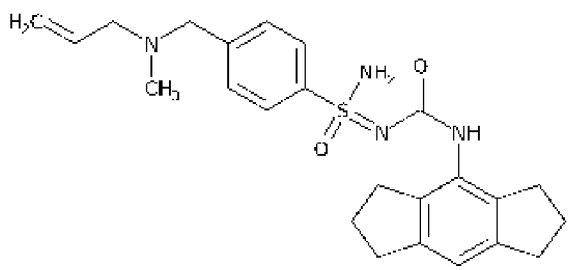
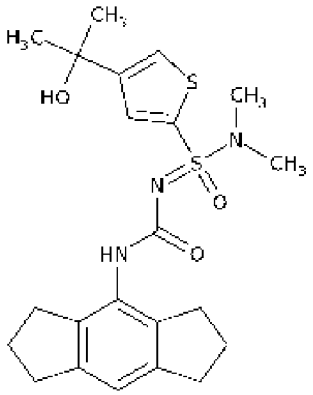
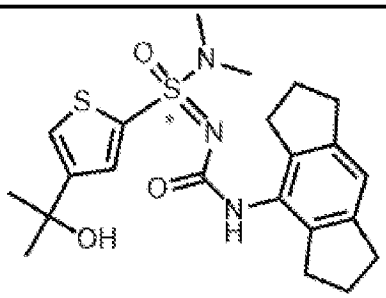
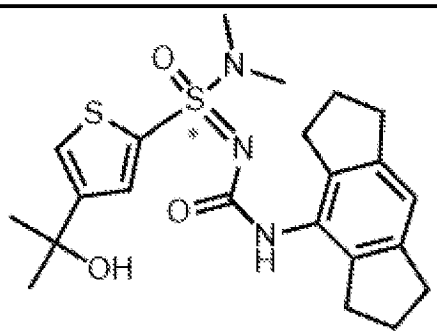
382	
382a	
382b	
383	
383a	
383b	
384a	

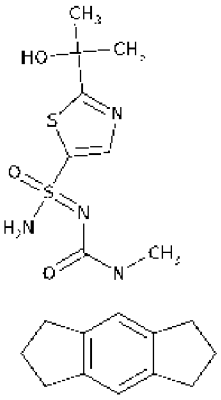
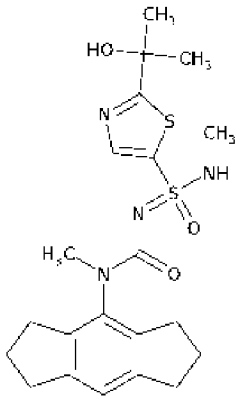
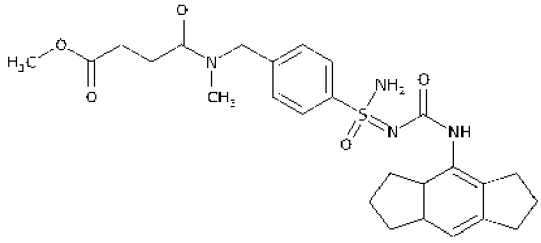
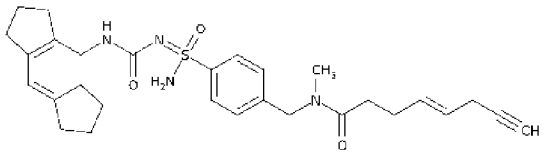
384b	
387a	
387b	

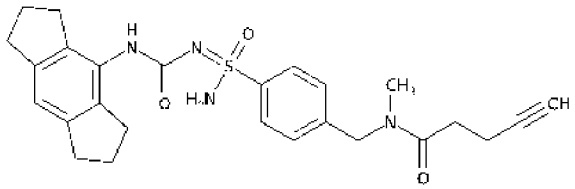
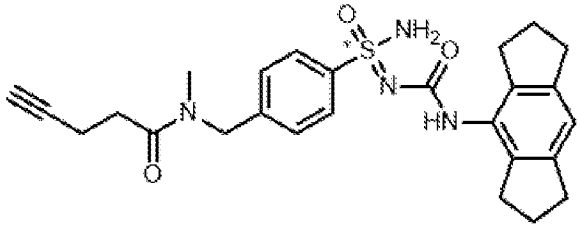
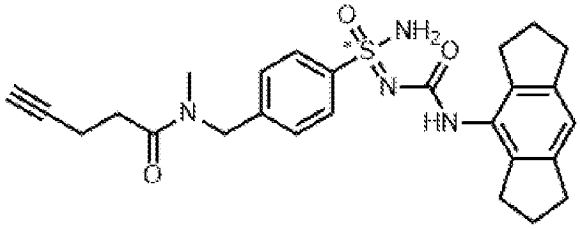
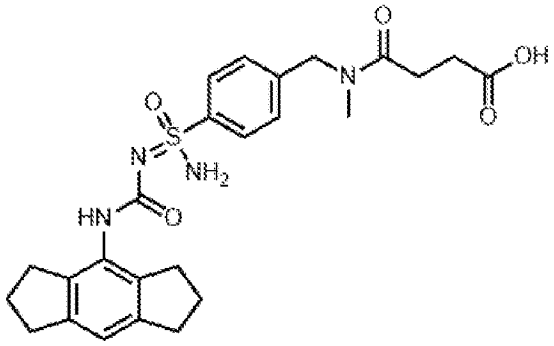
и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из соединений из следующей таблицы:

401	
402	

403	
404	
404a	
404b	

405	
406	
407	
408	

409	
409a	
409b	
410	

Фармацевтические композиции и введение

Общая информация

В некоторых вариантах осуществления химическое соединение (например, соединение, которое оказывает модулирующее действие (например, антагонистическое) в отношении NLRP3, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл на его основе, и/или комбинированное лекарственное средство на его основе) вводят в виде фармацевтической композиции, которая содержит химическое соединение, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и необязательно одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления химические соединения можно вводить в комбинации с одним или несколькими традиционными фармацевтическими

вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают без ограничения иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d-α-токоферолполиэтиленгликоль-1000-сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как виды Tween, полоксамеры или другие подобные полимерные матрицы для доставки, белки сыворотки крови, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, Tris, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена и ланолин. Циклодекстрины, такие как α-, β-, и γ-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропил-β-циклодекстрины, или другие солюбилизированные производные можно также применять для обеспечения улучшения доставки соединений, описанных в данном документе. Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие химическое соединение, описанное в данном документе, в диапазоне от 0,005% до 100%, при этом баланс обеспечивают с помощью нетоксичного вспомогательного вещества. Рассматриваемые композиции могут содержать 0,001-100% химического соединения, представленного в данном документе; в одном варианте осуществления - 0,1-95%, в другом варианте осуществления - 75-85%, в дополнительном варианте осуществления - 20-80%. Конкретные способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области техники; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, Лондон, Великобритания. 2012).

Пути введения и компоненты композиции

В некоторых вариантах осуществления химические соединения, описанные в данном документе, или фармацевтическую композицию на их основе можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, с помощью любого приемлемого пути введения. Приемлемые пути введения включают без ограничения трансбуккальный, кожный, эндоцервикальный, внутрипазушный, внутритрахеальный, энтеральный, эпидуральный, интерстициальный, внутрибрюшной, внутриартериальный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, интрацеребральный, интрацистернальный, интракоронарный, внутрикожный, внутрипротоковый, интрадуоденальный, интрадуральный, внутриэпидермальный, внутрипищеводный, внутрижелудочный, интрагингивальный, интраилеальный, внутрилимфатический, интрамедуллярный, интраменингеальный, внутримышечный, интраовариальный, внутрибрюшинный, интрапростатический, внутрилегочный, внутрисинусный, интраспинальный, внутрисуставный,

интратестикулярный, интратекальный, интратубулярный, внутриопухолевый, внутриматочный, внутрисосудистый, внутривенный, назальный, назогастральный, пероральный, парентеральный, чрескожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляция), подкожный, подъязычный, подслизистый, местный, трансдермальный, чресслизистый, транстрахеальный, мочеточниковый, уретральный и вагинальный. В определенных вариантах осуществления предпочтительным путем введения является парентеральный (например, внутриопухолевый).

Композиции могут быть составлены для парентерального введения, например составлены для инъекции внутривенным, внутримышечным, подкожным или даже внутрибрюшинным путями. Как правило, такие композиции могут быть получены в виде инъекционных препаратов, находящихся в виде либо жидких растворов, либо суспензий; также могут быть получены твердые формы, подходящие для применения для получения растворов или суспензий при добавлении жидкости до осуществления инъекции; и препараты можно также переводить в состояние эмульсии. Получение таких составов будет известно специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии; составы, содержащие кунжутное масло, арахисовое масло или водный раствор пропиленгликоля; и стерильные порошки для получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко инъецировать. Она также должна быть стабильной при условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Носитель также может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрывающего средства, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может обеспечиваться с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тиомерсала и т. п. Во многих случаях предпочтительным будет включение в композицию изотонических средств, например, сахаров или хлорида натрия. Длительное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить посредством применения в композициях средств, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы получают посредством включения активных соединений в требуемом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем включения

различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются методики вакуумной сушки и лиофилизации, при которых на выходе получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный необходимый ингредиент из их раствора, ранее подвергнутого стерилизующей фильтрации.

Внутриопухолевые инъекции рассматриваются, например, в Lammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" Neoplasia. **2006,** 10, 788-795.

В определенных вариантах осуществления химические соединения, описанные в данном документе, или фармацевтическая композиция на их основе являются подходящими для локального местного введения в пищеварительный тракт или ЖКТ, например, ректального введения. Композиции для ректального введения включают без ограничения клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, желеобразные суппозитории и клизмы (например, удерживающие клизмы).

Фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, применяемые в композициях для ректального введения в виде геля, крема, клизмы или ректального суппозитория, включают без ограничения любые один или несколько из глицеридов кокосового масла, синтетических полимеров, таких как поливинилпирролидон, PEG (как например мази на основе PEG), глицерина, глицинозированного желатина, гидрогенизированных растительных масел, полоксамеров, смесей полиэтиленгликолей с разными молекулярными массами и сложных эфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля, вазелина, безводного ланолина, жира печени акулы, сахарината натрия, ментола, масла сладкого миндаля, сорбита, бензоата натрия, anoxid SBN, эфирного масла ванили, аэрозоля, парабенов в феноксиэтаноле, натрия метил-п-оксибензоата, натрия пропил-п-оксибензоата, диэтиламина, карбомеров, карбопола, метилоксибензоата, макрогола цетостеарилового эфира, кокоилкаприлокапрата, изопропилового спирта, пропиленгликоля, жидкого парафина, ксантановой камеди, карбокси-метабисульфита, натрия эдетата, натрия бензоата, метабисульфита калия, экстракт семян грейпфрута, метилсульфонилметана (MSM), молочной кислоты, глицина, витаминов, таких как витамин A и E, и ацетата калия.

В определенных вариантах осуществления суппозитории могут быть получены путем смешивания химических соединений, описанных в данном документе, с подходящими вспомогательными веществами или носителями, не вызывающими раздражения, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и, следовательно, плавятся в прямой кишке и высвобождают активное соединение. В других вариантах осуществления композиции для ректального введения находятся в форме клизмы.

В других вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или фармацевтическая композиция на их основе являются подходящими для локальной доставки в пищеварительный тракт или ЖКТ путем перорального введения (например, твердые или жидкие лекарственные формы).

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах химическое соединение смешано с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или a) наполнителями или сухими разбавителями, такими как виды крахмала, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, c) увлажняющими средствами, такими как глицерин, d) разрыхлитеямии, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа могут также применяться в качестве наполнителей в желатиновых капсулах для заполнения мягкими и твердыми веществами с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

В одном варианте осуществления композиции будут принимать вид стандартной лекарственной формы, такой как пилюля или таблетка, и, таким образом, композиция может содержать наряду с химическим соединением, представленным в данном документе, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальция фосфат или т. п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или т. п.; и связующее вещество, такое как крахмал, аравийская камедь, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы или т. п. В случае другой твердой лекарственной формы порошок, сфера, раствор или суспензия (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах, видах PEG, полоксамере 124 или триглицеридах) инкапсулированы в капсулу (капсулу на основе желатина или целлюлозы). Также рассматриваются стандартные лекарственные формы, в которых одно или несколько химических соединений, представленных в данном документе, или дополнительных активных средств физически разделены; например, капсулы с гранулами (или таблетки в капсуле) каждого лекарственного средства; двухслойные таблетки; желатиновые капсулы с двумя компартментами и т. д. Также рассматриваются лекарственные формы для перорального

применения, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, или с отсроченным высвобождением.

Другие физиологически приемлемые соединения включают смачивающие средства, эмульгирующие средства, диспергирующие средства или консерванты, которые особенно применимы для предотвращения роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты широко известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

В определенных вариантах осуществления вспомогательные вещества являются стерильными и в целом не содержат нежелательных веществ. Такие композиции можно стерилизовать с помощью традиционных, хорошо известных методик стерилизации. В случае различных вспомогательных веществ лекарственной формы для перорального приема, такой как таблетки и капсулы, стерильность не требуется. Обычно достаточно стандарта USP/NF.

В определенных вариантах осуществления твердые лекарственные формы для перорального применения могут дополнительно включать один или несколько компонентов, которые за счет химических и/или структурных свойств создают для композиции благоприятные условия в отношении доставки химического соединения в желудок или нижние отделы ЖКТ; например, восходящий отдел толстой кишки, и/или поперечную ободочную кишку, и/или дистальные отделы толстой кишки, и/или тонкую кишку. Иллюстративные методики составления описаны в, например, Filipski, K.J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry**, 2013,** 13**,** 776-802, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примеры включают методики направленной доставки в верхние отделы ЖКТ, например, "пилюли-гармошки" (Intec Pharma), плавающие капсулы и материалы, способные прилипать к слизистым оболочкам.

Другие примеры включают методики направленной доставки в нижние отделы ЖКТ. Для направленной доставки в различные участки кишечника доступно несколько видов покрытия и вспомогательных веществ, восприимчивых к условиям кишечника/pH. Такие материалы как правило представляют собой полимеры, которые предназначены для растворения или разрушения при конкретных диапазонах значений pH, выбранных исходя из участка ЖКТ, в котором требуется высвобождение лекарственного средства. Такие материалы также функционируют для обеспечения защиты кислото-неустойчивых лекарственных средств от желудочного сока или ограничения воздействия в случаях, где активный ингредиент может оказывать раздражающее действие на верхние отделы ЖКТ (например, модификации гидроксипропилметилцеллюлозы фталата, Coateric (поливинилацетат фталат), ацетилцеллюлоза фталат, гидроксипропилметилацетилцеллюлоза сукцинат, модификации Eudragit (сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) и Marcoat). Другие методики включают лекарственные формы, которые реагируют на локальную флору в ЖКТ, регулируемую давлением капсулу для доставки в толстую кишку и Pulsincap.

Композиции для введения в глаз могут содержать без ограничения один или несколько из любых следующих элементов: загустители (например, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, плюроник (триблок-сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, хлорид бензалкония, ETDA, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабилизированный оксихлорокомплекс; Allergan, Inc.)).

Композиции для местного применения могут включать мази и кремы. Мази представляют собой мягкие лекарственные формы, как правило, на основе вазелинового масла или других продуктов нефтепереработки. Кремы, содержащие выбранное активной средство, представляют собой, как правило, вязкую жидкость или полутвердые эмульсии, часто либо типа "масло в воде", либо типа "вода в масле". Основы для крема являются как правило водосмываемыми и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая "внутренней" фазой, обычно состоит из вазелинового масла и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает масляную фазу по объему и обычно содержит увлажняющее средство. Эмульгатор в составе в виде крема обычно представляет собой неионогенное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Как и в случае других носителей или сред-носителей, основа для мази должна быть инертной, устойчивой, нераздражающей и несенсибилизирующей.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут включать одно или несколько одно или несколько из следующего: липиды, многослойные везикулы со сшивками между бислоями, биоразлагаемые наночастицы или микрочастицы на основе сополимера D, L-молочной и гликолевой кислот [PLGA] или на основе полиангидрида и нанопористые частицы, на которые нанесены липидные бислои.

Составы в виде раствора для клизмы

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, предоставляются в "готовой к применению" форме.

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, предоставляются в одном или нескольких наборах или упаковках. В определенных вариантах осуществления набор или упаковка содержит два или более отдельно содержащихся/упакованных компонентов, например два компонента, которые при смешивании друг с другом обеспечивают получение необходимого состава (например, в виде суспензии). В некоторых из этих вариантов осуществления двухкомпонентная система содержит первый компонент и второй компонент, в которой (**i**) первый компонент (например, содержащийся в саше) содержит химическое соединение (описанное в любом месте в данном документе) и необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых

вспомогательных веществ (например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, полученного с применением влажного гранулирования); и (**ii**) второй компонент (например, содержащийся во флаконе или бутылке) содержит одну или несколько жидкостей и необязательно одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, образующих вместе жидкий носитель. Перед применением (например, непосредственно перед применением) содержимое (**i**) и (**ii**) объединяют с образованием необходимого состава в виде раствора для клизмы, например в виде суспензии. В других вариантах осуществления каждый из компонентов (**i**) и (**ii**) предоставляется в собственном отдельном наборе или упаковке.

В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких жидкостей представляет собой воду или физиологически приемлемый растворитель или смесь воды и одного или нескольких физиологически приемлемых растворителей. Обычно такие растворители включают без ограничения глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль. В определенных вариантах осуществления каждая из одной или нескольких жидкостей представляет собой воду. В других вариантах осуществления каждая из одной или нескольких жидкостей представляет собой масло, например природные и/или синтетические масла, которые обычно применяются в фармацевтических препаратах.

Дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества и носители, которые можно применять в фармацевтических продуктах, описанных в данном документе, перечислены в различных справочниках (например, D. E. Bugay and W. P. Findlay (Eds) Pharmaceutical excipients (Marcel Dekker, Нью-Йорк, 1999), E-M Hoepfner, A. Reng and P. C. Schmidt (Eds) Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas (Edition Cantor, Мюнхен, 2002) и H. P. Fielder (Ed) Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete (Edition Cantor, Аулендорф, 1989)).

В некоторых вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из загустителей, средств для повышения вязкости, объемообразующих средств, мукоадгезивных средств, средств, способствующих всасыванию, буферов, консервантов, разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, разрыхлителей, наполнителей, солюбилизирующих средств, средств для модификации pH, консервантов, стабилизаторов, антиоксидантов, увлажняющих или эмульгирующих средств, суспендирующих средств, пигментов, красящих веществ, изотонических средств, хелатирующих средств, эмульгаторов и диагностических средств.

В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из загустителей, средств для повышения вязкости, мукоадгезивных средств, буферов, консервантов, разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ,

способствующих скольжению, разрыхлителей и наполнителей.

В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из загустителей, средств для повышения вязкости, объемообразующих средств, мукоадгезивных средств, буферов, консервантов и наполнителей.

В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, и разрыхлителей.

Примеры загустителей, средств для повышения вязкости и мукоадгезивных средств включают без ограничения камеди, например ксантановую камедь, гуаровую камедь, камедь бобов рожкового дерева, трагакантовые камеди, камедь карайи, камедь гхатти, камедь Opuntia fulgida, камедь семян подорожника и гуммиарабик; полимеры на основе поликарбоновой кислоты (содержащие ее), такие как поли(акриловая, малеиновая, итаконовая, цитраконовая, гидроксиэтилметакриловая или метакриловая) кислоты, которые содержат группы, образующие прочные водородные связи, или их производные, такие как соли и сложные эфиры; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилэтилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли; глины, такие как монтмориллонитовые глины, например Veegun, аттапульгитовая глина; полисахариды, такие как декстран, пектин, амилопектин, агар, маннан или полигалактоновая кислота, или крахмалы, такие как гидроксипропиловый крахмал или карбоксиметиловый крахмал; полипептиды, такие как казеин, глютен, желатин, фибриновый клей; хитозан, например лактат или глутамат или карбоксиметилхитин; гликозаминогликаны, такие как гиалуроновая кислота; металлы или водорастворимые соли альгиновой кислоты, такие как альгинат натрия или альгинат магния; склероглюкан; адгезивные вещества, содержащие оксид висмута или оксид алюминия; атероколлаген; полимеры на основе поливинила, такие как полимеры карбоксивинила; поливинилпирролидон (повидон); поливиниловый спирт; поливинилацетаты, поливинилметиловые эфиры, поливинилхлориды, поливинилидены и/или т. п.; поликарбоксилированные виниловые полимеры, такие как полиакриловая кислота, указанная выше; полисилоксаны; полиэфиры; полиэтиленоксиды и гликоли; полиалкокси и полиакриламиды и их производные и соли. Предпочтительные примеры могут включать производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилэтилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли (например, метилцеллюлоза); и полимеры на основе поливинила, такие как поливинилпирролидон (повидон).

Примеры консервантов включают без ограничения хлорид бензалкония, хлорид бензоксония, хлорид бензетония, цетримид, хлорид сепазония, хлорид цетилпиридиния, бромид домифена (Bradosol®), тиомерсал, нитрат фенилртути, ацетат фенилртути, борат фенилртути, метилпарабен, пропилпарабен, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, хлоргексидин, полигексаметиленбигуанид, перборат натрия, имидазолидинилмочевину, сорбиновую кислоту, Purite®, Polyquart® и тетрагидрат пербората натрия и т. п.

В определенных вариантах осуществления консервант представляет собой парабен или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления парабен представляет собой алкилзамещенный 4-гидроксибензоат или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир. В определенных вариантах осуществления алкил представляет собой C1-C4алкил. В определенных вариантах осуществления консервант представляет собой метил-4-гидроксибензоат (метилпарабен) или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, пропил-4-гидроксибензоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или их комбинацию.

Примеры буферов включают без ограничения буферную систему на основе фосфата (натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат, двухосновный фосфат натрия, безводный одноосновный фосфат натрия), буферную систему на основе бикарбоната и буферную систему на основе бисульфата.

Примеры разрыхлителей включают без ограничения кармеллозу кальция, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-HPC), кармеллозу, кроскармеллозу натрия, частично прежелатинизированный крахмал, сухой крахмал, карбоксиметилкрахмал натрия, кросповидон, полисорбат 80 (полиоксиэтилен сорбитан олеат), крахмал, натрия крахмала гликолят, гидроксипропилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, глины, целлюлозу, альгинин, камеди или перекрестно сшитые полимеры, такие как перекрестно сшитый PVP (Polyplasdone XL от GAF Chemical Corp). В определенных вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кросповидон.

Примеры веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ (ингибиторов агрегации) включают без ограничения тальк, стеарат магния, стеарат кальция, коллоидный диоксид кремния, стеариновую кислоту, водный раствор диоксида кремния, синтетический силикат магния, мелкозернистый диоксид кремния, крахмал, лаурилсульфат натрия, борную кислоту, оксид магния, воски, гидрогенизированное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, стеариновую кислоту, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль и минеральное масло. В определенных вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению/смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, тальк и/или коллоидный диоксид кремния, например стеарат магния и/или тальк.

Примеры разбавителей, также называемых "наполнителями" или

"объемообразующими средствами" включают без ограничения дикальцийфосфат дигидрат, сульфат кальция, лактозу (например, моногидрат лактозы), сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, хлорид натрия, сухой крахмал, гидролизованные виды крахмала, прежелатинизированный крахмал, диоксид кремния, оксид титана, алюмосиликат магния и порошкообразный сахар. В определенных вариантах осуществления разбавитель представляет собой лактозу (например, моногидрат лактозы).

Примеры связующих веществ включают без ограничения крахмал, прежелатинизированный крахмал, желатин, сахара (в том числе сахарозу, глюкозу, декстрозу, лактозу и сорбит), полиэтиленгликоль, воски, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант, альгинат натрия, целлюлозу, в том числе гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, этилцеллюлозу и Veegum, и синтетические полимеры, такие как сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры на основе метакриловой кислоты, сополимеры на основе метилметакрилата, сополимеры на основе аминоалкилметакрилата, полиакриловая кислота/полиметакриловая кислота и поливинилпирролидон (повидон). В определенных вариантах осуществления связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон).

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, содержат воду и одно или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

 один или несколько (например, один, два или три) загустителей, средств для повышения вязкости, связующих веществ и/или мукоадгезивных средств (например, целлюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли (например, метилцеллюлоза); и полимеры на основе поливинила, такие как поливинилпирролидон (повидон));

 один или несколько (например, один или два, например два) консервантов, таких как парабен, например метил-4-гидроксибензоат (метилпарабен), или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, пропил-4-гидроксибензоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, или их комбинация;

 один или несколько (например, один или два, например два) буферов, таких как буферная система на основе фосфата (например, натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат);

 одно или несколько (например, одно или два, например два) веществ, способствующих скольжению, и/или смазывающих веществ, таких как стеарат магния и/или тальк;

 один или несколько (например, один или два, например один) разрыхлителей, таких как кросповидон; и

 один или несколько (например, один или два, например один) разбавителей,

таких как лактоза (например, моногидрат лактозы).

В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы АА или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, содержат воду, метилцеллюлозу, повидон, метилпарабен, пропилпарабен, натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат, кросповидон, моногидрат лактозы, стеарат магния и тальк. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы АА или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, поставляются в одном или нескольких наборах или упаковках. В определенных вариантах осуществления набор или упаковка содержит два отдельно содержащихся/упакованных компонента, которые при смешивании друг с другом обеспечивают получение необходимого состава (например, в виде суспензии). В некоторых из этих вариантов осуществления двухкомпонентная система содержит первый компонент и второй компонент, в которой (**i**) первый компонент (например, содержащийся в саше) содержит химическое соединение (описанное в любом месте в данном документе) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, полученного с применением влажного гранулирования); и (**ii**) второй компонент (например, содержащийся во флаконе или бутылке) содержит одну или несколько жидкостей и одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, образующих вместе жидкий носитель. В других вариантах осуществления каждый из компонентов (**i**) и (**ii**) предоставляется в собственном отдельном наборе или упаковке.

В некоторых из этих вариантов осуществления компонент (**i**) содержит химическое соединение (например, соединение формулы АА или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе; например, соединение формулы АА) и один или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

(**a**) одно или несколько (например, одно) связующих веществ (например, полимер на основе поливинила, такой как поливинилпирролидон (повидон));

(**b**) одно или несколько (например, одно или два, например два) веществ, способствующих скольжению, и/или смазывающих веществ, таких как стеарат магния и/или тальк;

(**c**) один или несколько (например, один или два, например один) разрыхлителей, таких как кросповидон; и

(**d**) один или несколько (например, один или два, например один) разбавителей,

таких как лактоза (например, моногидрат лактозы).

В определенных вариантах осуществления компонент (**i**) содержит от приблизительно 40 весовых процентов до приблизительно 80 весовых процентов (например, от приблизительно 50 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов, от приблизительно 55 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов; от приблизительно 60 весовых процентов до приблизительно 65 весовых процентов; например, приблизительно 62,1 весовой процент) химического соединения (например, соединения формулы АА или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата и/или сокристалла на его основе).

В определенных вариантах осуществления компонент (**i**) содержит от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 4,5 весового процента, от приблизительно 2 весовых процентов до приблизительно 3,5 весового процента; например, приблизительно 2,76 весового процента) связующего вещества (например, повидона).

В определенных вариантах осуществления компонент (**i**) содержит от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; приблизительно 2 весовых процента, например, приблизительно 1,9 весового процента) разрыхлителя (например, кросповидона).

В определенных вариантах осуществления компонент (**i**) содержит от приблизительно 10 весовых процентов до приблизительно 50 весовых процентов (например, от приблизительно 20 весовых процентов до приблизительно 40 весовых процентов, от приблизительно 25 весовых процентов до приблизительно 35 весовых процентов; например, приблизительно 31,03 весового процента) разбавителя (например, лактозы, например, моногидрата лактозы).

В определенных вариантах осуществления компонент (**i**) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов) веществ, способствующих скольжению, и/или смазывающих веществ.

В определенных вариантах осуществления (например, если компонент (**i**) содержит одно или несколько смазывающих веществ, таких как стеарат магния), компонент (**i**) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 1 весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,27 весового процента) смазывающего вещества (например, стеарата магния).

В определенных вариантах осуществления (если компонент (**i**) содержит одно или

несколько смазывающих веществ, таких как тальк), компонент (**i**) содержит от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 2,5 весового процента; от приблизительно 1,8 весового процента до приблизительно 2,2 весового процента; приблизительно 1,93 весового процента) смазывающего вещества (например, талька).

В некоторых из этих вариантов осуществления присутствует каждый из вышеуказанных (**a**), (**b**), (**c**) и (**d**).

В определенных вариантах осуществления компонент (**i**) предусматривает ингредиенты, показанные в таблице A, и в показанных количествах.

Таблица A

Ингредиент	Весовой процент
Соединение формулы AA	От 40 весовых процентов до приблизительно 80 весовых процентов (например, от приблизительно 50 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов, от приблизительно 55 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов; от приблизительно 60 весовых процентов до приблизительно 65 весовых процентов; например, приблизительно 62,1 весового процента)
Кросповидон (Kollidon CL)	От 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; приблизительно 1,93 весового процента
Моногидрат лактозы (Pharmatose 200M)	От приблизительно 10 весовых процентов до приблизительно 50 весовых процентов (например, от приблизительно 20 весовых процентов до приблизительно 40 весовых

	процентов, от приблизительно 25 весовых процентов до приблизительно 35 весовых процентов; например, приблизительно 31,03 весового процента
Повидон (Kollidon K30)	От приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 4,5 весового процента, от приблизительно 2 весовых процентов до приблизительно 3,5 весового процента; например, приблизительно 2,76 весового процента
Тальк	От 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 2,5 весового процента; от приблизительно 1,8 весового процента до приблизительно 2,2 весового процента; например, приблизительно 1,93 весового процента
Стеарат магния	От приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 1 весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,27 весового процента

В определенных вариантах осуществления компонент (**i**) предусматривает

ингредиенты, показанные в таблице B, и в показанных количествах.

Таблица B

Ингредиент	Весовой процент
Соединение формулы AA	Приблизительно 62,1 весового процента
Кросповидон (Kollidon CL)	Приблизительно 1,93 весового процента
Моногидрат лактозы (Pharmatose 200M)	Приблизительно 31,03 весового процента
Повидон (Kollidon K30)	Приблизительно 2,76 весового процента
Тальк	Приблизительно 1,93 весового процента
Стеарат магния	Приблизительно 0,27 весового процента

В определенных вариантах осуществления компонент (**i**) составлен в виде твердого препарата, полученного с применением влажного гранулирования. В некоторых из этих вариантов осуществления внутреннюю фазу ингредиентов (химическое соединение, разрыхлитель и разбавитель) объединяют и смешивают в грануляторе с высоким усилием сдвига. Связующее вещество (например, повидон) растворяют в воде с образованием раствора для гранулирования. Данный раствор добавляют к смеси внутренней фазы, что приводит к формированию гранул. Не ограничиваясь какой-либо теорией полагают, что формированию гранул способствует взаимодействие полимерного связующего вещества с материалами внутренней фазы. Когда гранулят образован и высушен, к сухому грануляту добавляют внешнюю фазу (например, одно или несколько смазывающих веществ, не являющихся внутренними компонентами высушенного гранулята). Полагают, что добавление смазывающего вещества к грануляту является важным для обеспечения текучести гранулята, в частности для упаковки.

В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления компонент (**ii**) содержит воду и одно или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

(**a'**) один или несколько (например, один, два; например два) загустителей, средств для повышения вязкости, связующих веществ и/или мукоадгезивных средств (например, целлюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли (например, метилцеллюлоза); и полимеры на основе поливинила, такие как поливинилпирролидон (повидон);

(**b'**) один или несколько (один или два, например два) консервантов, таких как парабен, например метил-4-гидроксибензоат (метилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, пропил-4-гидроксибензоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир или их комбинация; и

(**c'**) один или несколько (один или два, например два) буферов, таких как буферная система на основе фосфата (например, натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат);

В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления компонент (**ii**) содержит воду и одно или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

(**a''**) первый загуститель, средство для повышения вязкости, связующее вещество

и/или мукоадгезивное средство (например, целлюлоза или сложный или простой эфир целлюлозы или их производное или соль (например, метилцеллюлоза));

(**a'''**) второй загуститель, средство для повышения вязкости, связующее вещество и/или мукоадгезивное средство (например, полимер на основе поливинила, такой как поливинилпирролидон (повидон));

(**b''**) первый консервант, такой как парабен, например пропил-4-гидроксибензоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир;

(**b''**) второй консервант, такой как парабен, например метил-4-гидроксибензоат (метилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир;

(**c''**) первый буфер, такой как буферная система на основе фосфата (например, динатрия фосфат додекагидрат);

(**c'''**) второй буфер, такой как буферная система на основе фосфата (например, натрия дигидрофосфат дигидрат).

В определенных вариантах осуществления компонент (**ii**) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; например, приблизительно 1,4 весового процента) (**a''**).

В определенных вариантах осуществления компонент (**ii**) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 2 весовых процентов; например, приблизительно 1,0 весового процента) (**a'''**).

В определенных вариантах осуществления компонент (**ii**) содержит от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,1 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,05 весового процента; например, приблизительно 0,02 весового процента) (**b''**).

В определенных вариантах осуществления компонент (**ii**) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,20 весового процента) (**b'''**).

В определенных вариантах осуществления компонент (**ii**) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента) (**c''**).

В определенных вариантах осуществления компонент (**ii**) содержит от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,3 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента) (**c'''**).

В некоторых из этих вариантов осуществления присутствует каждый из (**a''**) - (**c'''**).

В определенных вариантах осуществления компонент (**ii**) содержит воду (вплоть до 100%) и ингредиенты, показанные в таблице C, и в показанных количествах.

Таблица C

Ингредиент	Весовой процент
Метилцеллюлоза (Methocel A15C premium)	От 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; например, приблизительно 1,4 весового процента
Повидон (Kollidon K30)	От 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 2 весовых процентов; например, приблизительно 1,0 весового процента
Пропил-4-гидроксибензоат	От приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,1 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,05 весового процента; например, приблизительно 0,02 весового процента)
Метил-4-гидроксибензоат	От приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,20 весового процента)
Динатрия фосфат додекагидрат	От приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента

	(например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента)
Натрия дигидрофосфат дигидрат	От приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,3 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента)

В определенных вариантах осуществления компонент (**ii**) содержит воду (вплоть до 100%) и ингредиенты, показанные в таблице D, и в показанных количествах.

Таблица D

Ингредиент	Весовой процент
Метилцеллюлоза (Methocel A15C premium)	Приблизительно 1,4 весового процента
Повидон (Kollidon K30)	Приблизительно 1,0 весового процента
Пропил-4-гидроксибензоат	Приблизительно 0,02 весового процента
Метил-4-гидроксибензоат	Приблизительно 0,20 весового процента
Динатрия фосфат додекагидрат	Приблизительно 0,15 весового процента
Натрия дигидрофосфат дигидрат	Приблизительно 0,15 весового процента

"Готовые к применению" клизмы обычно предоставляются в герметично закрытом одноразовом контейнере "для однократного применения" из пластика или стекла. Те, которые изготовлены из полимерного материала, предпочтительно характеризуются эластичностью, достаточной для обеспечения удобства применения пациентом без посторонней помощи. Типичные пластиковые контейнеры могут быть изготовлены из полиэтилена. Эти контейнеры могут содержать наконечник для непосредственного введения в прямую кишку. Такие контейнеры могут также содержать трубку между контейнером и наконечником. Наконечник предпочтительно предоставляется с защитной крышкой, которую удаляют перед применением. Необязательно на наконечнике имеется смазывающее вещество для обеспечения улучшения в отношении соблюдения пациентом схемы лечения.

В некоторых вариантах осуществления состав в виде раствора для клизмы (например, суспензию) наливают в бутылку для доставки после его получения в отдельном контейнере. В определенных вариантах осуществления бутылка представляет собой пластиковую бутылку (например, гибкую для обеспечения доставки путем сжимания бутылки), которая может представлять собой полиэтиленовую бутылку

(например, белого цвета). В некоторых вариантах осуществления бутылка представляет собой однокамерную бутылку, которая содержит суспензию или раствор. В других вариантах осуществления бутылка представляет собой многокамерную бутылку, где каждая камера содержит отдельную смесь или раствор. В еще других вариантах осуществления бутылка может дополнительно содержать наконечник или ректальный катетер для непосредственного введения в прямую кишку. В некоторых вариантах осуществления состав в виде раствора для клизмы можно доставлять в устройстве, показанном на фиг. 3A-3C, которое предусматривает пластиковую бутылку, хрупкую капсулу и ректальный катетер и одноходовую упаковку.

Дозировки

Дозировки можно изменять в зависимости от требования пациента, тяжести состояния, подлежащего лечению, и конкретного применяемого соединения. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации может быть осуществлено специалистом в данной области техники. Общую суточную дозировку можно разделять и вводить частями в течение дня или с помощью средств, обеспечивающих непрерывную доставку.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе вводят при дозировке от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг (например, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг; от приблизительно 0, 1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0, 1 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг; от приблизительно 0, 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 0, 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг; от приблизительно 0, 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг; от приблизительно 0, 1 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг; от приблизительно 0, 1 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2500 мг (например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 200 мг; например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 1000 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 750 мг; от

приблизительно 5 мг до приблизительно 600 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 400 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 300 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг; например, от приблизительно 50 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг; например, от приблизительно 100 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг; например, от приблизительно 150 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 200 мг; например, от приблизительно 150 мг до приблизительно 500 мг; например, от приблизительно 300 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 600 мг; например, от приблизительно 400 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 600 от приблизительно 400 мг до приблизительно 500 мг; например, 150 мг или 450 мг) химического соединения в от приблизительно 1 мл до приблизительно 3000 мл (например, от приблизительно 1 мл до приблизительно 2000 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 1000 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 500 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 250 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 100 мл, от приблизительно 10 мл до приблизительно 1000 мл, от приблизительно 10 мл до приблизительно 500 мл, от приблизительно 10 мл до приблизительно 250 мл, от приблизительно 10 мл до приблизительно 100 мл, от приблизительно 30 мл до приблизительно 90 мл, от приблизительно 40 мл до приблизительно 80 мл; от

приблизительно 50 мл до приблизительно 70 мл; например, приблизительно 1 мл, приблизительно 5 мл, приблизительно 10 мл, приблизительно 15 мл, приблизительно 20 мл, приблизительно 25 мл, приблизительно 30 мл, приблизительно 35 мл, приблизительно 40 мл, приблизительно 45 мл, приблизительно 50 мл, приблизительно 55 мл, приблизительно 60 мл, приблизительно 65 мл, приблизительно 70 мл, приблизительно 75 мл, приблизительно 100 мл, приблизительно 250 мл, или приблизительно 500 мл, или приблизительно 1000 мл, или приблизительно 2000 мл, или приблизительно 3000 мл; например, 60 мл) жидкого носителя.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно 50 мг до приблизительно 250 мг (например, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200; например, приблизительно 150 мг) химического соединения в от приблизительно 10 мл до приблизительно 100 мл (например, от приблизительно 20 мл до приблизительно 100 мл, от приблизительно 30 мл до приблизительно 90 мл, от приблизительно 40 мл до приблизительно 80 мл; от приблизительно 50 мл до приблизительно 70 мл) жидкого носителя. В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат приблизительно 150 мг химического соединения в приблизительно 60 мл жидкого носителя. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы АА или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе. Например, составы в виде раствора для клизмы могут содержать приблизительно 150 мг соединения формулы АА в приблизительно 60 мл жидкого носителя.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно 350 мг до приблизительно 550 мг (например, от приблизительно 400 мг до приблизительно 500; например, приблизительно 450 мг) химического соединения в от приблизительно 10 мл до приблизительно 100 мл (например, от приблизительно 20 мл до приблизительно 100 мл, от приблизительно 30 мл до приблизительно 90 мл, от приблизительно 40 мл до приблизительно 80 мл; от приблизительно 50 мл до приблизительно 70 мл) жидкого носителя. В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат приблизительно 450 мг химического соединения в приблизительно 60 мл жидкого носителя. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы АА или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе. Например, составы в виде раствора для клизмы могут содержать приблизительно 450 мг соединения формулы АА в приблизительно 60 мл жидкого носителя.

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл (например, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл; от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно

5 мг/мл; от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл; от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл; от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл; от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл; от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; например, приблизительно 2,5 мг/мл или приблизительно 7,5 мг/мл) химического соединения в жидком носителе. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе. Например, составы в виде раствора для клизмы могут содержать приблизительно 2,5 мг/мл или приблизительно 7,5 мг/мл соединения формулы AA в жидком носителе.

Режимы

Вышеуказанные дозы можно вводить каждый день (например, в виде однократной дозы или в виде двух или более дробных доз) или не каждый день (например, через день, через два дня на третий, через три дня на четвертый, один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц).

В некоторых вариантах осуществления период введения соединения, описанного в данном документе, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В дополнительном варианте осуществления период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В одном варианте осуществления терапевтическое соединение вводят индивидууму в течение определенного периода времени, за которым следует отдельный период времени. В другом варианте осуществления, терапевтическое соединение вводят в течение первого периода, и за первым периодом следует второй период, при этом в течение второго периода введение прекращают, за которым следует третий период, в котором введение терапевтического соединения начинают, и затем за третьим периодом следует четвертый период, в котором введение прекращают. В одном аспекте данного варианта осуществления период введения терапевтического соединения, за которым следует период, в котором введение прекращают, повторяют в течение определенного или неопределенного периода времени. В дополнительном варианте осуществления период введения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В

дополнительном варианте осуществления период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более.

Способы лечения

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы лечения субъекта, у которого имеется состояние, заболевание или нарушение, при котором снижение или повышение активности NLRP3 (например, повышение, например уровня передачи сигнала, опосредованной NLRP3) является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания, включающие введение субъекту эффективного количества химического соединения, описанного в данном документе (например, соединения, в общем или конкретно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или композиций, содержащих вышеуказанное).

Показания к применению

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из видов неадекватного ответа хозяина на инфекционные заболевания, где активная инфекция находится в любом участке тела, таких как септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и/или острый респираторный дистресс-синдром у взрослых; острого или хронического воспаления вследствие отложения антигена, антитела и/или комплемента; воспалительных состояний, в том числе артрита, холангита, колита, энцефалита, эндокардита, гломерулонефрита, гепатита, миокардита, панкреатита, перикардита, реперфузионного повреждения и васкулита, заболеваний, в основе которых лежит нарушение работы иммунной системы, таких как гиперчувствительность немедленного и замедленного типа, отторжение трансплантата и реакция "трансплантат против хозяина"; аутоиммунных заболеваний, в том числе сахарного диабета 1 типа и рассеянного склероза. Например, состояние, заболевание или нарушение может представлять собой воспалительное нарушение, такое как ревматоидный артрит, остеоартрит, септический шок, COPD и парадонтоз.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляют собой аутоиммунные заболевания. Неограничивающие примеры включают ревматоидный артрит, системную красную волчанку, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника (IBD), в том числе болезнь Крона (CD) и язвенный колит (UC), которые являются хроническими воспалительными состояниями с полигенной предрасположенностью. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой болезнь Крона, аутоиммунный колит, ятрогенный аутоиммунный колит, язвенный колит, колит, индуцированный одним или несколькими химиотерапевтическими средствами, колит, индуцированный лечением с помощью адоптивной клеточной терапии, колит, ассоциированный с одним или

несколькими аллоиммунными заболеваниями (такими как реакция "трансплантат против хозяина", например острая реакция "трансплантат против хозяина" и хроническая реакция "трансплантат против хозяина"), радиационный энтерит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, микроскопический колит и радиационный энтерит. В некоторых из этих вариантов осуществления состояние представляет собой аллоиммунное заболевание (такое как реакция "трансплантат против хозяина", например острая реакция "трансплантат против хозяина" и хроническая реакция "трансплантат против хозяина"), целиакию, синдром раздраженного кишечника, ревматоидный артрит, волчанку, склеродермию, псориаз, кожную Т-клеточную лимфому, увеит и мукозит (например, мукозит слизистой оболочки полости рта, мукозит слизистой оболочки пищевода или мукозит слизистой оболочки кишечника).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из значительных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт у пациентов, перенесших сердечный приступ и воспалительный атеросклероз (см., например, NCT01327846).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из метаболических нарушений, таких как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра, а также заболеваний центральной нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, и рассеянный склероз, и амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Паркинсона, заболевания легких, такого как астма, и COPD, и идиопатический легочный фиброз, заболевания печени, такого как синдром NASH, вирусный гепатит и цирроз, заболевания поджелудочной железы, такого как острый и хронический панкреатит, заболевания почек, такого как острое и хроническое повреждение почек, заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и язвенный колит, заболевания кожи, такого как псориаз, заболевания опорно-двигательного аппарата, такого как склеродермия, нарушений со стороны сосудов, таких как гигантоклеточный артериит, нарушений со стороны костной ткани, таких как остеоартрит, остеопороз и нарушения, представляющие собой остеопетроз, заболевания глаза, такого как глаукома и макулярная дегенерация, заболеваний, обусловленных вирусной инфекцией, таких как HIV и СПИД, аутоиммунного заболевания, такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, пернициозная анемия, рака и старения.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой показание, связанное с сердечно-сосудистой системой. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой инфаркт миокарда. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой инсульт.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой ожирение.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой диабет 2 типа.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой NASH.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой подагру.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой SLE.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой IBD.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой COPD.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой астму.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой склеродермию.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой фиброз легких.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой возрастную макулярную дегенерацию (AMD).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой кистозный фиброз.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой синдром Макла-Уэльса.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой хронический неврологический кожно-артикулярный синдром.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из миелодиспластических синдромов (MDS); немелкоклеточного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией; острого лимфобластного лейкоза (ALL), такого как ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами; гистиоцитоза из клеток Лангерганса (LCH); множественной миеломы; промиелоцитарного

лейкоза; острого миелоидного лейкоза (AML) хронического миелоидного лейкоза (CML); рака желудка и метастазирования при раке легкого.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из миелодиспластических синдромов (MDS); немелкоклеточного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией; острого лимфобластного лейкоза (ALL), такого как ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами; гистиоцитоза из клеток Лангерганса (LCH); множественной миеломы; промиелоцитарного лейкоза; рака желудка и метастазирования при раке легкого.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой MDS.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой LCH.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой промиелоцитарный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой метастазирование при раке легкого.

Комбинированная терапия

В настоящем раскрытии рассматриваются как режимы на основе монотерапии, так и режимы на основе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать назначение одного или нескольких дополнительных видов терапии (например, одного или нескольких дополнительных терапевтических средств и/или одного или нескольких режимов лечения) в комбинации с введением соединений, описанных в данном документе.

В определенных вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют в отношении субъекта до приведения в контакт с химическим соединением или его введения (например, приблизительно за один час до этого, или приблизительно за 6 часов до этого, или приблизительно за 12 часов до этого, или приблизительно за 24 часа до этого, или приблизительно за 48 часов до этого, или приблизительно за 1 неделю до этого, или приблизительно за 1 месяц до этого).

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют в отношении субъекта приблизительно в то же время, что и приведение в контакт с химическим соединением или его введение. В качестве примера, второе терапевтическое средство или режим и химическое соединение предоставляют субъекту одновременно в составе одной той же лекарственной формы. В качестве другого примера, второе терапевтическое средство или режим и химическое соединение предоставляют субъекту одновременно в составе отдельных лекарственных форм.

В еще других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют в отношении субъекта после приведения в контакт с химическим соединением или его введения (например, через приблизительно один час после этого, или через приблизительно 6 часов после этого, или через приблизительно 12 часов после этого, или через приблизительно 24 часа после этого, или через приблизительно 48 часов после этого, или через приблизительно 1 неделю после этого, или через приблизительно 1 месяц после этого).

Отбор пациентов

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с NLRP3, где полиморфизм представляет собой приобретение функции

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3, которое наблюдают при CAPS-синдромах.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3, где полиморфизм представляет собой VAR_014104 (R262W).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3, где полиморфизм представляет собой природный вариант, представленный в

http://www.uniprot.org/uniprot/Q96P20.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с передачей сигнала, опосредованной NLRP3 с точечной мутацией.

Средства, подавляющие TNFα

Термин "средство, подавляющее TNFα" относится к средству, которое непосредственно или опосредованно блокирует, подавляет, нарушает, ингибирует, нарушает или уменьшает активность и/или экспрессию TNFα. В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, слитый белок, растворимый рецептор TNFα (растворимый представитель 1A суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR1) или растворимый представитель 1B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR2)), ингибирующую нуклеиновую кислоту или низкомолекулярный антагонист TNFα. В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота представляет собой рибозим, малую шпилечную РНК, малую интерферирующую РНК, антисмысловую нуклеиновую кислоту или аптамер.

Иллюстративные средства, подавляющие TNFα, которые непосредственно блокируют, подавляют, нарушают, ингибируют или уменьшают активность и/или экспрессию TNFα, могут, например, ингибировать или снижать уровень экспрессии TNFα или рецептора TNFα (TNFR1 или TNFR2) в клетке (например, клетке, полученной от субъекта, клетке млекопитающего) или ингибируют или уменьшают уровень связывания TNFα с его рецептором (TNFR1 и/или TNFR2) и/или. Неограничивающие примеры средств, подавляющих TNFα, которые непосредственно блокируют, подавляют, нарушают, ингибируют или уменьшают активность и/или экспрессию TNFα, включают антитело или его фрагмент, слитый белок, растворимый рецептор TNFα (например, растворимый TNFR1 или растворимый TNFR2), ингибирующие нуклеиновые кислоты (например, любой из примеров ингибирующих нуклеиновых кислот, описанный в данном документе) и низкомолекулярный антагонист TNFα.

Иллюстративные средства, подавляющие TNFα, которые могут опосредованно блокировать, подавлять, нарушать, ингибировать, уменьшать активность и/или экспрессию TNFα, могут, например, ингибировать или снижать уровень нисходящей передачи сигнала от рецептора TNFα (например, TNFR1 или TNFR2) в клетке млекопитающего (например, снижать уровень и/или активность одного или нескольких из следующих сигнальных белков: AP-1, митоген-активируемой белковой киназы киназы киназы 5 (ASK1), ингибитора ядерного фактора каппа B (IKK), митоген-активируемой протеинкиназы 8 (JNK), митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), MEKK 1/4, MEKK 4/7, MEKK 3/6, ядерного фактора каппа B (NF-κB), митоген-активируемой белковой киназы киназы киназы 14 (NIK), взаимодействующей с рецептором

серин/треониновой киназы 1 (RIP), TNFRSF1A, ассоциированного посредством домена смерти (TRADD), и ассоциированного с рецептором TNF фактора 2 (TRAF2) в клетке), и/или снижать уровень экспрессии TNFα-индуцируемых генов в клетке млекопитающего (например, снижать уровень транскрипции генов, регулируемых, например, одним или несколькими транскрипционными факторами, выбранными из группы, состоящей из фактора активации транскрипции 2 (ATF2), c-Jun и NF-κB). Описание нисходящей передачи сигнала от рецептора TNFα представлено в Wajant et al., Cell Death Differentiation 10:45-65, 2003 (включена в данный документ посредством ссылки). Например, такие действующие опосредованно средства, подавляющие TNFα, могут представлять собой ингибирующую нуклеиновую кислоту, которая целенаправленно воздействует (снижает уровень экспрессии) на компонент цепи передачи сигнала, расположенный после TNFα-индуцируемого гена (например, любого TNFα-индуцируемого гена, известного из уровня техники), рецептор TNFα (например, любой один или несколько из компонентов цепи передачи сигнала, расположенных после рецептора TNFα, описанных в данном документе или известных из уровня техники) или транскрипционный фактор, выбранный из группы, состоящей из NF-κB, c-Jun и ATF2.

В других примерах такие действующие опосредованно средства, подавляющие TNFα, могут представлять собой низкомолекулярный ингибитор белка, кодируемого TNFα-индуцируемым геном (например, любого белка, кодируемого TNFα-индуцируемым геном, известного из уровня техники), низкомолекулярный ингибитор компонента цепи передачи сигнала, расположенного после рецептора TNFα (например, любого из компонентов цепи передачи сигнала, расположенных после рецептора TNFα, описанных в данном документе или известных из уровня техники), и низкомолекулярный ингибитор транскрипционного фактора, выбранного из группы, состоящей из ATF2, c-Jun и NF-κB.

В других вариантах осуществления средства, подавляющие TNFα, которые могут опосредованно блокировать, подавлять, нарушать или уменьшать уровень одного или нескольких компонентов в клетке (например, клетке, полученной от субъекта, клетке млекопитающего), которые вовлечены в путь передачи сигнала, который приводит к транскрипции мРНК TNFα, стабилизации мРНК TNFα и трансляции мРНК TNFα (например, один или несколько компонентов выбраны из группы, состоящей из CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, IκB, киназы 1, ассоциированной с рецептором интерлейкина 1 (IRAK), JNK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, PKR, p38, серин/треониновой киназы AKT 1 (rac), киназы raf (raf), ras, TRAF6, TTP). Например, такие действующие опосредованно средства, подавляющие TNFα, могут представлять собой ингибирующую нуклеиновую кислоту, которая целенаправленно воздействует (снижает уровень экспрессии) на компонент в клетке млекопитающего, который вовлечен в путь передачи сигнала, который приводит к транскрипции мРНК TNFα, стабилизации мРНК TNFα и трансляции мРНК TNFα (например, компонент выбран из группы, состоящей из CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, IκB, IRAK, JNK, LBP, MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, IRAK,

липополисахарид-связывающего белка (LBP), PKR, p38, rac, raf, ras, TRAF6, TTP). В других примерах действующие опосредованно средства, подавляющие TNFα, представляют собой низкомолекулярный ингибитор компонента в клетке млекопитающего, который вовлечен в путь передачи сигнала, который приводит к транскрипции мРНК TNFα, стабилизации мРНК TNFα и трансляции мРНК TNFα (например, компонент выбран из группы, состоящей из CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, IκB, IRAK, JNK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, IRAK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), PKR, p38, rac, raf, ras, TRAF6, TTP).

Антитела

В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, Fab или scFv). В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, описанные в данном документе, могут специфически связываться с TNFα. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, специфически связывается с любым из TNFα, TNFR1 или TNFR2. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, описанные в данном документе, могут специфически связываться с рецептором TNFα (TNFR1 или TNFR2).

В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой гуманизированное антитело, химерное антитело, поливалентное антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой scFv-Fc, VHH-домен, VNAR-домен, (scFv)2, минитело или BiTE.

В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой CrossMab, диатело, scDiabody, scDiabody-CH3, Diabody-CH3, DutaMab, DT-IgG, Diabody-Fc, scDiabody-HAS, парное антитело, удерживаемое зарядом, антитело с обменом Fab-фрагментами, SEEDbody, Triomab, LUZ-Y, Fcab, kλ-тело, ортогональный Fab, DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)-IgG, IgG (L, H)-Fc, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zybody, DVI-IgG, нанотело, нанотело-HSA, DVD-Ig, переориентирующееся антитело с двойной аффинностью (DART), triomab, KiH IgG с общей LC, орто-Fab IgG, IgG "2 в 1", IgG-ScFv, scFv2-Fc, би-нанотело, тандемное антитело, DART-Fc, scFv-HAS-scFv, DAF ("два в одном" или "четыре в одном"), DNL-Fab3, с общей LC, образованной с помощью подхода "выступ во впадину", со сборкой с помощью подхода "выступ во впадину", TandAb, тройное антитело, миниантитело, миниантитело, TriBi-минитело, scFv-CH3 KIH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')2-scFV2, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, четырехвалентное HCAb, scDiabody-Fc, тандемное scFv-Fc, интрател, биспецифическое антитело по технологии "dock and lock", ImmTAC, HSAbody, тандемный scFv, IgG-IgG, Cov-X-Body и scFv1-PEG-scFv2.

Неограничивающие примеры антигенсвязывающего фрагмента антитела включают

Fv-фрагмент, Fab-фрагмент, F(ab')2-фрагмент и Fab'-фрагмент. Дополнительные примеры антигенсвязывающего фрагмента антитела представляют собой антигенсвязывающий фрагмент антигенсвязывающего фрагмента IgA (например, антигенсвязывающий фрагмент IgA1 или IgA2) (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgA, например человеческого или гуманизированного IgA1 или IgA2); антигенсвязывающий фрагмент IgD (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgD); антигенсвязывающий фрагмент IgE (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgE); IgG (например, антигенсвязывающий фрагмент IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4) (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgG, например человеческого или гуманизированного IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4); или антигенсвязывающий фрагмент IgM (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgM).

Неограничивающие примеры средств, подавляющих TNFα, которые представляют собой антитела, которые специфически связываются с TNFα, описаны в Ben-Horin et al., Autoimmunity Rev. 13(1):24-30, 2014; Bongartz et al., JAMA 295(19):2275-2285, 2006; Butler et al., Eur. Cytokine Network 6(4):225-230, 1994; Cohen et al., Canadian J. Gastroenterol. Hepatol. 15(6):376-384, 2001; Elliott et al., Lancet 1994; 344: 1125-1127, 1994; Feldmann et al., Ann. Rev. Immunol. 19(1):163-196, 2001; Rankin et al., Br. J. Rheumatol. 2:334-342, 1995; Knight et al., Molecular Immunol. 30(16):1443-1453, 1993; Lorenz et al., J. Immunol. 156(4):1646-1653, 1996; Hinshaw et al., Circulatory Shock 30(3):279-292, 1990; Ordas et al., Clin. Pharmacol. Therapeutics 91(4):635-646, 2012; Feldman, Nature Reviews Immunol. 2(5):364-371, 2002; Taylor et al., Nature Reviews Rheumatol. 5(10):578-582, 2009; Garces et al., Annals Rheumatic Dis. 72(12):1947-1955, 2013; Palladino et al., Nature Rev. Drug Discovery 2(9):736-746, 2003; Sandborn et al., Inflammatory Bowel Diseases 5(2):119-133, 1999; Atzeni et al., Autoimmunity Reviews 12(7):703-708, 2013; Maini et al., Immunol. Rev. 144(1):195-223, 1995; Wanner et al., Shock 11(6):391-395, 1999; и в патентах США №№ 6090382, 6258562 и 6509015).

В определенных вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, может включать или представлять собой голимумаб (Golimumab™), адалимумаб (Humira™), инфликсимаб (Remicade™), CDP571, CDP 870 или цертолизумаб пэгол (Cimzia™). В определенных вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, может представлять собой биоаналог ингибитора TNFα. Примеры биоаналогов ингибитора TNFα, являющихся одобренными и находящихся на финальных фазах исследования, включают без ограничения биоаналоги инфликсимаба, такие как Flixabi™ (SB2) от Samsung Bioepis, Inflectra® (CT-P13) от Celltrion/Pfizer, GS071 от Aprogen, Remsima™, PF-06438179 от Pfizer/Sandoz, NI-071 от Nichi-Iko Pharmaceutical Co., и ABP 710 от Amgen; биоаналоги адалимумаба, такие как Amgevita® (ABP 501) от Amgen и Exemptia™ от Zydus Cadila, BMO-2 или MYL-1401-A от Biocon/Милан, CHS-1420 от Coherus, FKB327 от Kyowa Kirin и BI 695501 от Boehringer Ingelheim; Solymbic®, SB5 от Samsung Bioepis, GP-

2017 от Sandoz, ONS-3010 от Oncobiologics, M923 от Momenta, PF-06410293 от Pfizer; и биоаналоги этанерцепта, такие как Erelzi™ от Sandoz/Novartis, Brenzys™ (SB4) от Samsung Bioepis, GP2015 от Sandoz, TuNEX® от Mycenax, LBEC0101 от LG Life и CHS-0214 от Coherus.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, средство, подавляющее TNFα, выбрано из группы, состоящей из адалимумаба, цертолизумаба, этанерцепта, голимумаба, инфликсимаба, CDP571 и CDP 870.

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется константой диссоциации (K_D), составляющей менее 1×10^{-5} M (например, менее $0,5\times10^{-5}$ M, менее 1×10^{-6} M, менее $0,5\times10^{-6}$ M, менее 1×10^{-7} M, менее $0,5\times10^{-7}$ M, менее 1×10^{-8} M, менее $0,5\times10^{-8}$ M, менее 1×10^{-9} M, менее $0,5\times10^{-9}$ M, менее 1×10^{-10} M, менее $0,5\times10^{-10}$ M, менее 1×10^{-11} M, менее $0,5\times10^{-11}$ M или менее 1×10^{-12} M), например, при измерении в фосфатно-солевом буферном растворе с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется K_D, составляющей от приблизительно 1×10^{-12} M до приблизительно 1×10^{-5} M, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ M, приблизительно 1×10^{-6} M, приблизительно $0,5\times10^{-6}$ M, приблизительно 1×10^{-7} M, приблизительно $0,5\times10^{-7}$ M, приблизительно 1×10^{-8} M, приблизительно $0,5\times10^{-8}$ M, приблизительно 1×10^{-9} M, приблизительно $0,5\times10^{-9}$ M, приблизительно 1×10^{-10} M, приблизительно $0,5\times10^{-10}$ M, приблизительно 1×10^{-11} M или приблизительно $0,5\times10^{-11}$ M (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{-11}$ M до приблизительно 1×10^{-5} M, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ M, приблизительно 1×10^{-6} M, приблизительно $0,5\times10^{-6}$ M, приблизительно 1×10^{-7} M, приблизительно $0,5\times10^{-7}$ M, приблизительно 1×10^{-8} M, приблизительно $0,5\times10^{-8}$ M, приблизительно 1×10^{-9} M, приблизительно $0,5\times10^{-9}$ M, приблизительно 1×10^{-10} M, приблизительно $0,5\times10^{-10}$ M или приблизительно 1×10^{-11} M (включительно); от приблизительно 1×10^{-11} M до приблизительно 1×10^{-5} M, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ M, приблизительно 1×10^{-6} M, приблизительно $0,5\times10^{-6}$ M, приблизительно 1×10^{-7} M, приблизительно $0,5\times10^{-7}$ M, приблизительно 1×10^{-8} M, приблизительно $0,5\times10^{-8}$ M, приблизительно 1×10^{-9} M, приблизительно $0,5\times10^{-9}$ M, приблизительно 1×10^{-10} M или приблизительно $0,5\times10^{-10}$ M (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{-10}$ M до приблизительно 1×10^{-5} M, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ M, приблизительно 1×10^{-6} M, приблизительно $0,5\times10^{-6}$ M, приблизительно 1×10^{-7} M, приблизительно $0,5\times10^{-7}$ M, приблизительно 1×10^{-8} M, приблизительно $0,5\times10^{-8}$ M, приблизительно 1×10^{-9} M или приблизительно $0,5\times10^{-9}$ M (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{-9}$ M до приблизительно 1×10^{-5} M,

приблизительно $0,5\times10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5\times10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5\times10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М, приблизительно $0,5\times10^{-8}$ М или приблизительно 1×10^{-9} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-9} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5\times10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5\times10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М или приблизительно $0,5\times10^{-8}$ М (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{-8}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5\times10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5\times10^{-7}$ М или приблизительно 1×10^{-8} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-8} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5\times10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М или приблизительно $0,5\times10^{-7}$ М (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{-7}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5\times10^{-6}$ М или приблизительно 1×10^{-7} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-7} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М или приблизительно $0,5\times10^{-6}$ М (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{-6}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5\times10^{-5}$ М или приблизительно 1×10^{-6} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-6} М до приблизительно 1×10^{-5} М или приблизительно $0,5\times10^{-5}$ М (включительно) или от приблизительно $0,5\times10^{-5}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М (включительно), например, при измерении в фосфатно-солевом буферном растворе с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется K_{off}, составляющей от приблизительно 1×10^{-6} $с^{-1}$ до приблизительно 1×10^{-3} $с^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{-3}$ $с^{-1}$, приблизительно 1×10^{-4} $с^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{-4}$ $с^{-1}$, приблизительно 1×10^{-5} $с^{-1}$ или приблизительно $0,5\times10^{-5}$ $с^{-1}$ (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{-5}$ $с^{-1}$ до приблизительно 1×10^{-3} $с^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{-3}$ $с^{-1}$, приблизительно 1×10^{-4} $с^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{-4}$ $с^{-1}$ или приблизительно 1×10^{-5} $с^{-1}$ (включительно); от приблизительно 1×10^{-5} $с^{-1}$ до приблизительно 1×10^{-3} $с^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{-3}$ $с^{-1}$, приблизительно 1×10^{-4} $с^{-1}$ или приблизительно $0,5\times10^{-4}$ $с^{-1}$ (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{-4}$ $с^{-1}$ до приблизительно 1×10^{-3} $с^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{-3}$ $с^{-1}$ или приблизительно 1×10^{-4} $с^{-1}$ (включительно); от приблизительно 1×10^{-4} $с^{-1}$ до приблизительно 1×10^{-3} $с^{-1}$ или приблизительно $0,5\times10^{-3}$ $с^{-1}$ (включительно) или от приблизительно $0,5\times10^{-5}$ $с^{-1}$ до приблизительно 1×10^{-3} $с^{-1}$ (включительно), например, при измерении в фосфатно-солевом буферном растворе с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется K_{on}, составляющей от приблизительно 1×10^{2} $М^{-1}с^{-1}$ до приблизительно 1×10^{6} $М^{-1}с^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{6}$ $М^{-}$

$^{1}c^{-1}$, приблизительно 1×10^{5} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{5}$ $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно 1×10^{4} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{4}$ $M^{-1}s^{-1}$, приблизительно 1×10^{3} $M^{-1}c^{-1}$ или приблизительно $0,5\times10^{3}$ $M^{-1}c^{-1}$ (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{3}$ $M^{-1}c^{-1}$ до приблизительно 1×10^{6} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{6}$ $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно 1×10^{5} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{5}$ $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно 1×10^{4} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{4}$ $M^{-1}c^{-1}$ или приблизительно 1×10^{3} $M^{-1}c^{-1}$ (включительно); от приблизительно 1×10^{3} $M^{-1}c^{-1}$ до приблизительно 1×10^{6} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{6}$ $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно 1×10^{5} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{5}$ $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно 1×10^{4} $M^{-1}c^{-1}$ или приблизительно $0,5\times10^{4}$ $M^{-1}c^{-1}$ (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{4}$ $M^{-1}c^{-1}$ до приблизительно 1×10^{6} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{6}$ $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно 1×10^{5} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{5}$ $M^{-1}c^{-1}$ или приблизительно 1×10^{4} $M^{-1}c^{-1}$ (включительно); от приблизительно 1×10^{4} $M^{-1}c^{-1}$ до приблизительно 1×10^{6} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{6}$ $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно 1×10^{5} $M^{-1}c^{-1}$ или приблизительно $0,5\times10^{5}$ $M^{-1}c^{-1}$ (включительно); от приблизительно $0,5\times10^{5}$ $M^{-1}c^{-1}$ до приблизительно 1×10^{6} $M^{-1}c^{-1}$, приблизительно $0,5\times10^{6}$ $M^{-1}c^{-1}$ или приблизительно 1×10^{5} $M^{-1}c^{-1}$ (включительно); от приблизительно 1×10^{5} $M^{-1}c^{-1}$ до приблизительно 1×10^{6} $M^{-1}c^{-1}$ или приблизительно $0,5\times10^{6}$ $M^{-1}c^{-1}$ (включительно) или от приблизительно $0,5\times10^{6}$ $M^{-1}c^{-1}$ до приблизительно 1×10^{6} $M^{-1}c^{-1}$ (включительно), например, при измерении в фосфатно-солевом буферном растворе с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

Слитые белки

В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, представляет собой слитый белок (например, внеклеточный домен TNFR, слитый с пептидом-партнером, например Fc-участком иммуноглобулина, например IgG человека) (см., например, Deeg et al., Leukemia 16(2):162, 2002; Peppel et al., J. Exp. Med. 174(6):1483-1489, 1991) или растворимый TNFR (например, TNFR1 или TNFR2), который специфически связывается с TNFα. В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, содержит или представляет собой растворимый рецептор TNFα (например, Bjornberg et al., Lymphokine Cytokine Res. 13(3):203-211, 1994; Kozak et al., Am. J. Physiol. Reg. Integrative Comparative Physiol. 269(1):R23-R29, 1995; Tsao et al., Eur Respir J. 14(3):490-495, 1999; Watt et al., J Leukoc Biol. 66(6):1005-1013, 1999; Mohler et al., J. Immunol. 151(3):1548-1561, 1993; Nophar et al., EMBO J. 9(10):3269, 1990; Piguet et al., Eur. Respiratory J. 7(3):515-518, 1994; и Gray et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87(19):7380-7384, 1990). В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, содержит или представляет собой этанерцепт (Enbrel™) (см., например, WO 91/03553 и WO 09/406476, включенные в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, представляющее собой ингибитор, содержит или представляет собой r-TBP-I (например, Gradstein et al., J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 26(2): 111-117, 2001).

Ингибирующие нуклеиновые кислоты

Ингибирующие нуклеиновые кислоты, которые могут снижать уровень экспрессии AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4,

MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или уровень экспрессии мРНК TTP в клетке млекопитающего, включают молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты, т. е. молекулы нуклеиновой кислоты, нуклеотидная последовательность которых является комплементарной всей или части мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP (например, комплементарной всей или части последовательности под любым из SEQ ID NO: 1-37).

CDS TNFα человека (SEQ ID NO: 1)

ATGAGCACTGAAAGCATGATCCGGGACGTGGAGCTGGCCGAGGAGGCGCTC
CCCAAGAAGACAGGGGGGCCCCAGGGCTCCAGGCGGTGCTTGTTCCTCAGCCTCTTC
TCCTTCCTGATCGTGGCAGGCGCCACCACGCTCTTCTGCCTGCTGCACTTTGGAGTG
ATCGGCCCCCAGAGGGAAGAGTTCCCCAGGGACCTCTCTCTAATCAGCCCTCTGGCC
CAGGCAGTCAGATCATCTTCTCGAACCCCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCATGTTGTA
GCAAACCCTCAAGCTGAGGGGCAGCTCCAGTGGCTGAACCGCCGGGCCAATGCCCT
CCTGGCCAATGGCGTGGAGCTGAGAGATAACCAGCTGGTGGTGCCATCAGAGGGCC
TGTACCTCATCTACTCCCAGGTCCTCTTCAAGGGCCAAGGCTGCCCCTCCACCCATG
TGCTCCTCACCCACACCATCAGCCGCATCGCCGTCTCCTACCAGACCAAGGTCAACC
TCCTCTCTGCCATCAAGAGCCCCTGCCAGAGGGAGACCCCAGAGGGGGCTGAGGCC
AAGCCCTGGTATGAGCCCATCTATCTGGGAGGGGTCTTCCAGCTGGAGAAGGGTGA
CCGACTCAGCGCTGAGATCAATCGGCCCGACTATCTCGACTTTGCCGAGTCTGGGCA
GGTCTACTTTGGGATCATTGCCCTGTGA

CDS TNFR1 человека (SEQ ID NO: 2)

ATGGGCCTCTCCACCGTGCCTGACCTGCTGCTGCCACTGGTGCTCCTGGAGCT
GTTGGTGGGAATATACCCCTCAGGGGTTATTGGACTGGTCCCTCACCTAGGGGACAG
GGAGAAGAGAGATAGTGTGTGTCCCCAAGGAAAATATATCCACCCTCAAAATAATT
CGATTTGCTGTACCAAGTGCCACAAAGGAACCTACTTGTACAATGACTGTCCAGGCC
CGGGGCAGGATACGGACTGCAGGGAGTGTGAGAGCGGCTCCTTCACCGCTTCAGAA
AACCACCTCAGACACTGCCTCAGCTGCTCCAAATGCCGAAAGGAAATGGGTCAGGT
GGAGATCTCTTCTTGCACAGTGGACCGGGACACCGTGTGTGGCTGCAGGAAGAACC
AGTACCGGCATTATTGGAGTGAAAACCTTTTCCAGTGCTTCAATTGCAGCCTCTGCC
TCAATGGGACCGTGCACCTCTCCTGCCAGGAGAAACAGAACACCGTGTGCACCTGC
CATGCAGGTTTCTTTCTAAGAGAAAACGAGTGTGTCTCCTGTAGTAACTGTAAGAAA
AGCCTGGAGTGCACGAAGTTGTGCCTACCCCAGATTGAGAATGTTAAGGGCACTGA
GGACTCAGGCACCACAGTGCTGTTGCCCCTGGTCATTTTCTTTGGTCTTTGCCTTTTA
TCCCTCCTCTTCATTGGTTTAATGTATCGCTACCAACGGTGGAAGTCCAAGCTCTACT
CCATTGTTTGTGGGAAATCGACACCTGAAAAAGAGGGGGAGCTTGAAGGAACTACT
ACTAAGCCCCTGGCCCCAAACCCAAGCTTCAGTCCCACTCCAGGCTTCACCCCCACC
CTGGGCTTCAGTCCCGTGCCCAGTTCCACCTTCACCTCCAGCTCCACCTATACCCCCG

GTGACTGTCCCAACTTTGCGGCTCCCCGCAGAGAGGTGGCACCACCCTATCAGGGG
GCTGACCCCATCCTTGCGACAGCCCTCGCCTCCGACCCCATCCCCAACCCCCTTCAG
AAGTGGGAGGACAGCGCCCACAAGCCACAGAGCCTAGACACTGATGACCCCGCGAC
GCTGTACGCCGTGGTGGAGAACGTGCCCCCGTTGCGCTGGAAGGAATTCGTGCGGC
GCCTAGGGCTGAGCGACCACGAGATCGATCGGCTGGAGCTGCAGAACGGGCGCTGC
CTGCGCGAGGCGCAATACAGCATGCTGGCGACCTGGAGGCGGCGCACGCCGCGGCG
CGAGGCCACGCTGGAGCTGCTGGGACGCGTGCTCCGCGACATGGACCTGCTGGGCT
GCCTGGAGGACATCGAGGAGGCGCTTTGCGGCCCCGCCGCCCTCCCGCCCGCGCCC
AGTCTTCTCAGATGA

CDS TNFR2 человека (SEQ ID NO: 3)

ATTCTTCCCCTGGTGGCCATGGGACCCAGGTCAATGTCACCTGCATCGTGAAC
GTCTGTAGCAGCTCTGACCACAGCTCACAGTGCTCCTCCCAAGCCAGCTCCACAATG
GGAGACACAGATTCCAGCCCCTCGGAGTCCCCGAAGGACGAGCAGGTCCCCTTCTC
CAAGGAGGAATGTGCCTTTCGGTCACAGCTGGAGACGCCAGAGACCCTGCTGGGGA
GCACCGAAGAGAAGCCCCTGCCCCTTGGAGTGCCTGATGCTGGGATGAAGCCCAGT
TAA

CDS TRADD человека (SEQ ID NO: 4)

ATGGCAGCTGGGCAAAATGGGCACGAAGAGTGGGTGGGCAGCGCATACCTG
TTTGTGGAGTCCTCGCTGGACAAGGTGGTCCTGTCGGATGCCTACGCGCACCCCCAG
CAGAAGGTGGCAGTGTACAGGGCTCTGCAGGCTGCCTTGGCAGAGAGCGGCGGGAG
CCCGGACGTGCTGCAGATGCTGAAGATCCACCGCAGCGACCCGCAGCTGATCGTGC
AGCTGCGATTCTGCGGGCGGCAGCCCTGTGGCCGCTTCCTCCGCGCCTACCGCGAGG
GGGCGCTGCGCGCCGCGCTGCAGAGGAGCCTGGCGGCCGCGCTCGCCCAGCACTCG
GTGCCGCTGCAACTGGAGCTGCGCGCCGGCGCCGAGCGGCTGGACGCTTTGCTGGC
GGACGAGGAGCGCTGTTTGAGTTGCATCCTAGCCCAGCAGCCCGACCGGCTCCGGG
ATGAAGAACTGGCTGAGCTGGAGGATGCGCTGCGAAATCTGAAGTGCGGCTCGGGG
GCCCGGGGTGGCGACGGGGAGGTCGCTTCGGCCCCCTTGCAGCCCCCGGTGCCCTCT
CTGTCGGAGGTGAAGCCGCCGCCGCCGCCGCCACCTGCCCAGACTTTTCTGTTCCAG
GGTCAGCCTGTAGTGAATCGGCCGCTGAGCCTGAAGGACCAACAGACGTTCGCGCG
CTCTGTGGGTCTCAAATGGCGCAAGGTGGGGCGCTCACTGCAGCGAGGCTGCCGGG
CGCTGCGGGACCCGGCGCTGGACTCGCTGGCCTACGAGTACGAGCGCGAGGGACTG
TACGAGCAGGCCTTCCAGCTGCTGCGGCGCTTCGTGCAGGCCGAGGGCCGCCGCGC
CACGCTGCAGCGCCTGGTGGAGGCACTCGAGGAGAACGAGCTCACCAGCCTGGCAG
AGGACTTGCTGGGCCTGACCGATCCCAATGGCGGCCTGGCCTAG

CDS TRAF2 человека (SEQ ID NO: 5)

ATGGCTGCAGCTAGCGTGACCCCCCCTGGCTCCCTGGAGTTGCTACAGCCCG
GCTTCTCCAAGACCCTCCTGGGGACCAAGCTGGAAGCCAAGTACCTGTGCTCCGCCT
GCAGAAACGTCCTCCGCAGGCCCTTCCAGGCGCAGTGTGGCCACCGGTACTGCTCCT
TCTGCCTGGCCAGCATCCTCAGCTCTGGGCCTCAGAACTGTGCTGCCTGTGTTCACG
AGGGCATATATGAAGAAGGCATTTCTATTTTAGAAAGCAGTTCGGCCTTCCCAGATA

ATGCTGCCCGCAGGGAGGTGGAGAGCCTGCCGGCCGTCTGTCCCAGTGATGGATGC
ACCTGGAAGGGGACCCTGAAAGAATACGAGAGCTGCCACGAAGGCCGCTGCCCGCT
CATGCTGACCGAATGTCCCGCGTGCAAAGGCCTGGTCCGCCTTGGTGAAAAGGAGC
GCCACCTGGAGCACGAGTGCCCGGAGAGAAGCCTGAGCTGCCGGCATTGCCGGGCA
CCCTGCTGCGGAGCAGACGTGAAGGCGCACCACGAGGTCTGCCCCAAGTTCCCCTT
AACTTGTGACGGCTGCGGCAAGAAGAAGATCCCCCGGGAGAAGTTTCAGGACCACG
TCAAGACTTGTGGCAAGTGTCGAGTCCCTTGCAGATTCCACGCCATCGGCTGCCTCG
AGACGGTAGAGGGTGAGAAACAGCAGGAGCACGAGGTGCAGTGGCTGCGGGAGCA
CCTGGCCATGCTACTGAGCTCGGTGCTGGAGGCAAAGCCCCTCTTGGGAGACCAGA
GCCACGCGGGGTCAGAGCTCCTGCAGAGGTGCGAGAGCCTGGAGAAGAAGACGGC
CACTTTTGAGAACATTGTCTGCGTCCTGAACCGGGAGGTGGAGAGGGTGGCCATGA
CTGCCGAGGCCTGCAGCCGGCAGCACCGGCTGGACCAAGACAAGATTGAAGCCCTG
AGTAGCAAGGTGCAGCAGCTGGAGAGGAGCATTGGCCTCAAGGACCTGGCGATGGC
TGACTTGGAGCAGAAGGTCTTGGAGATGGAGGCATCCACCTACGATGGGGTCTTCA
TCTGGAAGATCTCAGACTTCGCCAGGAAGCGCCAGGAAGCTGTGGCTGGCCGCATA
CCCGCCATCTTCTCCCCAGCCTTCTACACCAGCAGGTACGGCTACAAGATGTGTCTG
CGTATCTACCTGAACGGCGACGGCACCGGGCGAGGAACACACCTGTCCCTCTTCTTT
GTGGTGATGAAGGGCCCGAATGACGCCCTGCTGCGGTGGCCCTTCAACCAGAAGGT
GACCTTAATGCTGCTCGACCAGAATAACCGGGAGCACGTGATTGACGCCTTCAGGC
CCGACGTGACTTCATCCTCTTTTCAGAGGCCAGTCAACGACATGAACATCGCAAGCG
GCTGCCCCCTCTTCTGCCCCGTCTCCAAGATGGAGGCAAAGAATTCCTACGTGCGGG
ACGATGCCATCTTCATCAAGGCCATTGTGGACCTGACAGGGCTCTAA

CDS AP-1 человека (SEQ ID NO: 6)

ATGGAAACACCCTTCTACGGCGATGAGGCGCTGAGCGGCCTGGGCGGCGGCG
CCAGTGGCAGCGGCGGCAGCTTCGCGTCCCCGGGCCGCTTGTTCCCCGGGGCGCCCC
CGACGGCCGCGGCCGGCAGCATGATGAAGAAGGACGCGCTGACGCTGAGCCTGAGT
GAGCAGGTGGCGGCAGCGCTCAAGCCTGCGGCCGCGCCGCCTCCTACCCCCCTGCG
CGCCGACGGCGCCCCCAGCGCGGCACCCCCCGACGGCCTGCTCGCCTCTCCCGACCT
GGGGCTGCTGAAGCTGGCCTCCCCCGAGCTCGAGCGCCTCATCATCCAGTCCAACGG
GCTGGTCACCACCACGCCGACGAGCTCACAGTTCCTCTACCCCAAGGTGGCGGCCA
GCGAGGAGCAGGAGTTCGCCGAGGGCTTCGTCAAGGCCCTGGAGGATTTACACAAG
CAGAACCAGCTCGGCGCGGGCGCGGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGGGGG
GCCCTCGGGCACGGCCACGGGCTCCGCGCCCCCCGGCGAGCTGGCCCCGGCGGCGG
CCGCGCCCGAAGCGCCTGTCTACGCGAACCTGAGCAGCTACGCGGGCGGCGCCGGG
GGCGCGGGGGGCGCCGCGACGGTCGCCTTCGCTGCCGAACCTGTGCCCTTCCCGCCG
CCGCCACCCCCAGGCGCGTTGGGGCCGCCGCGCCTGGCTGCGCTCAAGGACGAGCC
ACAGACGGTGCCCGACGTGCCGAGCTTCGGCGAGAGCCCGCCGTTGTCGC
CCATCGACATGGACACGCAGGAGCGCATCAAGGCGGAGCGCAAGCGGCTGCGCAA
CCGCATCGCCGCCTCCAAGTGCCGCAAGCGCAAGCTGGAGCGCATCTCGCGCCTGG
AAGAGAAAGTGAAGACCCTCAAGAGTCAGAACACGGAGCTGGCGTCCACGGCGAG

CCTGCTGCGCGAGCAGGTGGCGCAGCTCAAGCAGAAAGTCCTCAGCCACGTCAACA
GCGGCTGCCAGCTGCTGCCCCAGCACCAGGTGCCCGCGTACTGA

CDS ASK1 человека (SEQ ID NO: 7)

ATGAGCACGGAGGCGGACGAGGGCATCACTTTCTCTGTGCCACCCTTCGCCC
CCTCGGGCTTCTGCACCATCCCCGAGGGCGGCATCTGCAGGAGGGGAGGAGCGGCG
GCGGTGGGCGAGGGCGAGGAGCACCAGCTGCCACCGCCGCCGCCGGGCAGTTTCTG
GAACGTGGAGAGCGCCGCTGCCCCTGGCATCGGTTGTCCGGCGGCCACCTCCTCGA
GCAGTGCCACCCGAGGCCGGGGCAGCTCTGTTGGCGGGGGCAGCCGACGGACCACG
GTGGCATATGTGATCAACGAAGCGAGCCAAGGGCAACTGGTGGTGGCCGAGAGCGA
GGCCCTGCAGAGCTTGCGGGAGGCGTGCGAGACAGTGGGCGCCACCCTGGAACCCT
GCATTTTGGGAAACTCGACTTTGGAGAAACCACCGTGCTGGACCGCTTTTACAATGC
AGATATTGCGGTGGTGGAGATGAGCGATGCCTTCCGGCAGCCGTCCTTGTTTTACCA
CCTTGGGGTGAGAGAAAGTTTCAGCATGGCCAACAACATCATCCTCTACTGCGATAC
TAACTCGGACTCTCTGCAGTCACTGAAGGAAATCATTTGCCAGAAGAATACTATGTG
CACTGGGAACTACACCTTTGTTCCTTACATGATAACTCCACATAACAAAGTCTACTG
CTGTGACAGCAGCTTCATGAAGGGGTTGACAGAGCTCATGCAACCGAACTTCGAGC
TGCTTCTTGGACCCATCTGCTTACCTCTTGTGGATCGTTTTATTCAACTTTTGAAGGT
GGCACAAGCAAGTTCTAGCCAGTACTTCCGGGAATCTATACTCAATGACATCAGGA
AAGCTCGTAATTTATACACTGGTAAAGAATTGGCAGCTGAGTTGGCAAGAATTCGG
CAGCGAGTAGATAATATCGAAGTCTTGACAGCAGATATTGTCATAAATCTGTTACTT
TCCTACAGAGATATCCAGGACTATGATTCTATTGTGAAGCTGGTAGAGACTTTAGAA
AAACTGCCAACCTTTGATTTGGCCTCCCATCACCATGTGAAGTTTCATTATGCATTTG
CACTGAATAGGAGAAATCTCCCTGGTGACAGAGCAAAAGCTCTTGATATTATGATTC
CCATGGTGCAAAGCGAAGGACAAGTTGCTTCAGATATGTATTGCCTAGTTGGTCGAA
TCTACAAAGATATGTTTTTGGACTCTAATTTCACGGACACTGAAAGCAGAGACCATG
GAGCTTCTTGGTTCAAAAAGGCATTTGAATCTGAGCCAACACTACAGTCAGGAATTA
ATTATGCGGTCCTCCTCCTGGCAGCTGGACACCAGTTTGAATCTTCCTTTGAGCTCCG
GAAAGTTGGGGTGAAGCTAAGTAGTCTTCTTGGTAAAAAGGGAAACTTGGAAAAAC
TCCAGAGCTACTGGGAAGTTGGATTTTTTCTGGGGGCCAGCGTCCTAGCCAATGACC
ACATGAGAGTCATTCAAGCATCTGAAAAGCTTTTTAAACTGAAGACACCAGCATGG
TACCTCAAGTCTATTGTAGAGACAATTTTGATATATAAGCATTTTGTGAAACTGACC
ACAGAACAGCCTGTGGCCAAGCAAGAACTTGTGGACTTTTGGATGGATTTCCTGGTC
GAGGCCACAAAGACAGATGTTACTGTGGTTAGGTTTCCAGTATTAATATTAGAACCA
ACCAAAATCTATCAACCTTCTTATTTGTCTATCAACAATGAAGTTGAGGAAAAGACA
ATCTCTATTTGGCACGTGCTTCCTGATGACAAGAAAGGTATACATGAGTGGAATTTT
AGTGCCTCTTCTGTCAGGGGAGTGAGTATTTCTAAATTTGAAGAAAGATGCTGCTTT
CTTTATGTGCTTCACAATTCTGATGATTTCCAAATCTATTTCTGTACAGAACTTCATT
GTAAAAAGTTTTTTGAGATGGTGAACACCATTACCGAAGAGAAGGGGAGAAGCACA
GAGGAAGGAGACTGTGAAAGTGACTTGCTGGAGTATGACTATGAATATGATGAAAA
TGGTGACAGAGTCGTTTTAGGAAAAGGCACTTATGGGATAGTCTACGCAGGTCGGG

ACTTGAGCAACCAAGTCAGAATTGCTATTAAGGAAATCCCAGAGAGAGACAGCAGA
TACTCTCAGCCCCTGCATGAAGAAATAGCATTGCATAAACACCTGAAGCACAAAAA
TATTGTCCAGTATCTGGGCTCTTTCAGTGAGAATGGTTTCATTAAAATCTTCATGGAG
CAGGTCCCTGGAGGAAGTCTTTCTGCTCTCCTTCGTTCCAAATGGGGTCCATTAAAA
GACAATGAGCAAACAATTGGCTTTTATACAAAGCAAATACTGGAAGGATTAAAATA
TCTCCATGACAATCAGATAGTTCACCGGGACATAAAGGGTGACAATGTGTTGATTAA
TACCTACAGTGGTGTTCTCAAGATCTCTGACTTCGGAACATCAAAGAGGCTTGCTGG
CATAAACCCCTGTACTGAAACTTTTACTGGTACCCTCCAGTATATGGCACCAGAAAT
AATAGATAAAGGACCAAGAGGCTACGGAAAAGCAGCAGACATCTGGTCTCTGGGCT
GTACAATCATTGAAATGGCCACAGGAAAACCCCCATTTTATGAACTGGGAGAACCA
CAAGCAGCTATGTTCAAGGTGGGAATGTTTAAAGTCCACCCTGAGATCCCAGAGTCC
ATGTCTGCAGAGGCCAAGGCATTCATACTGAAATGTTTTGAACCAGATCCTGACAAG
AGAGCCTGTGCTAACGACTTGCTTGTTGATGAGTTTTTAAAAGTTTCAAGCAAAAAG
AAAAAGACACAACCTAAGCTTTCAGCTCTTTCAGCTGGATCAAATGAATATCTCAGG
AGTATATCCTTGCCGGTACCTGTGCTGGTGGAGGACACCAGCAGCAGCAGTGAGTA
CGGCTCAGTTTCACCCGACACGGAGTTGAAAGTGGACCCCTTCTCTTTCAAAACAAG
AGCCAAGTCCTGCGGAGAAAGAGATGTCAAGGGAATTCGGACACTCTTTTTGGGCA
TTCCAGATGAGAATTTTGAAGATCACAGTGCTCCTCCTTCCCCTGAAGAAAAAGATT
CTGGATTCTTCATGCTGAGGAAGGACAGTGAGAGGCGAGCTACCCTTCACAGGATC
CTGACGGAAGACCAAGACAAAATTGTGAGAAACCTAATGGAATCTTTAGCTCAGGG
GGCTGAAGAACCGAAACTAAAATGGGAACACATCACAACCCTCATTGCAAGCCTCA
GAGAATTTGTGAGATCCACTGACCGAAAAATCATAGCCACCACACTGTCAAAGCTG
AAACTGGAGCTGGACTTCGACAGCCATGGCATTAGCCAAGTCCAGGTGGTACTCTTT
GGTTTTCAAGATGCTGTCAATAAAGTTCTTCGGAATCATAACATCAAGCCGCACTGG
ATGTTTGCCTTAGACAGTATCATTCGGAAGGCGGTACAGACAGCCATTACCATCCTG
GTTCCAGAACTAAGGCCACATTTCAGCCTTGCATCTGAGAGTGATACTGCTGATCAA
GAAGACTTGGATGTAGAAGATGACCATGAGGAACAGCCTTCAAATCAAACTGTCCG
AAGACCTCAGGCTGTCATTGAAGATGCTGTGGCTACCTCAGGCGTGAGCACGCTCA
GTTCTACTGTGTCTCATGATTCCCAGAGTGCTCACCGGTCACTGAATGTACAGCTTG
GAAGGATGAAAATAGAAACCAATAGATTACTGGAAGAATTGGTTCGGAAAGAGAA
AGAATTACAAGCACTCCTTCATCGAGCTATTGAAGAAAAAGACCAAGAAATTAAAC
ACCTGAAGCTTAAGTCCCAACCCATAGAAATTCCTGAATTGCCTGTATTTCATCTAA
ATTCTTCTGGCACAAATACTGAAGATTCTGAACTTACCGACTGGCTGAGAGTGAATG
GAGCTGATGAAGACACTATAAGCCGGTTTTTGGCTGAAGATTATACACTATTGGATG
TTCTCTACTATGTTACACGTGATGACTTAAAATGCTTGAGACTAAGGGGAGGGATGC
TGTGCACACTGTGGAAGG CTATCATTGACTTTCGAAACAAACAGACTTGA

CDS CD14 человека (SEQ ID NO: 8)

ATGGAGCGCGCGTCCTGCTTGTTGCTGCTGCTGCTGCCGCTGGTGCACGTCTC
TGCGACCACGCCAGAACCTTGTGAGCTGGACGATGAAGATTTCCGCTGCGTCTGCAA
CTTCTCCGAACCTCAGCCCGACTGGTCCGAAGCCTTCCAGTGTGTGTCTGCAGTAGA

GGTGGAGATCCATGCCGGCGGTCTCAACCTAGAGCCGTTTCTAAAGCGCGTCGATGC
GGACGCCGACCCGCGGCAGTATGCTGACACGGTCAAGGCTCTCCGCGTGCGGCGGC
TCACAGTGGGAGCCGCACAGGTTCCTGCTCAGCTACTGGTAGGCGCCCTGCGTGTGC
TAGCGTACTCCCGCCTCAAGGAACTGACGCTCGAGGACCTAAAGATAACCGGCACC
ATGCCTCCGCTGCCTCTGGAAGCCACAGGACTTGCACTTTCCAGCTTGCGCCTACGC
AACGTGTCGTGGGCGACAGGGCGTTCTTGGCTCGCCGAGCTGCAGCAGTGGCTCAA
GCCAGGCCTCAAGGTACTGAGCATTGCCCAAGCACACTCGCCTGCCTTTTCCTGCGA
ACAGGTTCGCGCCTTCCCGGCCCTTACCAGCCTAGACCTGTCTGACAATCCTGGACT
GGGCGAACGCGGACTGATGGCGGCTCTCTGTCCCCACAAGTTCCCGGCCATCCAGA
ATCTAGCGCTGCGCAACACAGGAATGGAGACGCCCACAGGCGTGTGCGCCGCACTG
GCGGCGGCAGGTGTGCAGCCCCACAGCCTAGACCTCAGCCACAACTCGCTGCGCGC
CACCGTAAACCCTAGCGCTCCGAGATGCATGTGGTCCAGCGCCCTGAACTCCCTCAA
TCTGTCGTTCGCTGGGCTGGAACAGGTGCCTAAAGGACTGCCAGCCAAGCTCAGAG
TGCTCGATCTCAGCTGCAACAGACTGAACAGGGCGCCGCAGCCTGACGAGCTGCCC
GAGGTGGATAACCTGACACTGGACGGGAATCCCTTCCTGGTCCCTGGAACTGCCCTC
CCCCACGAGGGCTCAATGAACTCCGGCGTGGTCCCAGCCTGTGCACGTTCGACCCTG
TCGGTGGGGGTGTCGGGAACCCTGGTGCTGCTCCAAGGGGCCCGGGGCTTTGCCTA
A

CDS ERK1 человека (SEQ ID NO: 9)

ATGGCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGGCGGGGGCGGGGAGCCCCGTAGAACC
GAGGGGGTCGGCCCGGGGGTCCCGGGGGAGGTGGAGATGGTGAAGGGGCAGCCGT
TCGACGTGGGCCCGCGCTACACGCAGTTGCAGTACATCGGCGAGGGCGCGTACGGC
ATGGTCAGCTCGGCCTATGACCACGTGCGCAAGACTCGCGTGGCCATCAAGAAGAT
CAGCCCCTTCGAACATCAGACCTACTGCCAGCGCACGCTCCGGGAGATCCAGATCCT
GCTGCGCTTCCGCCATGAGAATGTCATCGGCATCCGAGACATTCTGCGGGCGTCCAC
CCTGGAAGCCATGAGAGATGTCTACATTGTGCAGGACCTGATGGAGACTGACCTGT
ACAAGTTGCTGAAAAGCCAGCAGCTGAGCAATGACCATATCTGCTACTTCCTCTACC
AGATCCTGCGGGGCCTCAAGTACATCCACTCCGCCAACGTGCTCCACCGAGATCTAA
AGCCCTCCAACCTGCTCATCAACACCACCTGCGACCTTAAGATTTGTGATTTCGGCC
TGGCCCGGATTGCCGATCCTGAGCATGACCACACCGGCTTCCTGACGGAGTATGTGG
CTACGCGCTGGTACCGGGCCCCAGAGATCATGCTGAACTCCAAGGGCTATACCAAG
TCCATCGACATCTGGTCTGTGGGCTGCATTCTGGCTGAGATGCTCTCTAACCGGCCC
ATCTTCCCTGGCAAGCACTACCTGGATCAGCTCAACCACATTCTGGGCATCCTGGGC
TCCCCATCCCAGGAGGACCTGAATTGTATCATCAACATGAAGGCCCGAAACTACCTA
CAGTCTCTGCCCTCCAAGACCAAGGTGGCTTGGGCCAAGCTTTTCCCCAAGTCAGAC
TCCAAAGCCCTTGACCTGCTGGACCGGATGTTAACCTTTAACCCCAATAAACGGATC
ACAGTGGAGGAAGCGCTGGCTCACCCCTACCTGGAGCAGTACTATGACCCGACGGA
TGAGCCAGTGGCCGAGGAGCCCTTCACCTTCGCCATGGAGCTGGATGACCTACCTAA
GGAGCGGCTGAAGGAGCTCATCTTCCAGGAGACAGCACGCTTCCAGCCCGGAGTGC
TGGAGGCCCCCTAG

CDS ERK2 человека (SEQ ID NO: 10)

ATGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGGCGCGGGCCCGGAGATGGTCCGCGGGCAG
GTGTTCGACGTGGGGCCGCGCTACACCAACCTCTCGTACATCGGCGAGGGCGCCTAC
GGCATGGTGTGCTCTGCTTATGATAATGTCAACAAAGTTCGAGTAGCTATCAAGAAA
ATCAGCCCCTTTGAGCACCAGACCTACTGCCAGAGAACCCTGAGGGAGATAAAAAT
CTTACTGCGCTTCAGACATGAGAACATCATTGGAATCAATGACATTATTCGAGCACC
AACCATCGAGCAAATGAAAGATGTATATATAGTACAGGACCTCATGGAAACAGATC
TTTACAAGCTCTTGAAGACACAACACCTCAGCAATGACCATATCTGCTATTTTCTCT
ACCAGATCCTCAGAGGGTTAAAATATATCCATTCAGCTAACGTTCTGCACCGTGACC
TCAAGCCTTCCAACCTGCTGCTCAACACCACCTGTGATCTCAAGATCTGTGACTTTG
GCCTGGCCCGTGTTGCAGATCCAGACCATGATCACACAGGGTTCCTGACAGAATATG
TGGCCACACGTTGGTACAGGGCTCCAGAAATTATGTTGAATTCCAAGGGCTACACCA
AGTCCATTGATATTTGGTCTGTAGGCTGCATTCTGGCAGAAATGCTTTCTAACAGGC
CCATCTTTCCAGGGAAGCATTATCTTGACCAGCTGAACCACATTTTGGGTATTCTTG
GATCCCCATCACAAGAAGACCTGAATTGTATAATAAATTTAAAAGCTAGGAACTATT
TGCTTTCTCTTCCACACAAAAATAAGGTGCCATGGAACAGGCTGTTCCCAAATGCTG
ACTCCAAAGCTCTGGACTTATTGGACAAAATGTTGACATTCAACCCACACAAGAGG
ATTGAAGTAGAACAGGCTCTGGCCCACCCATATCTGGAGCAGTATTACGACCCGAG
TGACGAGCCCATCGCCGAAGCACCATTCAAGTTCGACATGGAATTGGATGACTTGCC
TAAGGAAAAGCTCAAAGAACTAATTTTTGAAGAGACTGCTAGATTCCAGCCAGGAT
ACAGATCTTAA

CDS IKK человека (SEQ ID NO: 11)

ATGTTTTCAGGGGGGTGTCATAGCCCCGGGTTTGGCCGCCCCAGCCCCGCCTT
CCCCGCCCCGGGGAGCCCGCCCCCTGCCCCGCGTCCCTGCCGACAGGAAACAGGTG
AGCAGATTGCCATCAAGCAGTGCCGGCAGGAGCTCAGCCCCCGGAACCGAGAGCGG
TGGTGCCTGGAGATCCAGATCATGAGAAGGCTGACCCACCCCAATGTGGTGGCTGC
CCGAGATGTCCCTGAGGGGATGCAGAACTTGGCGCCCAATGACCTGCCCCTGCTGG
CCATGGAGTACTGCCAAGGAGGAGATCTCCGGAAGTACCTGAACCAGTTTGAGAAC
TGCTGTGGTCTGCGGGAAGGTGCCATCCTCACCTTGCTGAGTGACATTGCCTCTGCG
CTTAGATACCTTCATGAAAACAGAATCATCCATCGGGATCTAAAGCCAGAAAACAT
CGTCCTGCAGCAAGGAGAACAGAGGTTAATACACAAAATTATTGACCTAGGATATG
CCAAGGAGCTGGATCAGGGCAGTCTTTGCACATCATTCGTGGGGACCCTGCAGTACC
TGGCCCCAGAGCTACTGGAGCAGCAGAAGTACACAGTGACCGTCGACTACTGGAGC
TTCGGCACCCTGGCCTTTGAGTGCATCACGGGCTTCCGGCCCTTCCTCCCCAACTGG
CAGCCCGTGCAGTGGCATTCAAAAGTGCGGCAGAAGAGTGAGGTGGACATTGTTGT
TAGCGAAGACTTGAATGGAACGGTGAAGTTTTCAAGCTCTTTACCCTACCCCAATAA
TCTTAACAGTGTCCTGGCTGAGCGACTGGAGAAGTGGCTGCAACTGATGCTGATGTG
GCACCCCCGACAGAGGGGCACGGATCCCACGTATGGGCCCAATGGCTGCTTCAAGG
CCCTGGATGACATCTTAAACTTAAAGCTGGTTCATATCTTGAACATGGTCACGGGCA
CCATCCACACCTACCCTGTGACAGAGGATGAGAGTCTGCAGAGCTTGAAGGCCAGA

ATCCAACAGGACACGGGCATCCCAGAGGAGGACCAGGAGCTGCTGCAGGAAGCGG
GCCTGGCGTTGATCCCCGATAAGCCTGCCACTCAGTGTATTTCAGACGGCAAGTTAA
ATGAGGGCCACACATTGGACATGGATCTTGTTTTTCTCTTTGACAACAGTAAAATCA
CCTATGAGACTCAGATCTCCCCACGGCCCCAACCTGAAAGTGTCAGCTGTATCCTTC
AAGAGCCCAAGAGGAATCTCGCCTTCTTCCAGCTGAGGAAGGTGTGGGGCCAGGTC
TGGCACAGCATCCAGACCCTGAAGGAAGATTGCAACCGGCTGCAGCAGGGACAGCG
AGCCGCCATGATGAATCTCCTCCGAAACAACAGCTGCCTCTCCAAAATGAAGAATTC
CATGGCTTCCATGTCTCAGCAGCTCAAGGCCAAGTTGGATTTCTTCAAAACCAGCAT
CCAGATTGACCTGGAGAAGTACAGCGAGCAAACCGAGTTTGGGATCACATCAGATA
AACTGCTGCTGGCCTGGAGGGAAATGGAGCAGGCTGTGGAGCTCTGTGGGCGGGAG
AACGAAGTGAAACTCCTGGTAGAACGGATGATGGCTCTGCAGACCGACATTGTGGA
CTTACAGAGGAGCCCCATGGGCCGGAAGCAGGGGGGAACGCTGGACGACCTAGAG
GAGCAAGCAAGGGAGCTGTACAGGAGACTAAGGGAAAAACCTCGAGACCAGCGAA
CTGAGGGTGACAGTCAGGAAATGGTACGGCTGCTGCTTCAGGCAATTCAGAGCTTC
GAGAAGAAAGTGCGAGTGATCTATACGCAGCTCAGTAAAACTGTGGTTTGCAAGCA
GAAGGCGCTGGAACTGTTGCCCAAGGTGGAAGAGGTGGTGAGCTTAATGAATGAGG
ATGAGAAGACTGTTGTCCGGCTGCAGGAGAAGCGGCAGAAGGAGCTCTGGAATCTC
CTGAAGATTGCTTGTAGCAAGGTCCGTGGTCCTGTCAGTGGAAGCCCGGATAGCATG
AATGCCTCTCGACTTAGCCAGCCTGGGCAGCTGATGTCTCAGCCCTCCACGGCCTCC
AACAGCTTACCTGAGCCAGCCAAGAAGAGTGAAGAACTGGTGGCTGAAGCACATAA
CCTCTGCACCCTGCTAGAAAATGCCATACAGGACACTGTGAGGGAACAAGACCAGA
GTTTCACGGCCCTAGACTGGAGCTGGTTACAGACGGAAGAAGAAGAGCACAGCTGC
CTGGAGCAGGCCTCATGA

CDS IκB человека (SEQ ID NO: 12)

ATGTTCCAGGCGGCCGAGCGCCCCCAGGAGTGGGCCATGGAGGGCCCCCGCG
ACGGGCTGAAGAAGGAGCGGCTACTGGACGACCGCCACGACAGCGGCCTGGACTCC
ATGAAAGACGAGGAGTACGAGCAGATGGTCAAGGAGCTGCAGGAGATCCGCCTCG
AGCCGCAGGAGGTGCCGCGCGGCTCGGAGCCCTGGAAGCAGCAGCTCACCGAGGAC
GGGGACTCGTTCCTGCACTTGGCCATCATCCATGAAGAAAAGGCACTGACCATGGA
AGTGATCCGCCAGGTGAAGGGAGACCTGGCCTTCCTCAACTTCCAGAACAACCTGC
AGCAGACTCCACTCCACTTGGCTGTGATCACCAACCAGCCAGAAATTGCTGAGGCA
CTTCTGGGAGCTGGCTGTGATCCTGAGCTCCGAGACTTTCGAGGAAATACCCCCCTA
CACCTTGCCTGTGAGCAGGGCTGCCTGGCCAGCGTGGGAGTCCTGACTCAGTCCTGC
ACCACCCCGCACCTCCACTCCATCCTGAAGGCTACCAACTACAATGGCCACACGTGT
CTACACTTAGCCTCTATCCATGGCTACCTGGGCATCGTGGAGCTTTTGGTGTCCTTGG
GTGCTGATGTCAATGCTCAGGAGCCCTGTAATGGCCGGACTGCCCTTCACCTCGCAG
TGGACCTGCAAAATCCTGACCTGGTGTCACTCCTGTTGAAGTGTGGGGCTGATGTCA
ACAGAGTTACCTACCAGGGCTATTCTCCCTACCAGCTCACCTGGGGCCGCCCAAGCA
CCCGGATACAGCAGCAGCTGGGCCAGCTGACACTAGAAAACCTTCAGATGCTGCCA
GAGAGTGAGGATGAGGAGAGCTATGACACAGAGTCAGAGTTCACGGAGTTCACAG

AGGACGAGCTGCCCTATGATGACTGTGTGTTTGGAGGCCAGCGTCTGACGTT ATGA

CDS IRAK человека (SEQ ID NO: 13)

ATGGCCGGGGGGCCGGGCCCGGGGGAGCCCGCAGCCCCCGGCGCCCAGCAC
TTCTTGTACGAGGTGCCGCCCTGGGTCATGTGCCGCTTCTACAAAGTGATGGACGCC
CTGGAGCCCGCCGACTGGTGCCAGTTCGCCGCCCTGATCGTGCGCGACCAGACCGA
GCTGCGGCTGTGCGAGCGCTCCGGGCAGCGCACGGCCAGCGTCCTGTGGCCCTGGA
TCAACCGCAACGCCCGTGTGGCCGACCTCGTGCACATCCTCACGCACCTGCAGCTGC
TCCGTGCGCGGGACATCATCACAGCCTGGCACCCTCCCGCCCCGCTTCCGTCCCCAG
GCACCACTGCCCCGAGGCCCAGCAGCATCCCTGCACCCGCCGAGGCCGAGGCCTGG
AGCCCCCGGAAGTTGCCATCCTCAGCCTCCACCTTCCTCTCCCCAGCTTTTCCAGGCT
CCCAGACCCATTCAGGGCCTGAGCTCGGCCTGGTCCCAAGCCCTGCTTCCCTGTGGC
CTCCACCGCCATCTCCAGCCCCTTCTTCTACCAAGCCAGGCCCAGAGAGCTCAGTGT
CCCTCCTGCAGGGAGCCCGCCCCTTTCCGTTTTGCTGGCCCCTCTGTGAGATTTCCCG
GGGCACCCACAACTTCTCGGAGGAGCTCAAGATCGGGGAGGGTGGCTTTGGGTGCG
TGTACCGGGCGGTGATGAGGAACACGGTGTATGCTGTGAAGAGGCTGAAGGAGAAC
GCTGACCTGGAGTGGACTGCAGTGAAGCAGAGCTTCCTGACCGAGGTGG
AGCAGCTGTCCAGGTTTCGTCACCCAAACATTGTGGACTTTGCTGGCTACTGTGCTC
AGAACGGCTTCTACTGCCTGGTGTACGGCTTCCTGCCCAACGGCTCCCTGGAGGACC
GTCTCCACTGCCAGACCCAGGCCTGCCCACCTCTCTCCTGGCCTCAGCGACTGGACA
TCCTTCTGGGTACAGCCCGGGCAATTCAGTTTCTACATCAGGACAGCCCCAGCCTCA
TCCATGGAGACATCAAGAGTTCCAACGTCCTTCTGGATGAGAGGCTGACACCCAAG
CTGGGAGACTTTGGCCTGGCCCGGTTCAGCCGCTTTGCCGGGTCCAGCCCCAGCCAG
AGCAGCATGGTGGCCCGGACACAGACAGTGCGGGGCACCCTGGCCTACCTGCCCGA
GGAGTACATCAAGACGGGAAGGCTGGCTGTGGACACGGACACCTTCAGCTTTGGGG
TGGTAGTGCTAGAGACCTTGGCTGGTCAGAGGGCTGTGAAGACGCACGGTGCCAGG
ACCAAGTATCTGAAAGACCTGGTGGAAGAGGAGGCTGAGGAGGCTGGAGTGGCTTT
GAGAAGCACCCAGAGCACACTGCAAGCAGGTCTGGCTGCAGATGCCTGGGCTGCTC
CCATCGCCATGCAGATCTACAAGAAGCACCTGGACCCCAGGCCCGGGCCCTGCCCA
CCTGAGCTGGGCCTGGGCCTGGGCCAGCTGGCCTGCTGCTGCCTGCACCGCCGGGCC
AAAAGGAGGCCTCCTATGACCCAGGTGTACGAGAGGCTAGAGAAGCTGCAGGCAGT
GGTGGCGGGGGTGCCCGGGCATTCGGAGGCCGCCAGCTGCATCCCCCCTTCCCCGC
AGGAGAACTCCTACGTGTCCAGCACTGGCAGAGCCCACAGTGGGGCTGCTCCATGG
CAGCCCCTGGCAGCGCCATCAGGAGCCAGTGCCCAGGCAGCAGAGCAGCTGCAGAG
AGGCCCCAACCAGCCCGTGGAGAGTGACGAGAGCCTAGGCGGCCTCTCTGCTGCCC
TGCGCTCCTGGCACTTGACTCCAAGC
TGCCCTCTGGACCCAGCACCCCTCAGGGAGGCCGGCTGTCCTCAGGGGGACACGGC
AGGAGAATCGAGCTGGGGGAGTGGCCCAGGATCCCGGCCCACAGCCGTGGAAGGA
CTGGCCCTTGGCAGCTCTGCATCATCGTCGTCAGAGCCACCGCAGATTATCATCAAC
CCTGCCCGACAGAAGATGGTCCAGAAGCTGGCCCTGTACGAGGATGGGGCCCTGGA
CAGCCTGCAGCTGCTGTCGTCCAGCTCCCTCCCAGGCTTGGGCCTGGAACAGGACAG

GCAGGGGCCCGAAGAAAGTGATGAATTTCAGAGCTGA

CDS JNK человека (SEQ ID NO: 14)

ATGAGCAGAAGCAAGCGTGACAACAATTTTTATAGTGTAGAGATTGGAGATT
CTACATTCACAGTCCTGAAACGATATCAGAATTTAAAACCTATAGGCTCAGGAGCTC
AAGGAATAGTATGCGCAGCTTATGATGCCATTCTTGAAAGAAATGTTGCAATCAAG
AAGCTAAGCCGACCATTTCAGAATCAGACTCATGCCAAGCGGGCCTACAGAGAGCT
AGTTCTTATGAAATGTGTTAATCACAAAAATATAATTGGCCTTTTGAATGTTTTCACA
CCACAGAAATCCCTAGAAGAATTTCAAGATGTTTACATAGTCATGGAGCTCATGGAT
GCAAATCTTTGCCAAGTGATTCAGATGGAGCTAGATCATGAAAGAATGTCCTACCTT
CTCTATCAGATGCTGTGTGGAATCAAGCACCTTCATTCTGCTGGAATTATTCATCGG
GACTTAAAGCCCAGTAATATAGTAGTAAAATCTGATTGCACTTTGAAGATTCTTGAC
TTCGGTCTGGCCAGGACTGCAGGAACGAGTTTTATGATGACGCCTTATGTAGTGACT
CGCTACTACAGAGCACCCGAGGTCATCCTTGGCATGGGCTACAAGGAAAACGTTGA
CATTTGGTCAGTTGGGTGCATCATGGGAGAAATGATCAAAGGTGGTGTTTTGTTCCC
AGGTACAGATCATATTGATCAGTGGAATAAAGTTATTGAACAGCTTGGAACACCAT
GTCCTGAATTCATGAAGAAACTGCAACCAACAGTAAGGACTTACGTTGAAAACAGA
CCTAAATATGCTGGATATAGCTTTGAGAAACTCTTCCCTGATGTCCTTTTCCCAGCTG
ACTCAGAACACAACAAACTTAAAGCCAGTCAGGCAAGGGATTTGTTATCCAAAATG
CTGGTAATAGATGCATCTAAAAGGATCTCTGTAGATGAAGCTCTCCAACACCCGTAC
ATCAATGTCTGGTATGATCCTTCTGAAGCAGAAGCTCCACCACCAAAGATCCCTGAC
AAGCAGTTAGATGAAAGGGAACACACAATAGAAGAGTGGAAAGAATTGATATATA
AGGAAGTTATGGACTTGGAGGAGAGAACCAAGAATGGAGTTATACGGGGGCAGCC
CTCTCCTTTAGGTGCAGCAGTGATCAATGGCTCTCAGCATCCATCATCATCGTCGTCT
GTCAATGATGTGTCTTCAATGTCAACAGATCCGACTTTGGCCTCTGATACAGACAGC
AGTCTAGAAGCAGCAGCTGGGCCTCTGGGCTGCTGTAGATGA

CDS LBP человека (SEQ ID NO: 15)

ATGGGGGCCTTGGCCAGAGCCCTGCCGTCCATACTGCTGGCATTGCTGCTTAC
GTCCACCCCAGAGGCTCTGGGTGCCAACCCCGGCTTGGTCGCCAGGATCACCGACA
AGGGACTGCAGTATGCGGCCCAGGAGGGGCTATTAGCTCTGCAGAGTGAGCTGCTC
AGGATCACGCTGCCTGACTTCACCGGGGACTTGAGGATCCCCCACGTCGGCCGTGG
GCGCTATGAGTTCCACAGCCTGAACATCCACAGCTGTGAGCTGCTTCACTCTGCGCT
GAGGCCTGTCCCTGGCCAGGGCCTGAGTCTCAGCA
TCTCCGACTCCTCCATCCGGGTCCAGGGCAGGTGGAAGGTGCGCAAGTCATTCTTCA
AACTACAGGGCTCCTTTGATGTCAGTGTCAAGGGCATCAGCATTTCGGTCAACCTCC
TGTTGGGCAGCGAGTCCTCCGGGAGGCCCACAGTTACTGCCTCCAGCTGCAGCAGTG
ACATCGCTGACGTGGAGGTGGACATGTCGGGAGACTTGGGGTGGCTGTTGAACCTC
TTCCACAACCAGATTGAGTCCAAGTTCCAGAAAGTACTGGAGAGCAGGATTTGCGA
AATGATCCAGAAATCGGTGTCCTCCGATCTACAGCCTTATCTCCAAACTCTGCCAGT
TACAACAGAGATTGACAGTTTCGCCGACATTGATTATAGCTTAGTGGAAGCCCCTCG
GGCAACAGCCCAGATGCTGGAGGTGATGTTTAAGGGTGAAATCTTTCATCGTAACC

ACCGTTCTCCAGTTACCCTCCTTGCTGCAGTCATGAGCCTTCCTGAGGAACACAACA
AAATGGTCTACTTTGCCATCTCGGATTATGTCTTCAACACGGCCAGCCTGGTTTATCA
TGAGGAAGGATATCTGAACTTCTCCATCACAGATGACATGATACCGCCTGACTCTAA
TATCCGACTGACCACCAAGTCCTTCCGACCCTTCGTCCCACGGTTAGCCAGGCTCTA
CCCCAACATGAACCTGGAACTCCAGGGATCAGTGCCCTCTGCTCCGCTCCTGAACTT
CAGCCCTGGGAATCTGTCTGTGGACCCCTATATGGAGATAGATGCCTTTGTGCTCCT
GCCCAGCTCCAGCAAGGAGCCTGTCTTCCGGCTCAGTGTGGCCA
CTAATGTGTCCGCCACCTTGACCTTCAATACCAGCAAGATCACTGGGTTCCTGAAGC
CAGGAAAGGTAAAAGTGGAACTGAAAGAATCCAAAGTTGGACTATTCAATGCAGAG
CTGTTGGAAGCGCTCCTCAACTATTACATCCTTAACACCCTCTACCCCAAGTTCAAT
GATAAGTTGGCCGAAGGCTTCCCCCTTCCTCTGCTGAAGCGTGTTCAGCTCTACGAC
CTTGGGCTGCAGATCCATAAGGACTTCCTGTTCTTGGGTGCCAATGTCCAATACATG
AGAGTTTGA

CDS MEK1 человека (SEQ ID NO: 16)

ATGCCCAAGAAGAAGCCGACGCCCATCCAGCTGAACCCGGCCCCCGACGGCT
CTGCAGTTAACGGGACCAGCTCTGCGGAGACCAACTTGGAGGCCTTGCAGAAGAAG
CTGGAGGAGCTAGAGCTTGATGAGCAGCAGCGAAAGCGCCTTGAGGCCTTTCTTAC
CCAGAAGCAGAAGGTGGGAGAACTGAAGGATGACGACTTTGAGAAGATCAGTGAG
CTGGGGGCTGGCAATGGCGGTGTGGTGTTCAAGGTCTCCCACAAGCCTTCTGGCCTG
GTCATGGCCAGAAAGCTAATTCATCTGGAGATCAAACCCGCAATCCGGAACCAGAT
CATAAGGGAGCTGCAGGTTCTGCATGAGTGCAACTCTCCGTACATCGTGGGCTTCTA
TGGTGCGTTCTACAGCGATGGCGAGATCAGTATCTGCATGGAGCACATGGATGGAG
GTTCTCTGGATCAAGTCCTGAAGAAAGCTGGAAGAATTCCTGAACAAATTTTAGGA
AAAGTTAGCATTGCTGTAATAAAAGGCCTGACATATCTGAGGGAGAAGCACAAGAT
CATGCACAGAGATGTCAAGCCCTCCAACATCCTAGTCAACTCCCGTGGGGAGATCA
AGCTCTGTGACTTTGGGGTCAGCGGGCAGCTCATCGACTCCATGGCCAACTCCTTCG
TGGGC
ACAAGGTCCTACATGTCGCCAGAAAGACTCCAGGGGACTCATTACTCTGTGCAGTCA
GACATCTGGAGCATGGGACTGTCTCTGGTAGAGATGGCGGTTGGGAGGTATCCCAT
CCCTCCTCCAGATGCCAAGGAGCTGGAGCTGATGTTTGGGTGCCAGGTGGAAGGAG
ATGCGGCTGAGACCCCACCCAGGCCAAGGACCCCCGGGAGGCCCCTTAGCTCATAC
GGAATGGACAGCCGACCTCCCATGGCAATTTTTGAGTTGTTGGATTACATAGTCAAC
GAGCCTCCTCCAAAACTGCCCAGTGGAGTGTTCAGTCTGGAATTTCAAGATTTTGTG
AATAAATGCTTAATAAAAAACCCCGCAGAGAGAGCAGATTTGAAGCAACTCATGGT
TCATGCTTTTATCAAGAGATCTGATGCTGAGGAAGTGGATTTTGCAGGTTGGCTCTG
CTCCACCATCGGCCTTAACCAGCCCAGC ACACCAACCCATGCTGCTGGCGTCTAA

CDS MEK2 человека (SEQ ID NO: 17)

ATGCTGGCCCGGAGGAAGCCGGTGCTGCCGGCGCTCACCATCAACCCTACCA
TCGCCGAGGGCCCATCCCCTACCAGCGAGGGCGCCTCCGAGGCAAACCTGGTGGAC
CTGCAGAAGAAGCTGGAGGAGCTGGAACTTGACGAGCAGCAGAAGAAGCGGCTGG

AAGCCTTTCTCACCCAGAAAGCCAAGGTCGGCGAACTCAAAGACGATGACTTCGAA
AGGATCTCAGAGCTGGGCGCGGGCAACGGCGGGGTGGTCACCAAAGTCCAGCACAG
ACCCTCGGGCCTCATCATGGCCAGGAAGCTGATCCACCTTGAGATCAAGCCGGCCAT
CCGGAACCAGATCATCCGCGAGCTGCAGGTCCTGCACGAATGCAACTCGCCGTACA
TCGTGGGCTTCTACGGGGCCTTCTACAGTGACGGGGAGATCAGCATTTGCATGGAAC
ACATGGACGGCGGCTCCCTGGACCAGGTGCTGAAAGAGGCCAAGAGGATTCCCGAG
GAGATCCTGGGGAAAGTCAGCATCGCGGTTCTCCGGGGCTTGGCGTACCTCCGAGA
GAAGCACCAGATCATGCACCGAGATGTGAAGCCCTCCAACATCCTCGTGAACTCTA
GAGGGGAGATCAAGCTGTGTGACTTCGGGGTGAGCGGCCAGCTCATCGACTCCATG
GCCAACTCCTTCGTGGGCACGCGCTCCTACATGGCTCCGGAGCGGTTGCAGGGCACA
CATTACTCGGTGCAGTCGGACATCTGGAGCATGGGCCTGTCCCTGGTGGAGCTGGCC
GTCGGAAGGTACCCCATCCCCCCCGCCCGACGCCAAAGAGCTGGAGGCCATCTTTGG
CCGGCCCGTGGTCGACGGGGAAGAAGGAGAGCCTCACAGCATCTCGCCTCGGCCGA
GGCCCCCCGGGCGCCCCGTCAGCGGTCACGGGATGGATAGCCGGCCTGCCATGGCC
ATCTTTGAACTCCTGGACTATATTGTGAACGAGCCACCTCCTAAGCTGCCCAACGGT
GTGTTCACCCCCGACTTCCAGGAGTTTGTCAATAAATGCCTCATCAAGAACCCAGCG
GAGCGGGCGGACCTGAAGATGCTCACAAACCACACCTTCATCAAGCGGTCCGAGGT
GGAAGAAGTGGATTTTGCCGGCTGGTTGTGTAAAACCCTGCGGCTGAACCAGCCCG
GCACACCCACGCGCACCGCCGTGTGA

CDS MEK3 человека (SEQ ID NO: 18)

ATGTCCAAGCCACCCGCACCCAACCCCACACCCCCCCGGAACCTGGACTCCC
GGACCTTCATCACCATTGGAGACAGAAACTTTGAGGTGGAGGCTGATGACTTGGTG
ACCATCTCAGAACTGGGCCGTGGAGCCTATGGGGTGGTAGAGAAGGTGCGGCACGC
CCAGAGCGGCACCATCATGGCCGTGAAGCGGATCCGGGCCACCGTGAACTCACAGG
AGCAGAAGCGGCTGCTCATGGACCTGGACATCAACATGCGCACGGTCGACTGTTTCT
ACACTGTCACCTTCTACGGGGCACTATTCAGAGAGGGAGACGTGTGGATCTGCATG
GAGCTCATGGACACATCCTTGGACAAGTTCTACCGGAAGGTGCTGGATAAAAACAT
GACAATTCCAGAGGACATCCTTGGGGAGATTGCTGTGTCTATCGTGCGGGCCCTGGA
GCATCTGCACAGCAAGCTGTCGGTGATCCACAGAGATGTGAAGCCCTCCAATGTCCT
TATCAACAAGGAGGGCCATGTGAAGATGTGTGACTTTGGCATCAGTGGCTACTTGGT
GGACTCTGTGGCCAAGACGATGGATGCCGGCTGCAAGCCCTACATGGCCCCTGAGA
GGATCAACCCAGAGCTGAACCAGAAGGGCTACAATGTCAAGTCCGACGTCTGGAGC
CTGGGCATCACCATGATTGAGATGGCCATCCTGCGGTTCCCTTACGAGTCCTGGGGG
ACCCCGTTCCAGCAGCTGAAGCAGGTGGTGGAGGAGCCGTCCCCCCAGCTCCCAGC
CGACCGTTTCTCCCCCGAGTTTGTGGACTTCACTGCTCAGTGCCTGAGGAAGAACCC
CGCAGAGCGTATGAGCTACCTGGAGCTGATGGAGCACCCCTTCTTCACCTTGCACAA
AACCAAGAAGACGGACATTGCTGCCTTCGTGAAGGAGATCCTGGGAGAAGACTCAT
AG

CDS MEK6 человека (SEQ ID NO: 19)

ATGTCTCAGTCGAAAGGCAAGAAGCGAAACCCTGGCCTTAAAATTCCAAAAG

AAGCATTTGAACAACCTCAGACCAGTTCCACACCACCTCGAGATTTAGACTCCAAGG
CTTGCATTTCTATTGGAAATCAGAACTTTGAGGTGAAGGCAGATGACCTGGAGCCTA
TAATGGAACTGGGACGAGGTGCGTACGGGGTGGTGGAGAAGATGCGGCACGTGCCC
AGCGGGCAGATCATGGCAGTGAAGCGGATCCGAGCCACAGTAAATAGCCAGGAAC
AGAAACGGCTACTGATGGATTTGGATATTTCCATGAGGACGGTGGACTGTCCATTCA
CTGTCACCTTTTATGGCGCACTGTTTCGGGAGGGTGATGTGTGGATCTGCATGGAGC
TCATGGATACATCACTAGATAAATTCTACAAACAAGTTATTGATAAAGGCCAGACA
ATTCCAGAGGACATCTTAGGGAAAATAGCAGTTTCTATTGTAAAAGCATTAGAACAT
TTACATAGTAAGCTGTCTGTCATTCACAGAGACGTCAAGCCTTCTAATGTACTCATC
AATGCTCTCGGTCAAGTGAAGATGTGCGATTTTGGAATCAGTGGCTACTTGGTGGAC
TCTGTTGCTAAAACAATTGATGCAGGTTGCAAACCATACATGGCCCCTGAAAGAATA
AACCCAGAGCTCAACCAGAAGGGATACAGTGTGAAGTCTGACATTTGGAGTCTGGG
CATCACGATGATTGAGTTGGCCATCCTTCGATTTCCCTATGATTCATGGGGAACTCC
ATTTCAGCAGCTCAAACAGGTGGTAGAGGAGCCATCGCCACAACTCCCAGCAGACA
AGTTCTCTGCAGAGTTTGTTGACTTTACCTCACAGTGCTTAAAGAAGAATTCCAAAG
AACGGCCTACATACCCAGAGCTAATGCAACATCCATTTTTCACCCTACATGAATCCA
AAGGAACAGATGTGGCATCTTTTGTAAAACTGATTCTTGGAGACTAA

CDS MEKK1 человека (SEQ ID NO: 20)

ATGGCGGCGGCGGCGGGGAATCGCGCCTCGTCGTCGGGATTCCCGGGCGCCA
GGGCTACGAGCCCTGAGGCAGGCGGCGGCGGAGGAGCCCTCAAGGCGAGCAGCGC
GCCCGCGGCTGCCGCGGGACTGCTGCGGGAGGCGGGCAGCGGGGGCCGCGAGCGG
GCGGACTGGCGGCGGCGGCAGCTGCGCAAAGTGCGGAGTGTGGAGCTGGACCAGCT
GCCTGAGCAGCCGCTCTTCCTTGCCGCCTCACCGCCGGCCTCCTCGACTTCCCCGTCG
CCGGAGCCCGCGGACGCAGCGGGGAGTGGGACCGGCTTCCAGCCTGTGGCGGTGCC
GCCGCCCCACGGAGCCGCGAGCCGCGGCGGCGCCCACCTTACCGAGTCGGTGGCGG
CGCCGGACAGCGGCGCCTCGAGTCCCGCAGCGGCCGAGCCCGGGGAGAAGCGGGC
GCCCGCCGCCGAGCCGTCTCCTGCAGCGGCCCCCGCCGGTCGTGAGATGGAGAATA
AAGAAACTCTCAAAGGGTTGCACAAGATGGATGATCGTCCAGAGGAACGAATGATC
AGGGAGAAACTGAAGGCAACCTGTATGCCAGCCTGGAAGCACGAATGGTTGGAAA
GGAGAAATAGGCGAGGGCCTGTGGTGGTAAAACCAATCCCAGTTAAAGGAGATGG
ATCTGAAATGAATCACTTAGCAGCTGAGTCTCCAGGAGAGGTCCAGGCAAGTGCGG
CTTCACCAGCTTCCAAAGGCCGACGCAGTCCTTCTCCTGGCAACTCCCCATCAGGTC
GCACAGTGAAATCAGAATCTCCAGGAGTAAGGAGAAAAAGAGTTTCCCCAGTGCCT
TTTCAGAGTGGCAGAATCACACCACCCCGAAGAGCCCCTTCACCAGATGGCTTCTCA
CCATATAGCCCTGAGGAAACAAACCGCCGTGTTAACAAAGTGATGCGGGCCAGACT
GTACTTACTGCAGCAGATAGGGCCTAACTCTTTCCTGATTGGAGGAGACAGCCCAGA
CAATAAATACCGGGTGTTTATTGGGCCTCAGAACTGCAGCTGTGCACGTGGAACATT
CTGTATTCATCTGCTATTTGTGATGCTCCGGGTGTTTCAACTAGAACCTTCAGACCCA
ATGTTATGGAGAAAAACTTTAAAGAATTTTGAGGTTGAGAGTTTGTTCCAGAAATAT
CACAGTAGGCGTAGCTCAAGGATCAAAGCTCCATCTCGTAACACCATCCAGAAGTTT

GTTTCACGCATGTCAAATTCTCATACATTGTCATCATCTAGTACTTCTACGTCTAGTT
CAGAAAACAGCATAAAGGATGAAGAGGAACAGATGTGTCCTATTTGCTTGTTGGGC
ATGCTTGATGAAGAAAGTCTTACAGTGTGTGAAGACGGCTGCAGGAACAAGCTGCA
CCACCACTGCATGTCAATTTGGGCAGAAGAGTGTAGAAGAAATAGAGAACCTTTAA
TATGTCCCCTTTGTAGATCTAAGTGGAGATCTCATGATTTCTACAGCCACGAGTTGTC
AAGTCCTGTGGATTCCCCTTCTTCCCTCAGAGCTGCACAGCAGCAAACCGTACAGCA
GCAGCCTTTGGCTGGATCACGAAGGAATCAAGAGAGCAATTTTAACCTTACTCATTA
TGGAACTCAGCAAATCCCTCCTGCTTACAAAGATTTAGCTGAGCCATGGATTCAGGT
GTTTGGAATGGAACTCGTTGGCTGCTTATTTTCTAGAAACTGGAATGTGAGAGAGAT
GGCCCTCAGGCGTCTTTCCCATGATGTCAGTGGGGCCCTGCTGTTGGCAAATGGGGA
GAGCACTGGAAATTCTGGGGGCAGCAGTGGAAGCAGCCCGAGTGGGGGAGCCACC
AGTGGGTCTTCCCAGACCAGTATCTCAGGAGATGTGGTGGAGGCATGCTGCAGCGTT
CTGTCAATGGTCTGTGCTGACCCTGTCTACAAAGTGTACGTTGCTGCTTTAAAAACA
TTGAGAGCCATGCTGGTATATACTCCTTGCCACAGTTTAGCGGAAAGAATCAAACTT
CAGAGACTTCTCCAGCCAGTTGTAGACACCATCCTAGTCAAATGTGCAGATGCCAAT
AGCCGCACAAGTCAGCTGTCCATATCAACACTGTTGGAACTGTGCAAAGGCCAAGC
AGGAGAGTTGGCAGTTGGCAGAGAAATACTAAAAGCTGGATCCATTGGTATTGGTG
GTGTTGATTATGTCTTAAATTGTATTCTTGGAAACCAAACTGAATCAAACAATTGGC
AAGAACTTCTTGGCCGCCTTTGTCTTATAGATAGACTGTTGTTGGAATTTCCTGCTGA
ATTTTATCCTCATATTGTCAGTACTGATGTTTCACAAGCTGAGCCTGTTGAAATCAGG
TATAAGAAGCTGCTGTCCCTCTTAACCTTTGCTTTGCAGTCCATTGATAATTCCCACT
CAATGGTTGGCAAACTTTCCAGAAGGATCTACTTGAGTTCTGCAAGAATGGTTACTA
CAGTACCCCATGTGTTTTCAAAACTGTTAGAAATGCTGAGTGTTTCCAGTTCCACTC
ACTTCACCAGGATGCGTCGCCGTTTGATGGCTATTGCAGATGAGGTGGAAATTGCCG
AAGCCATCCAGTTGGGCGTAGAAGACACTTTGGATGGTCAACAGGACAGCTTCTTG
CAGGCATCTGTTCCCAACAACTATCTGGAAACCACAGAGAACAGTTCCCCTGAGTGC
ACAGTCCATTTAGAGAAAACTGGAAAAGGATTATGTGCTACAAAATTGAGTGCCAG
TTCAGAGGACATTTCTGAGAGACTGGCCAGCATTTCAGTAGGACCTTCTAGTTCAAC
AACAACAACAACAACAACAACAGAGCAACCAAAGCCAATGGTTCAAACAAAAGGC
AGACCCCACAGTCAGTGTTTGAACTCCTCTCCTTTATCTCATCATTCCCAATTAATGT
TTCCAGCCTTGTCAACCCCTTCTTCTTCTACCCCATCTGTACCAGCTGGCACTGCAAC
AGATGTCTCTAAGCATAGACTTCAGGGATTCATTCCCTGCAGAATACCTTCTGCATC
TCCTCAAACACAGCGCAAGTTTTCTCTACAATTCCACAGAAACTGTCCTGAAAACAA
AGACTCAGATAAACTTTCCCCAGTCTTTACTCAGTCAAGACCCTTGCCCTCCAGTAA
CATACACAGGCCAAAGCCATCTAGACCTACCCCAGGTAATACAAGTAAACAGGGAG
ATCCCTCAAAAAATAGCATGACACTTGATCTGAACAGTAGTTCCAAATGTGATGACA
GCTTTGGCTGTAGCAGCAATAGTAGTAATGCTGTTATACCCAGTGACGAGACAGTGT
TCACCCCAGTAGAGGAGAAATGCAGATTAGATGTCAATACAGAGCTCAACTCCAGT
ATTGAGGACCTTCTTGAAGCATCTATGCCTTCAAGTGATACAACAGTAACTTTTAAG
TCAGAAGTTGCTGTCCTGTCTCCTGAAAAGGCTGAAAATGATGATACCTACAAAGAT

GATGTGAATCATAATCAAAAGTGCAAAGAGAAGATGGAAGCTGAAGAAGAAGAAG
CTTTAGCAATTGCCATGGCAATGTCAGCGTCTCAGGATGCCCTCCCCATAGTTCCTC
AGCTGCAGGTTGAAAATGGAGAAGATATCATCATTATTCAACAGGATACACCAGAG
ACTCTACCAGGACATACCAAAGCAAAACAACCGTATAGAGAAGACACTGAATGGCT
GAAAGGTCAACAGATAGGCCTTGGAGCATTTTCTTCTTGTTATCAGGCTCAAGATGT
GGGAACTGGAACTTTAATGGCTGTTAAACAGGTGACTTATGTCAGAAACACATCTTC
TGAGCAAGAAGAAGTAGTAGAAGCACTAAGAGAAGAGATAAGAATGATGAGCCAT
CTGAATCATCCAAACATCATTAGGATGTTGGGAGCCACGTGTGAGAAGAGCAATTA
CAATCTCTTCATTGAATGGATGGCAGGGGGATCGGTGGCTCATTTGCTGAGTAAATA
TGGAGCCTTCAAAGAATCAGTAGTTATTAACTACACTGAACAGTTACTCCGTGGCCT
TTCGTATCTCCATGAAAACCAAATCATTCACAGAGATGTCAAAGGTGCCAATTTGCT
AATTGACAGCACTGGTCAGAGACTAAGAATTGCAGATTTTGGAGCTGCAGCCAGGT
TGGCATCAAAAGGAACTGGTGCAGGAGAGTTTCAGGGACAATTACTGGGGACAATT
GCATTTATGGCACCTGAGGTACTAAGAGGTCAACAGTATGGAAGGAGCTGTGATGT
ATGGAGTGTTGGCTGTGCTATTATAGAAATGGCTTGTGCAAAACCACCATGGAATGC
AGAAAAACACTCCAATCATCTTGCTTTGATATTTAAGATTGCTAGTGCAACTACTGC
TCCATCGATCCCTTCACATTTGTCTCCTGGTTTACGAGATGTGGCTCTTCGTTGTTTA
GAACTTCAACCTCAGGACAGACCTCCATCAAGAGAGCTACTGAAGCATCCAGTCTTT
CGTACTACATGGTAG

CDS MEKK 3 человека (SEQ ID NO: 21)

ATGGACGAACAGGAGGCATTGAACTCAATCATGAACGATCTGGTGGCCCTCC
AGATGAACCGACGTCACCGGATGCCTGGATATGAGACCATGAAGAACAAAGACACA
GGTCACTCAAATAGGCAGAAAAAACACAACAGCAGCAGCTCAGCCCTTCTGAACAG
CCCCACAGTAACAACAAGCTCATGTGCAGGGGCCAGTGAGAAAAAGAAATTTTTGA
GTGACGTCAGAATCAAGTTCGAGCACAACGGGGAGAGGCGAATTATAGCGTTCAGC
CGGCCTGTGAAATATGAAGATGTGGAGCACAAGGTGACAACAGTATTTGGACAACC
TCTTGATCTACATTACATGAACAATGAGCTCTCCATCCTGCTGAAAAACCAAGATGA
TCTTGATAAAGCAATTGACATTTTAGATAGAAGCTCAAGCATGAAAAGCCTTAGGAT
ATTGCTGTTGTCCCAGGACAGAAACCATAACAGTTCCTCTCCCCACTCTGGGGTGTC
CAGACAGGTGCGGATCAAGGCTTCCCAGTCCGCAGGGGATATAAATACTATCTACC
AGCCCCCCGAGCCCAGAAGCAGGCACCTCTCTGTCAGCTCCCAGAACCCTGGCCGA
AGCTCACCTCCCCCTGGCTATGTTCCTGAGCGGCAGCAGCACATTGCCCGGCAGGGG
TCCTACACCAGCATCAACAGTGAGGGGGAGTTCATCCCAGAGACCAGCGAGCAGTG
CATGCTGGATCCCCTGAGCAGTGCAGAAAATTCCTTGTCTGGAAGCTGCCAATCCTT
GGACAGGTCAGCAGACAGCCCATCCTTCCGGAAATCACGAATGTCCCGTGCCCAGA
GCTTCCCTGACAACAGACAGGAATACTCAGATCGGGAAACTCAGCTTTATGACAAA
GGGGTCAAAGGTGGAACCTACCCCCGGCGCTACCACGTGTCTGTGCACCACAAGGA
CTACAGTGATGGCAGAAGAACATTTCCCCGAATACGGCGTCATCAAGGCAACTTGTT
CACCCTGGTGCCCTCCAGCCGCTCCCTGAGCACAAATGGCGAGAACATGGGTCTGG
CTGTGCAATACCTGGACCCCCGTGGGCGCCTGCGGAGTGCGGACAGCGAGAATGCC

CTCTCTGTGCAGGAGAGGAATGTGCCAACCAAGTCTCCCAGTGCCCCCATCAACTGG
CGCCGGGGAAAGCTCCTGGGCCAGGGTGCCTTCGGCAGGGTCTATTTGTGCTATGAC
GTGGACACGGGACGTGAACTTGCTTCCAAGCAGGTCCAATTTGATCCAGACAGTCCT
GAGACAAGCAAGGAGGTGAGTGCTCTGGAGTGCGAGATCCAGTTGCTAAAGAACTT
GCAGCATGAGCGCATCGTGCAGTACTATGGCTGTCTGCGGGACCGCGCTGAGAAGA
CCCTGACCATCTTCATGGAGTACATGCCAGGGGGCTCGGTGAAAGACCAGTTGAAG
GCTTACGGTGCTCTGACAGAGAGCGTGACCCGAAAGTACACGCGGCAGATCCTGGA
GGGCATGTCCTACCTGCACAGCAACATGATTGTTCACCGGGACATTAAGGGAGCCA
ACATCCTCCGAGACTCTGCTGGGAATGTAAAGCTGGGGGACTTTGGGGCCAGCAAA
CGCCTGCAGACGATCTGTATGTCGGGGACGGGCATGCGCTCCGTCACTGGCACACCC
TACTGGATGAGCCCTGAGGTGATCAGCGGCGAGGGCTATGGAAGGAAAGCAGACGT
GTGGAGCCTGGGCTGCACTGTGGTGGAGATGCTGACAGAGAAACCACCGTGGGCAG
AGTATGAAGCTATGGCCGCCATCTTCAAGATTGCCACCCAGCCCACCAATCCTCAGC
TGCCCTCCCACATCTCTGAACATGGCCGGGACTTCCTGAGGCGCATTTTTGTGGAGG
CTCGCCAGAGACCTTCAGCTGAGGAGCTGCTCA
CACACCACTTTGCACAGCTCATGTACTGA

CDS MEKK4 человека (SEQ ID NO: 22)

ATGAGAGAAGCCGCTGCCGCGCTGGTCCCTCCTCCCGCCTTTGCCGTCACGCC
TGCCGCCGCCATGGAGGAGCCGCCGCCACCGCCGCCGCCGCCACCACCGCCACCGG
AACCCGAGACCGAGTCAGAACCCGAGTGCTGCTTGGCGGCGAGGCAAGAGGGCAC
ATTGGGAGATTCAGCTTGCAAGAGTCCTGAATCTGATCTAGAAGACTTCTCCGATGA
AACAAATACAGAGAATCTTTATGGTACCTCTCCCCCCAGCACACCTCGACAGATGAA
ACGCATGTCAACCAAACATCAGAGGAATAATGTGGGGAGGCCAGCCAGTCGGTCTA
ATTTGAAAGAAAAAATGAATGCACCAAATCAGCCTCCACATAAAGACACTGGAAAA
ACAGTGGAGAATGTGGAAGAATACAGCTATAAGCAGGAGAAAAAGATCCGAGCAG
CTCTTAGAACAACAGAGCGTGATCATAAAAAAAATGTACAGTGCTCATTCATGTTAG
ACTCAGTGGGTGGATCTTTGCCAAAAAAATCAATTCCAGATGTGGATCTCAATAAGC
CTTACCTCAGCCTTGGCTGTAGCAATGCTAAGCTTCCAGTATCTGTGCCCATGCCTAT
AGCCAGACCTGCACGCCAGACTTCTAGGACTGACTGTCCAGCAGATCGTTTAAAGTT
TTTTGAAACTTTACGACTTTTGCTAAAGCTTACCTCAGTCTCAAAGAAAAAAGACAG
GGAGCAAAGAGGACAAGAAAATACGTCTGGTTTCTGGCTTAACCGATCTAACGAAC
TGATCTGGTTAGAGCTACAAGCCTGGCATGCAGGACGGACAATTAACGACCAGGAC
TTCTTTTTATATACAGCCCGTCAAGCCATCCCAGATATTATTAATGAAATCCTTACTT
TCAAAGTCGACTATGGGAGCTTCGCCTTTGTTAGAGATAGAGCTGGTTTTAATGGTA
CTTCAGTAGAAGGGCAGTGCAAAGCCACTCCTGGAACAAAGATTGTAGGTTACTCA
ACACATCATGAGCATCTCCAACGCCAGAGGGTCTCATTTGAGCAGGTAAAACGGAT
AATGGAGCTGCTAGAGTACATAGAAGCACTTTATCCATCATTGCAGGCTCTTCAGAA
GGACTATGAAAAATATGCTGCAAAAGACTTCCAGGACAGGGTGCAGGCACTCTGTT
TGTGGTTAAACATCACAAAAGACTTAAATCAGAAATTAAGGATTATGGGCACTGTTT
TGGGCATCAAGAATTTATCAGACATTGGCTGGCCAGTGTTTGAAATCCCTTCCCCTC

GACCATCCAAAGGTAATGAGCCGGAGTATGAGGGTGATGACACAGAAGGAGAATT
AAAGGAGTTGGAAAGTAGTACGGATGAGAGTGAAGAAGAACAAATCTCTGATCCTA
GGGTACCGGAAATCAGACAGCCCATAGATAACAGCTTCGACATCCAGTCGCGGGAC
TGCATATCCAAGAAGCTTGAGAGGCTCGAATCTGAGGATGATTCTCTTGGCTGGGGA
GCACCAGACTGGAGCACAGAAGCAGGCTTTAGTAGACATTGTCTGACTTCTATTTAT
AGACCATTTGTAGACAAAGCACTGAAGCAGATGGGGTTAAGAAAGTTAATTTTAAG
ACTTCACAAGCTAATGGATGGTTCCTTGCAAAGGGCACGTATAGCATTGGTAAAGA
ACGATCGTCCAGTGGAGTTTTCTGAATTTCCAGATCCCATGTGGGGTTCAGATTATG
TGCAGTTGTCAAGGACACCACCTTCATCTGAGGAGAAATGCAGTGCTGTGTCGTGGG
AGGAGCTGAAGGCCATGGATTTACCTTCATTCGAACCTGCCTTCCTAGTTCTCTGCC
GAGTCCTTCTGAATGTCATACATGAGTGTCTGAAGTTAAGATTGGAGCAGAGACCTG
CTGGAGAACCATCTCTCTTGAGTATTAAGCAGCTGGTGAGAGAGTGTAAGGAGGTC
CTGAAGGGCGG
CCTGCTGATGAAGCAGTACTACCAGTTCATGCTGCAGGAGGTTCTGGAGGACTTGGA
GAAGCCCGACTGCAACATTGACGCTTTTGAAGAGGATCTACATAAAATGCTTATGGT
GTATTTTGATTACATGAGAAGCTGGATCCAAATGCTACAGCAATTACCTCAAGCATC
GCATAGTTTAAAAAATCTGTTAGAAGAAGAATGGAATTTCACCAAAGAAATAACTC
ATTACATACGGGGAGGAGAAGCACAGGCCGGGAAGCTTTTCTGTGACATTGCAGGA
ATGCTGCTGAAATCTACAGGAAGTTTTTTAGAATTTGGCTTACAGGAGAGCTGTGCT
GAATTTTGGACTAGTGCGGATGACAGCAGTGCTTCCGACGAAATCAGGAGGTCTGTT
ATAGAGATCAGTCGAGCCCTGAAGGAGCTCTTCCATGAAGCCAGAGAAAGGGCTTC
CAAAGCACTTGGATTTGCTAAAATGTTGAGAAAGGACCTGGAAATAGCAGCAGAAT
TCAGGCTTTCAGCCCCAGTTAGAGACCTCCTGGATGTTCTGAAATCAAAACAGTATG
TCAAGGTGCAAATTCCTGGGTTAGAAAACTTGCAAATGTTTGTTCCAGACACTCTTG
CTGAGGAGAAGAGTATTATTTTGCAGTTACTCAATGCAGCTGCAGGAAAGGACTGTT
CAAAAGATTCAGATGACGTACTCATCGATGCCTATCTGCTTCTGACCAAGCACGGTG
ATCGAGCCCGTGATTCAGAGGACAGCTGGGGCACCTGGGAGGCACAGCCTGTCAAA
GTCGTGCCTCAGGTGGAGACTGTTGACACCCTGAGAAGCATGCAGGTGGATAATCTT
TTACTAGTTGTCATGCAGTCTGCGCATCTCACAATTCAGAGAAAAGCTTTCCAGCAG
TCCATTGAGGGACTTATGACTCTGTGCCAGGAGCAGACATCCAGTCAGCCGGTCATC
GCCAAAGCTTTGCAGCAGCTGAAGAATGATGCATTGGAGCTATGCAACAGGATAAG
CAATGCCATTGACCGCGTGGACCACATGTTCACATCAGAATTTGATGCTGAGGTTGA
TGAATCTGAATCTGTCACCTTGCAACAGTACTACCGAGAAGCAATGATTCAGGGGTA
CAATTTTGGATTTGAGTATCATAAAGAAGTTGTTCGTTTGATGTCTGGGGAGTTTAG
ACAGAAGAT
AGGAGACAAATATATAAGCTTTGCCCGGAAGTGGATGAATTATGTCCTGACTAAAT
GTGAGAGTGGTAGAGGTACAAGACCCAGGTGGGCGACTCAAGGATTTGATTTTCTA
CAAGCAATTGAACCTGCCTTTATTTCAGCTTTACCAGAAGATGACTTCTTGAGTTTAC
AAGCCTTGATGAATGAATGCATTGGCCATGTCATAGGAAAACCACACAGTCCTGTTA
CAGGTTTGTACCTTGCCATTCATCGGAACAGCCCCCGTCCTATGAAGGTACCTCGAT

GCCATAGTGACCCTCCTAACCCACACCTCATTATCCCCACTCCAGAGGGATTCAGCA
CTCGGAGCATGCCTTCCGACGCGCGGAGCCATGGCAGCCCTGCTGCTGCTGCTGCTG
CTGCTGCTGCTGCTGTTGCTGCCAGTCGGCCCAGCCCCTCTGGTGGTGACTCTGTGCT
GCCCAAATCCATCAGCAGTGCCCATGATACCAGGGGTTCCAGCGTTCCTGAAAATG
ATCGATTGGCTTCCATAGCTGCTGAATTGCAGTTTAGGTCCCTGAGTCGTCACTCAA
GCCCCACGGAGGAGCGAGATGAACCAGCATATCCAAGAGGAGATTCAAGTGGGTCC
ACAAGAAGAAGTTGGGAACTTCGGACACTAATCAGCCAGAGTAAAGATACTGCTTC
TAAACTAGGACCCATAGAAGCTATCCAGAAGTCAGTCCGATTGTTTGAAGAAAAGA
GGTACCGAGAAATGAGGAGAAAGAATATCATTGGTCAAGTTTGTGATACGCCTAAG
TCCTATGATAATGTTATGCACGTTGGCTTGAGGAAGGTGACCTTCAAATGGCAAAGA
GGAAACAAAATTGGAGAAGGCCAGTATGGGAAGGTGTACACCTGCATCAGCGTCGA
CACCGGGGAGCTGATGGCCATGAAAGAGATTCGATTTCAACCTAATGACCATAAGA
CTATCAAGGAAACTGCAGACGAATTGAAAATATTCGAAGGCATCAAACACCCCAAT
CTGGTTCGGTATTTTGGTGTGGAGCTCCATAGAGAAGAAATGTACATCTTCATGGAG
TACTGCGATGAGGGGACTTTAGAAGAGGTGTCAAGGCTGGGACTTCAGGAACATGT
GATTAGGCTGTATTCAAAGCAGATCACCATTGCGATCAACGTCCTCCATGAGCATGG
CATAGTCCACCGTGACATTAAAGGTGCCAATATCTTCCTTACCTCATCTGGATTAAT
CAAACTGGGAGATTTTGGATGTTCAGTAAAGCTCAAAAACAATGCCCAGACCATGC
CTGGTGAAGTGAACAGCACCCTGGGGACAGCAGCATACATGGCACCTGAAGTCATC
ACTCGTGCCAAAGGAGAGGGCCATGGGCGTGCGGCCGACATCTGGAGTCTGGGGTG
TGTTGTCATAGAGATGGTGACTGGCAAGAGGCCTTGGCATGAGTATGAGCACAACT
TTCAAATTATGTATAAAGTGGGGATGGGACATAAGCCACCAATCCCTGAAAGATTA
AGCCCTGAAGGAAAGGACTTCCTTTCTCACTGCCTTGAGAGTGACCCAAAGATGAG
ATGGACCGCCAGCCAGCTCCTCGACCATTCGTTTGTCAA
GGTTTGCACAGATGAAGAATG

CDS MEKK 6 человека (SEQ ID NO: 23)

ATGGCGGGGCCGTGTCCCCGGTCCGGGGCGGAGCGCGCCGGCAGCTGCTGGC
AGGACCCGCTGGCCGTGGCGCTGAGCCGGGGCCGGCAGCTCGCGGCGCCCCCGGGC
CGGGGCTGCGCGCGGAGCCGGCCGCTCAGCGTGGTCTACGTGCTGACCCGGGAGCC
GCAGCCCGGGCTCGAGCCTCGGGAGGGAACCGAGGCGGAGCCGCTGCCCCTGCGCT
GCCTGCGCGAGGCTTGCGCGCAGGTCCCCCGGCCGCGGCCGCCCCCGCAGCTGCGC
AGCCTGCCCTTCGGGACGCTGGAGCTAGGCGACACCGCGGCTCTGGATGCCTTCTAC
AACGCGGATGTGGTGGTGCTGGAGGTGAGCAGCTCGCTGGTACAGCCCTCCCTGTTC
TACCACCTTGGTGTGCGTGAGAGCTTCAGCATGACCAACAATGTGCTCCTCTGCTCC
CAGGCCGACCTCCCTGACCTGCAGGCCCTGCGGGAGGATGTTTTCCAGAAGAACTC
GGATTGCGTTGGCAGCTACACACTGATCCCCTATGTGGTGACGGCCACTGGTCGGGT
GCTGTGTGGTGATGCAGGCCTTCTGCGGGGCCTGGCTGATGGGCTGGTACAGGCTGG
AGTGGGGACCGAGGCCCTGCTCACTCCCCTGGTGGGCCGGCTTGCCCGCCTGCTGGA
GGCCACACCCACAGACTCTTGTGGCTATTTCCGGGAGACCATTCGGCGGGACATCCG
GCAGGCGCGGGAGCGGTTCAGTGGGCCACAGCTGCGGCAGGAGCTGGCTC

GCCTGCAGCGGAGACTGGACAGCGTGGAGCTGCTGAGCCCCGACATCATCATGAAC
TTGCTGCTCTCCTACCGCGATGTGCAGGACTACTCGGCCATCATTGAGCTGGTGGAG
ACGCTGCAGGCCTTGCCCACCTGTGATGTGGCCGAGCAGCATAATGTCTGCTTCCAC
TACACTTTTGCCCTCAACCGGAGGAACAGGCCTGGGGACCGGGCGAAGGCCCTGTC
TGTGCTGCTGCCGCTGGTACAGCTTGAGGGCTCTGTGGCGCCCGATCTGTACTGCAT
GTGTGGCCGTATCTACAAGGACATGTTCTTCAGCTCGGGTTTCCAGGATGCTGGGCA
CCGGGAGCAGGCCTATCACTGGTATCGCAAGGCTTTTGACGTAGAGCCCAGCCTTCA
CTCAGGCATCAATGCAGCTGTGCTCCTCATTGCTGCCGGGCAGCACTTTGAGGATTC
CAAAGAGCTCCGGCTAATAGGCATGAAGCTGGGCTGCCTGCTGGCCCGCAAAGGCT
GCGTGGAGAAGATGCAGTATTACTGGGATGTGGGTTTCTACCTGGGAGCCCAGATC
CTCGCCAATGACCCCACCCAGGTGGTGCTGGCTGCAGAGCAGCTGTATAAGCTCAAT
GCCCCCATATGGTACCTGGTGTCCGTGATGGAGACCTTCCTGCTCTACCAGCACTTC
AGGCCCACGCCAGAGCCCCCTGGAGGGCCACCACGCCGTGCCCACTTCTGGCTCCA
CTTCTTGCTACAGTCCTGCCAACCATTCAAGACAGCCTGTGCCCAGGGCGACCAGTG
CTTGGTGCTGGTCCTGGAGATGAACAAGGTGCTGCTGCCTGCAAAGCTCGAGGTTCG
GGGTACTGACCCAGTAAGCACAGTGACCCTGAGCCTGCTGGAGCCTGAGACCCAGG
ACATTCCCTCCAGCTGGACCTTCCCAGTCGCCTCCATATGCGGAGTCAGCGCCTCAA
AGCGCGACGAGCGCTGCTGCTTCCTCTATGCACTCCCCCCGGCTCAGGACGTCCAGC
TGTGCTTCCCCAGCGTAGGGCACTGCCAGTGGTTCTGCGGCCTGATCCAGGCCTGGG
TGACGAACCCGGATTCCACGGCGCCCGCGGAGGAGGCGGAGGGCGCGGGGGAGAT
GTTGGAGTTTGATTATGA
GTACACGGAGACGGGCGAGCGGCTGGTGCTGGGCAAGGGCACGTATGGGGTGGTGT
ACGCGGGCCGCGATCGCCACACGAGGGTGCGCATCGCCATCAAGGAGATCCCGGAG
CGGGACAGCAGGTTCTCTCAGCCCCTGCATGAAGAGATCGCTCTTCACAGACGCCTG
CGCCACAAGAACATAGTGCGCTATCTGGGCTCAGCTAGCCAGGGCGGCTACCTTAA
GATCTTCATGGAGGAAGTGCCTGGAGGCAGCCTGTCCTCCTTGCTGCGGTCGGTGTG
GGGACCCCTGAAGGACAACGAGAGCACCATCAGTTTCTACACCCGCCAGATCCTGC
AGGGACTTGGCTACTTGCACGACAACCACATCGTGCACAGGGACATAAAAGGGGAC
AATGTGCTGATCAACACCTTCAGTGGGCTGCTCAAGATTTCTGACTTCGGCACCTCC
AAGCGGCTGGCAGGCATCACACCTTGCACTGAGACCTTCACAGGAACTCTGCAGTA
TATGGCCCCAGAAATCATTGACCAGGGCCCACGCGGGTATGGGAAAGCAGCTGACA
TCTGGTCACTGGGCTGCACTGTCATTGAGATGGCCACAGGTCGCCCCCCCTTCCACG
AGCTCGGGAGCCCACAGGCTGCCATGTTTCAGGTGGGTATGTACAAGGTCCATCCGC
CAATGCCCAGCTCTCTGTCGGCCGAGGCCCAAGCCTTTCTCCTCCGAACTTTTGAGC
CAGACCCCCGCCTCCGAGCCAGCGCCCAGACACTGCTGGGGGACCCCTTCCTGCAG
CCTGGGAAAAGGAGCCGCAGCCCCAGCTCCCCACGACATGCTCCACGGCCCTCAGA
TGCCCCTTCTGCCAGTCCCACTCCTTCAGCCAACTCAACCACCCAGTCTCAGACATTC
CCGTGCCCTCAGGCACCCTCTCAGCACCCACCCAGCCCCCCGAAGCGCTGCCTCAGT
TATGGGGGCACCAGCCAGCTCCGGGTGCCCGAGGAGCCTGCGGCCGAGGAGCCTGC
GTCTCCGGAGGAGAGTTCGGGGCTGAGCCTGCTGCACCAGGAGAGCAAGCGTCGGG

CCATGCTGGCCGCAGTATTGGAGCAGGAGCTGCCAGCGCTGGCGGAGAATCTGCAC
CAGGAGCAGAAGCAAGAGCAGGGGGCCCGTCTGGGCAGAAACCATGTGGAAGAGC
TGCTGCGCTGCCTCGGGGCACACATCCACACTCCCAACCGCCGGCAGCTCGCCCAGG
AGCTGCGGGCGCTGCAAGGACGGCTGAGGGCCCAGGGCCTTGGGCCTGCGCTTCTG
CACAGACCGCTGTTTGCCTTCCCGGATGCGGTGAAGCAGATCCTCCGCAAGCGCCAG
ATCCGTCCACACTGGATGTTCGTTCTGGACTCACTGCTCAGCCGTGCTGTGCGGGCA
GCCCTGGGTGTGCTAGGACCGGAGGTGGAGAAGGAGGCGGTCTCACCGAGGTCAGA
GGAGCTGAGTAATGAAGGGGACTCCCAGCAGAGCCCAGGCCAGCAGAGCCCGCTTC
CGGTGGAGCCCGAGCAGGGCCCCGCTCCTCTGATGGTGCAGCTGAGCCTCTTGAGG
GCAGAGACTGATCGGCTGCGCGAAATCCTGG
CGGGGAAGGAACGGGAGTACCAGGCCCTGGTGCAGCGGGCTCTACAGCGGCTGAAT
GAGGAAGCCCGGACCTATGTCCTGGCCCCAGAGCCTCCAACTGCTCTTTCAACGGAC
CAGGGCCTGGTGCAGTGGCTACAGGAACTGAATGTGGATTCAGGCACCATCCAAAT
GCTGTTGAACCATAGCTTCACCCTCCACACTCTGCTCACCTATGCCACTCGAGATGA
CCTCATCTACACCCGCATCAGGGGAGGGATGGTATGCCGCATCTGGAGGGCCATCTT
GGCACAGCGAGCAGGATCCACACCAGTCACCTCTGGACCCTGA

CDS MEKK7 человека (SEQ ID NO: 24)

ATGTCTACAGCCTCTGCCGCCTCCTCCTCCTCCTCGTCTTCGGCCGGTGAGAT
GATCGAAGCCCCTTCCCAGGTCCTCAACTTTGAAGAGATCGACTACAAGGAGATCG
AGGTGGAAGAGGTTGTTGGAAGAGGAGCCTTTGGAGTTGTTTGCAAAGCTAAGTGG
AGAGCAAAAGATGTTGCTATTAAACAAATAGAAAGTGAATCTGAGAGGAAAGCGTT
TATTGTAGAGCTTCGGCAGTTATCCCGTGTGAACCATCCTA
ATATTGTAAAGCTTTATGGAGCCTGCTTGAATCCAGTGTGTCTTGTGATGGAATATG
CTGAAGGGGGCTCTTTATATAATGTGCTGCATGGTGCTGAACCATTGCCATATTATA
CTGCTGCCCACGCAATGAGTTGGTGTTTACAGTGTTCCCAAGGAGTGGCTTATCTTC
ACAGCATGCAACCCAAAGCGCTAATTCACAGGGACCTGAAACCACCAAACTTACTG
CTGGTTGCAGGGGGGACAGTTCTAAAAATTTGTGATTTTGGTACAGCCTGTGACATT
CAGACACACATGACCAATAACAAGGGGAGTGCTGCTTGGATGGCACCTGAAGTTTT
TGAAGGTAGTAATTACAGTGAAAAATGTGACGTCTTCAGCTGGGGTATTATTCTTTG
GGAAGTGATAACGCGTCGGAAAC
CCTTTGATGAGATTGGTGGCCCAGCTTTCCGAATCATGTGGGCTGTTCATAATGGTA
CTCGACCACCACTGATAAAAAATTTACCTAAGCCCATTGAGAGCCTGATGACTCGTT
GTTGGTCTAAAGATCCTTCCCAGCGCCCTTCAATGGAGGAAATTGTGAAAATAATGA
CTCACTTGATGCGGTACTTTCCAGGAGCAGATGAGCCATTACAGTATCCTTGTCAGT
ATTCAGATGAAGGACAGAGCAACTCTGCCACCAGTACAGGCTCATTCATGGACATT
GCTTCTACAAATACGAGTAACAAAAGTGACACTAATATGGAGCAAGTTCCTGCCAC
AAATGATACTATTAAGCGCTTAGAATCAAAATTGTTGAAAAATCAGGCAAAGCAAC
AGAGTGAATCTGGACGTTTAAGCTTGGGAGCCTCCCGTGGGAGCAGTGTGGAGAGC
TTGCCCCCAACCTCTGAGGGCAAGAGGATGAGTGCTGACATGTCTGAAATAGAAGC
TAGGATCGCCGCAACCACAGGCAACGGACAGCCAAGACGTAGATCCATCCAAGACT

TGACTGTAACTGGAACAGAACCTGGTCAGGTGAGCAGTAGGTCATCCAGTCCCAGT
GTCAGAATGATTACTACCTCAGGACCAACCTCAGAAAAGCCAACTCGAAGTCATCC
ATGGACCCCTGATGATTCCACAGATACCAATGGATCAGATAACTCCATCCCAATGGC
TTATCTTACACTGGATCACCAACTACAGCCTCTAGCACCGTGCCCAAACTCCAAAGA
ATCTATGGCAGTGTTTGAACAGCATTGTAAAATGGCACAAGAATATATGAAAGTTC
AAACAGAAATTGCATTGTTATTACAGAGAAAGCAAGAACTAGTTGCAGAACTGGAC
CAGGATGAAAAGGACCAGCAAAATACATCTCGCCTGGTACAGGAACATAAAAAGCT
TTTAGATGAAAACAAAAGCCTTTCTACTTACTACCAGCAATGCAAAAAACAACTAG
AGGTCATCAGAAGTCAGCAGCAGAAACGACAAGGCACTTCATGA

CDS MK2 человека (SEQ ID NO: 25)

ATGCTGTCCAACTCCCAGGGCCAGAGCCCGCCGGTGCCGTTCCCCGCCCCGG
CCCCGCCGCCGCAGCCCCCCACCCCTGCCCTGCCGCACCCCCCGGCGCAGCCGCCGC
CGCCGCCCCCCGCAGCAGTTCCCGCAGTTCCACGTCAAGTCCGGCCTGCAGATCAAGA
AGAACGCCATCATCGATGACTACAAGGTCACCAGCCAGGTCCTGGGGCTGGGCATC
AACGGCAAAGTTTTGCAGATCTTCAACAAGAGGACCCAGGAGAAATTCGCCCTCAA
AATGCTTCAGGACTGCCCCAAGGCCCGCAGGGAGGTGGAGCTGCACTGGCGGGCCT
CCCAGTGCCCGCACATCGTACGGATCGTGGATGTGTACGAGAATCTGTACGCAGGG
AGGAAGTGCCTGCTGATTGTCATGGAATGTTTGGACGGTGGAGAACTCTTTAGCCGA
ATCCAGGATCGAGGAGACCAGGCATTCACAGAAAGAGAAGCATCCGAAATCATGA
AGAGCATCGGTGAGGCCATCCAGTATCTGCATTCAATCAACATTGCCCATCGGGATG
TCAAGCCTGAGAATCTCTTATACACCTCCAAAAGGCCCAACGCCATCCTGAAACTCA
CTGACTTTGGCTTTGCCAAGGAAACCACCAGCCACAACTCTTTGACCACTCCTTGTT
ATACACCGTACTATGTGGCTCCAGAAGTGCTGGGTCCAGAGAAGTATGACAAGTCC
TGTGACATGTGGTCCCTGGGTGTCATCATGTACATCCTGCTGTGTGGGTATCCCCCCT
TCTACTCCAACCACGGCCTTGCCATCTCTCCGGGCATGAAGACTCGCATCCGAATGG
GCCAGTATGAATTTCCCAACCCAGAATGGTCAGAAGTATCAGAGGAAGTGAAGATG
CTCATTCGGAATCTGCTGAAAACAGAGCCCACCCAGAGAATGACCATCACCGAGTT
TATGAACCACCCTTGGATCATGCAATCAACAAAGGTCCCTCAAACCCCACTGCACAC
CAGCCGGGTCCTGAAGGAGGACAAGGAGCGGTGGGAGGATGTCAAGGGGTGTCTTC
ATGACAAGAACAGCGACCAGGCCACTTGGCTGACCAGGTTGTGA

CDS MyD88 человека (SEQ ID NO: 26)

ATGCGACCCGACCGCGCTGAGGCTCCAGGACCGCCCGCCATGGCTGCAGGAG
GTCCCGGCGCGGGGTCTGCGGCCCCGGTCTCCTCCACATCCTCCCTTCCCCTGGCTG
CTCTCAACATGCGAGTGCGGCGCCGCCTGTCTCTGTTCTTGAACGTGCGGACACAGG
TGGCGGCCGACTGGACCGCGCTGGCGGAGGAGATGGACTTTGAGTACTTGGAGATC
CGGCAACTGGAGACACAAGCGGACCCCACTGGCAGGCTGCTGGACGCCTGGCAGGG
ACGCCCTGGCGCCTCTGTAGGCCGACTGCTCGAGCTGCTTACCAAGCTGGGCCGCGA
CGACGTGCTGCTGGAGCTGGGACCCAGCATTGAGGAGGATTGCCAAAAGTATATCT
TGAAGCAGCAGCAGGAGGAGGCTGAGAAGCCTTTACAGGTGGCCGCTGTAGACAGC
AGTGTCCCACGGACAGCAGAGCTGGCGGGCATCACCACACTTGATGACCCCCTGGG

GCATATGCCTGAGCGTTTCGATGCCTTCATCTGCTATTGCCCCAGCGACATCCAGTTT
GTGCAGGAGATGATCCGGCAACTGGAACAGACAAACTATCGACTGAAGTTGTGTGT
GTCTGACCGCGATGTCCTGCCTGGCACCTGTGTCTGGTCTATTGCTAGTGAGCTCATC
GAAAAGAGGTTGGCTAGAAGGCCACGGGGTGGGTGCCGCCGGATGGTGGTGGTTGT
CTCTGATGATTACCTGCAGAGCAAGGAATGTGACTTCCAGACCAAATTTGCACTCAG
CCTCTCTCCAGGTGCCCATCAGAAGCGACTGATCCCCATCAAGTACAAGGCAATGA
AGAAAGAGTTCCCCAGCATCCTGAGGTTCATCACTGTCTGCGACTACACCAACCCCT
GCACCAAATCTTGGTTCTGGACTCGCCTTGCCAAGGCCTTGTCCCTGCCCTGA

CDS NF-κB человека (SEQ ID NO: 27)

ATGGCAGAAGATGATCCATATTTGGGAAGGCCTGAACAAATGTTTCATTTGG
ATCCTTCTTTGACTCATACAATATTTAATCCAGAAGTATTTCAACCACAGATGGCAC
TGCCAACAGATGGCCCATACCTTCAAATATTAGAGCAACCTAAACAGAGAGGATTT
CGTTTCCGTTATGTATGTGAAGGCCCATCCCATGGTGGACTACCTGGTGCCTCTAGT
GAAAAGAACAAGAAGTCTTACCCTCAGGTCAAAATCTGCAACTATGTGGGACCAGC
AAAGGTTATTGTTCAGTTGGTCACAAATGGAAAAAATATCCACCTGCATGCCCACAG
CCTGGTGGGAAAACACTGTGAGGATGGGATCTGCACTGTAACTGCTGGACCCAAGG
ACATGGTGGTCGGCTTCGCAAACCTGGGTATACTTCATGTGACAAAGAAAAAAGTA
TTTGAAACACTGGAAGCACGAATGACAGAGGCGTGTATAAGGGGCTATAATCCTGG
ACTCTTGGTGCACCCTGACCTTGCCTATTTGCAAGCAGAAGGTGGAGGGGACCGGC
AGCTGGGAGATCGGGAAAAAGAGCTAATCCGCCAAGCAGCTCTGCAGCAGACCAA
GGAGATGGACCTCAGCGTGGTGCGGCTCATGTTTACAGCTTTTCTTCCGGATAGCAC
TGGCAGCTTCACAAGGCGCCTGGAACCCGTGGTATCAGACGCCATCTATGACAGTA
AAGCCCCCAATGCATCCAACTTGAAAATTGTAAGAATGGACAGGACAGCTGGATGT
GTGACTGGAGGGGAGGAAATTTATCTTCTTTGTGACAAAGTTCAGAAAGATGACAT
CCAGATTCGATTTTATGAAGAGGAAGAAAATGGTGGAGTCTGGGAAGGATTTGGAG
ATTTTTCCCCCACAGATGTTCATAGACAATTTGCCATTGTCTTCAAAACTCCAAAGTA
TAAAGATATTAATATTACAAAACCAGCCTCTGTGTTTGTCCAGCTTCGGAGGAAATC
TGACTTGGAAACTAGTGAACCAAAACCTTTCCTCTACTATCCTGAAATCAAAGATAA
AGAAGAAGTGCAGAGGAAACGTCAGAAGCTCATGCCCAATTTTTCGGATAGTTTCG
GCGGTGGTAGTGGTGCTGGAGCTGGAGGCGGAGGCATGTTTGGTAGTGGCGGTGGA
GGAGGGGGCACTGGAAGTACAGGTCCAGGGTATAGCTTCCCACACTATGGATTTCC
TACTTATGGTGGGATTACTTTCCATCCTGGAACTACTAAATCTAATGCTGGGATGAA
GCATGGAACCATGGACACTGAATCTAAAAAGGACCCTGAAGGTTGTGACAAAAGTG
ATGACAAAAACACTGTAAACCTCTTTGGGAAAGTTATTGAAACCACAGAGCAAGAT
CAGGAGCCCAGCGAGGCCACCGTTGGGAATGGTGAGGTCACTCTAACGTATGCAAC
AGGAACAAAAGAAGAGAGTGCTGGAGTTCAGGATAACCTCTTTCTAGAGAAGGCTA
TGCAGCTTGCAAAGAGGCATGCCAATGCCCTTTTCGACTACGCGGTGACAGGAGAC
GTGAAGATGCTGCTGGCCGTCCAGCGCCATCTCACTGCTGTGCAGGATGAGAATGG
GGACAGTGTCTTACACTTAGCAATCATCCACCTTCATTCTCAACTTGTGAGGGATCT
ACTAGAAGTCACATCTGGTTTGATTTCTGATGACATTATCAACATGAGAAATGATCT

GTACCAGACGCCCTTGCACTTGGCAGTGATCACTAAGCAGGAAGATGTGGTGGAGG
ATTTGCTGAGGGCTGGGGCCGACCTGAGCCTTCTGGACCGCTTGGGTAACTCTGTTT
TGCACCTAGCTGCCAAAGAAGGACATGATAAAGTTCTCAGTATCTTACTCAAGCACA
AAAAGGCAGCACTACTTCTTGACCACCCCAACGGGGACGGTCTGAATGCCATTCATC
TAGCCATGATGAGCAATAGCCTGCCATGTTTGCTGCTGCTGGTGGCCGCTGGGGCTG
ACGTCAATGCTCAGGAGCAGAAGTCCGGGCGCACAGCACTGCACCTGGCTGTGGAG
CACGACAACATCTCATTGGCAGGCTGCCTGCTCCTGGAGGGTGATGCCCATGTGGAC
AGTACTACCTACGATGGAACCACACCCCTGCATATAGCAGCTGGGAGAGGGTCCAC
CAGGCTGGCAGCTCTTCTCAAAGCAGCAGGAGCAGATCCCCTGGTGGAGAACTTTG
AGCCTCTCTATGACCTGGATGACTCTTGGGAAAATGCAGGAGAGGATGAAGGAGTT
GTGCCTGGAACCACGCCTCTAGATATGGCCACCAGCTGGCAGGTATTTGACATATTA
AATGGGAAACCATATGAGCCAGAGTTTACATCTGATGATTTACTAGCACAAGGAGA
CATGAAACAGCTGGCTGAAGATGTGAAGCTGCAGCTGTATAAGTTACTAGAAATTC
CTGATCCAGACAAAAACTGGGCTACTCTGGCGCAGAAATTAGGTCTGGGGATACTT
AATAATGCCTTCCGGCTGAGTCCTGCTCCTTCCAAAACACTTATGGACAACTATGAG
GTCTCTGGGGGTACAGTCAGAGAGCTGGTGGAGGCCCTGAGACAAATGGGCTACAC
CGAAGCAATTGAAGTGATCCAGGCAGCCTCCAGCCCAGTGAAGACCACCTCTCAGG
CCCACTCGCTGCCTCTCTCGCCTGCCTCCACAAGGCAGCAAATAGACGAGCTCCGAG
ACAGTGACAGTGTCTGCGACAGCGGCGTGGAGACATCCTTCCGCAAACTCAGCTTTA
CCGAGTCTCTGACCAGTGGTGCCTCACTGCTAACTCTCAACAAAATGCCCCATGATT
ATGGGCAGGAAGGACCTCTAGAAGGCAAAATTTAG

CDS NIK человека (SEQ ID NO: 28)

ATGGCAGTGATGGAAATGGCCTGCCCAGGTGCCCCTGGCTCAGCAGTGGGGC
AGCAGAAGGAACTCCCCAAAGCCAAGGAGAAGACGCCGCCACTGGGGAAGAAACA
GAGCTCCGTCTACAAGCTTGAGGCCGTGGAGAAGAGCCCTGTGTTCTGCGGAAAGT
GGGAGATCCTGAATGACGTGATTACCAAGGGCACAGCCAAGGAAGGCTCCGAGGCA
GGGCCAGCTGCCATCTCTATCATCGCCCAGGCTGAGTGTGAGAATAGCCAAGAGTTC
AGCCCCACCTTTTCAGAACGCATTTTCATCGCTGGGTCCAAACAGTACAGCCAGTCC
GAGAGTCTTGATCAGATCCCCAACAATGTGGCCCATGCTACAGAGGGCAAAATGGC
CCGTGTGTGTTGGAAGGGAAAGCGTCGCAGCAAAGCCCGGAAGAAACGGAAGAAG
AAGAGCTCAAAGTCCCTGGCTCATGCAGGAGTGGCCTTGGCCAAACCCCTCCCCAG
GACCCCTGAGCAGGAGAGCTGCACCATCCCAGTGCAGGAGGATGAGTCTCCACTCG
GCGCCCCATATGTTAGAAACACCCCGCAGTTCACCAAGCCTCTGAAGGAACCAGGC
CTTGGGCAACTCTGTTTTAAGCAGCTTGGCGAGGGCCTACGGCCGGCTCTGCCTCGA
TCAGAACTCCACAAACTGATCAGCCCCTTGCAATGTCTGAACCACGTGTGGAAACTG
CACCACCCCCAGGACGGAGGCCCCCTGCCCCTGCCCACGCACCCCTTCCCCTATAGC
AGACTGCCTCATCCCTTCCCATTCCACCCTCTCCAGCCCTGGAAACCTCACCCTCTGG
AGTCCTTCCTGGGCAAACTGGCCTGTGTAGACAGCCAGAAACCCTTGCCTGACCCAC
ACCTGAGCAAACTGGCCTGTGTAGACAGTCCAAAGCCCCTGCCTGGCCCACACCTG
GAGCCCAGCTGCCTGTCTCGTGGTGCCCATGAGAAGTTTTCTGTGGAGGAATACCTA

GTGCATGCTCTGCAAGGCAGCGTGAGCTCAGGCCAGGCCCACAGCCTGACCAGCCT
GGCCAAGACCTGGGCAGCAAGGGGCTCCAGATCCCGGGAGCCCAGCCCCAAAACTG
AGGACAACGAGGGTGTCCTGCTCACTGAGAAACTCAAGCCAGTGGATTATGAGTAC
CGAGAAGAAGTCCACTGGGCCACGCACCAGCTCCGCCTGGGCAGAGGCTCCTTCGG
AGAGGTGCACAGGATGGAGGACAAGCAGACTGGCTTCCAGTGCGCTGTCAAAAAGG
TGCGGCTGGAAGTATTTCGGGCAGAGGAGCTGATGGCATGTGCAGGATTGACCTCA
CCCAGAATTGTCCCTTTGTATGGAGCTGTGAGAGAAGGGCCTTGGGTCAACATCTTC
ATGGAGCTGCTGGAAGGTGGCTCCCTGGGCCAGCTGGTCAAGGAGCAGGGCTGTCT
CCCAGAGGACCGGGCCCTGTACTACCTGGGCCAGGCCCTGGAGGGTCTG
GAATACCTCCACTCACGAAGGATTCTGCATGGGGACGTCAAAGCTGACAACGTGCT
CCTGTCCAGCGATGGGAGCCACGCAGCCCTCTGTGACTTTGGCCATGCTGTGTGTCT
TCAACCTGATGGCCTGGGAAAGTCCTTGCTCACAGGGGACTACATCCCTGGCACAG
AGACCCACATGGCTCCGGAGGTGGTGCTGGGCAGGAGCTGCGACGCCAAGGTGGAT
GTCTGGAGCAGCTGCTGTATGATGCTGCACATGCTCAACGGCTGCCACCCCTGGACT
CAGTTCTTCCGAGGGCCGCTCTGCCTCAAGATTGCCAGCGAGCCTCCGCCTGTGAGG
GAGATCCCACCCTCCTGCGCCCCTCTCACAGCCCAGGCCATCCAAGAGGGGCTGAG
GAAAGAGCCCATCCACCGCGTGTCTGCAGCGGAGCTGGGAGGGAAGGTGAACCGG
GCACTACAGCAAGTGGGAGGTCTGAAGAGCCCTTGGAGGGGAGAATATAAAGAAC
CAAGACATCCACCGCCAAATCAAGCCAATTACCACCAGACCCTCCATGCCCAGCCG
AGAGAGCTTTCGCCAAGGGCCCCAGGGCCCCGGCCAGCTGAGGAGACAACAGGCA
GAGCCCCTAAGCTCCAGCCTCCTCTCCCACCAGAGCCCCCAGAGCCAAACAAGTCTC
CTCCCTTGACTTTGAGCAAGGAGGAGTCTGGGATGTGGGAACCCTTACCTCTGTCCT
CCCTGGAGCCAGCCCCTGCCAGAAACCCCAGCTCACCAGAGCGGAAAGCAACCGTC
CCGGAGCAGGAACTGCAGCAGCTGGAAATAGAATTATTCCTCAACAGCCTGTCCCA
GCCATTTTCTCTGGAGGAGCAGGAGCAAATTCTCTCGTGCCTCAGCATCGACAGCCT
CTCCCTGTCGGATGACAGTGAGAAGAACCCATCAAAGGCCTCTCAAAGCTCGCGGG
ACACCCTGAGCTCAGGCGTACACTCCTGGAGCAGCCAGGCCGAGGCTCGAAGCTCC
AGCTGGAACATGGTGCTGGCCCGGGGGCGGCCCACCGACACCCCAAGCTATTTCAA
TGGTGTGAAAGTCCAAATACAGTCTCTTAATGGTGAACACCTGCACATCCGGGAGTT
CCACCGGGTCAAAGTGGGAGACATCGCCACTGGCATCAGCAGCCAGATCCCAGCTG
CAGCCTTCAGCTTGGTCACCAAAGACGGGCAGCCTGTTCGCTACGACATGGAGGTG
CCAGACTCGGGCATCGACCTGCAGTGCACACTGGCCCCTGATGGCAGCTTCGCCTGG
AGCTGGAGGGTCAAGCATGGCCAGCTGGAGAACAGGCCCTAA

CDS p38 человека (SEQ ID NO: 29)

ATGTCTCAGGAGAGGCCCACGTTCTACCGGCAGGAGCTGAACAAGACAATCT
GGGAGGTGCCCGAGCGTTACCAGAACCTGTCTCCAGTGGGCTCTGGCGCCTATGGCT
CTGTGTGTGCTGCTTTTGACACAAAAACGGGGTTACGTGTGGCAGTGAAGAAGCTCT
CCAGACCATTTCAGTCCATCATTCATGCGAAAAGAACCTACAGAGAACTGCGGTTAC
TTAAACATATGAAACATGAAAATGTGATTGGTCTGTTGGACGTTTTTACACCTGCAA
GGTCTCTGGAGGAATTCAATGATGTGTATCTGGTGACCCATCTCATGGGGGCAGATC

TGAACAACATTGTGAAATGTCAGAAGCTTACAGATGACCATGTTCAGTTCCTTATCT
ACCAAATTCTCCGAGGTCTAAAGTATATACATTCAGCTGACATAATTCACAGGGACC
TAAAACCTAGTAATCTAGCTGTGAATGAAGACTGTGAGCTGAAGATTCTGGATTTTG
GACTGGCTCGGCACACAGATGATGAAATGACAGGCTACGTGGCCACTAGGTGGTAC
AGGGCTCCTGAGATCATGCTGAACTGGATGCATTACAACCAGACAGTTGATATTTGG
TCAGTGGGATGCATAATGGCCGAGCTGTTGACTGGAAGAACATTGTTTCCTGGTACA
GACCATATTAACCAGCTTCAGCAGATTATGCGTCTGACAGGAACACCCCCCGCTTAT
CTCATTAACAGGATGCCAAGCCATGAGGCAAGAAACTATATTCAGTCTTTGACTCAG
ATGCCGAAGATGAACTTTGCGAATGTATTTATTGGTGCCAATCCCCTGGCTGTCGAC
TTGCTGGAGAAGATGCTTGTATTGGACTCAGATAAGAGAATTACAGCGGCCCAAGC
CCTTGCACATGCCTACTTTGCTCAGTACCACGATCCTGATGATGAACCAGTGGCCGA
TCCTTATGATCAGTCCTTTGAAAGCAGGGACCTCCTTATAGATGAGTGGAAAAGCCT
GACCTATGATGAAGTCATCAGCTTTGTGCCACCACCCCTTGACCAAGAAGAGATGG
AGTCCTGA

CDS PKR человека (SEQ ID NO: 30)

ATGGCTGGTGATCTTTCAGCAGGTTTCTTCATGGAGGAACTTAATACATACCG
TCAGAAGCAGGGAGTAGTACTTAAATATCAAGAACTGCCTAATTCAGGACCTCCAC
ATGATAGGAGGTTTACATTTCAAGTTATAATAGATGGAAGAGAATTTCCAGAAGGT
GAAGGTAGATCAAAGAAGGAAGCAAAAAATGCCGCAGCCAAATTAGCTGTTGAGA
TACTTAATAAGGAAAAGAAGGCAGTTAGTCCTTTATTATTGACAACAACGAATTCTT
CAGAAGGATTATCCATGGGGAATTACATAGGCCTTATCAATAGAATTGCCCAGAAG
AAAAGACTAACTGTAAATTATGAACAGTGTGCATCGGGGGTGCATGGGCCAGAAGG
ATTTCATTATAAATGCAAAATGGGACAGAAAGAATATAGTATTGGTACAGGTTCTAC
TAAACAGGAAGCAAAACAATTGGCCGCTAAACTTGCATATCTTCAGATATTATCAG
AAGAAACCTCAGTGAAATCTGACTACCTGTCCTCTGGTTCTTTTGCTACTACGTGTG
AGTCCCAAAGCAACTCTTTAGTGACCAGCACACTCGCTTCTGAATCATCATCTGAAG
GTGACTTCTCAGCAGATACATCAGAGATAAATTCTAACAGTGACAGTTTAAACAGTT
CTTCGTTGCTTATGAATGGTCTCAGAAATAATCAAAGGAAGGCAAAAAGATCTTTGG
CACCCAGATTTGACCTTCCTGACATGAAAGAAACAAAGTATACTGTGGACAAGAGG
TTTGGCATGGATTTTAAAGAAATAGAATTAATTGGCTCAGGTGGATTTGGCCAAGTT
TTCAAAGCAAAACACAGAATTGACGGAAAGACTTACGTTATTAAACGTGTTAAATA
TAATAACGAGAAGGCGGAGCGTGAAGTAAAAGCATTGGCAAAACTTGATCATGTAA
ATATTGTTCACTACAATGGCTGTTGGGATGGATTTGATTATGATCCTGAGACCAGTG
ATGATTCTCTTGAGAGCAGTGATTATGATCCTGAGAACAGCAAAAATAGTTCAAGGT
CAAAGACTAAGTGCCTTTTCATCCAAATGGAATTCTGTGATAAAGGGACCTTGGAAC
AATGGATTGAAAAAAGAAGAGGCGAGAAACTAGACAAAGTTTTGGCTTTGGAACTC
TTTGAACAAATAACAAAAGGGGTGGATTATATACATTCAAAAAAATTAATTCATAG
AGATCTTAAGCCAAGTAATATATTCTTAGTAGATACAAAACAAGTAAAGATTGGAG
ACTTTGGACTTGTAACATCTCTGAAAAATGATGGAAAGCGAACAAGGAGTAAGGGA
ACTTTGCGATACATGAGCCCAGAACAGATTTCTTCGCAAGACTATGGAAAGGAAGT

GGACCTCTACGCTTTGGGGCTAATTCTTGCTGAACTTCTTCATGTATGTGACACTGCT
TTTGAAACATCAAAGTTTTTCACAGACCTACGGGATGGCATCATCTCAGATATATTT
GATAAAAAAGAAAAAACTCTTCTACAGAAATTACTCTCAAAGAAACCTGAGGATCG
ACCTAACACATCTGAAATACTAAGGACCTTGACTGTGTGGAAGAAAAGCCCAGAGA
AAAATGAACGACACACATGTTAG

CDS Rac человека (SEQ ID NO: 31)

ATGAGCGACGTGGCTATTGTGAAGGAGGGTTGGCTGCACAAACGAGGGGAG
TACATCAAGACCTGGCGGCCACGCTACTTCCTCCTCAAGAATGATGGCACCTTCATT
GGCTACAAGGAGCGGCCGCAGGATGTGGACCAACGTGAGGCTCCCCTCAACAACTT
CTCTGTGGCGCAGTGCCAGCTGATGAAGACGGAGCGGCCCCGGCCCAACACCTTCA
TCATCCGCTGCCTGCAGTGGACCACTGTCATCGAACGCACCTTCCATGTGGAGACTC
CTGAGGAGCGGGAGGAGTGGACAACCGCCATCCAGACTGTGGCTGACGGCCTCAAG
AAGCAGGAGGAGGAGGAGATGGACTTCCGGTCGGGCTCACCCAGTGACAACTCAGG
GGCTGAAGAGATGGAGGTGTCCCTGGCCAAGCCCAAGCACCGCGTGACCATGAACG
AGTTTGAGTACCTGAAGCTGCTGGGCAAGGGCACTTTCGGCAAGGTGATCCTGGTG
AAGGAGAAGGCCACAGGCCGCTACTACGCCATGAAGATCCTCAAGAAGGAAGTCAT
CGTGGCCAAGGACGAGGTGGCCCACACACTCACCGAGAACCGCGTCCTGCAGAACT
CCAGGCACCCCTTCCTCACAGCCCTGAAGTACTCTTTCCAGACCCACGACCGCCTCT
GCTTTGTCATGGAGTACGCCAACGGGGGCGAGCTGTTCTTCCACCTGTCCCGGGAGC
GTGTGTTCTCCGAGGACCGGGCCCGCTTCTATGGCGCTGAGATTGTGTCAGCCCTGG
ACTACCTGCACTCGGAGAAGAACGTGGTGTACCGGGACCTCAAGCTGGAGAACCTC
ATGCTGGACAAGGACGGGCACATTAAGATCACAGACTTCGGGCTGTGCAAGGAGGG
GATCAAGGACGGTGCCACCATGAAGACCTTTTGCGGCACACCTGAGTACCTGGCCC
CCGAGGTGCTGGAGGACAATGACTACGGCCGTGCAGTGGACTGGTGGGGGCTGGGC
GTGGTCATGTACGAGATGATGTGCGGTCGCCTGCCCTTCTACAACCAGGACCATGAG
AAGCTTTTTGAGCTCATCCTCATGGAGGAGATCCGCTTCCCGCGCACGCTTGGTCCC
GAGGCCAAGTCCTTGCTTTCAGGG
CTGCTCAAGAAGGACCCCAAGCAGAGGCTTGGCGGGGGCTCCGAGGACGCCAAGG
AGATCATGCAGCATCGCTTCTTTGCCGGTATCGTGTGGCAGCACGTGTACGAGAAGA
AGCTCAGCCCACCCTTCAAGCCCCAGGTCACGTCGGAGACTGACACCAGGTATTTTG
ATGAGGAGTTCACGGCCCAGATGATCACCATCACACCACCTGACCAAGATGACAGC
ATGGAGTGTGTGGACAGCGAGCGCAGGCCCCACTTCCCCCAGTTCTCCTACTCGGCC
AGCGGCACGGCCTGA

CDS Raf человека (SEQ ID NO: 32)

ATGGCTAGCAAACGAAAATCTACAACTCCATGCATGGTTCGGACATCACAAG
TAGTAGAACAAGATGTGCCCGAGGAAGTAGACAGGGCCAAAGAGAAAGGAATCGG
CACACCACAGCCTGACGTGGCCAAGGACAGTTGGGCAGCAGAACTTGAAAACTCTT
CCAAAGAAAACGAAGTGATAGAGGTGAAATCTATGGGGGAAAGCCAGTCCAAAAA
ACTCCAAGGTGGTTATGAGTGCAAATACTGCCCCTACTCCACGCAAAACCTGAACG
AGTTCACGGAGCATGTCGACATGCAGCATCCCAACGTGATTCTCAACCCCCTCTACG

TGTGTGCAGAATGTAACTTCACAACCAAAAAGTACGACTCCCTATCCGACCACAACT
CCAAGTTCCATCCCGGGGAGGCCAACTTCAAGCTGAAGTTAATTAAACGCAATAAT
CAAACTGTCTTGGAACAGTCCATCGAAACCACCAACCATGTCGTGTCCATCACCACC
AGTGGCCCTGGAACTGGTGACAGTGATTCTGGGATCTCGGTGAGTAAAACCCCCATC
ATGAAGCCTGGAAAACCAAAAGCGGATGCCAAGAAGGTGCCCAAGAAGCCCGAGG
AGATCACCCCCGAGAACCACGTGGAAGGGACCGCCCGCCTGGTGACAGACACAGCT
GAGATCCTCTCGAGACTCGGCGGGGTGGAGCTCCTCCAAGACACATTAGGACACGT
CATGCCTTCTGTACAGCTGCCACCAAATATCAACCTTGTGCCCAAGGTCCCTGTCCC
ACTAAATACTACCAAATACAACTCTGCCCTGGATACAAATGCCACGATGATCAACTC
TTTCAACAAGTTTCCTTACCCGACCCAGGCTGAGTTGTCCTGGCTGACAGCTGCCTC
CAAACACCCAGAGGAGCACATCAGAATCTGGTTTGCCACCCAGCGCTTAAAGCATG
GCATCAGCTGGTCCCCAGAAGAGGTGGAGGAGGCCCGGAAGAAGATGTTCAACGGC
ACCATCCAGTCAGTACCCCCGACCATCACTGTGCTGCCCGCCCAGTTGGCCCCCACA
AAGGTGACGCAGCCCATCCTCCAGACGGCTCTACCGTGCCAGATCCTCGGCCAGACT
AGCCTGGTGCTGACTCAGGTGACCAGCGGGTCAACAACCGTCTCTTGCTCCCCCATC
ACACTTGCCGTGGCAGGAGTCACCAACCATGGCCAGAAGAGACCCTTGGTGACTCC
CCAAGCTGCCCCCGAACCCAAGCGTCCACACATCGCTCAGGTGCCAGAGCCCCCAC
CCAAGGTGGCCAACCCCCCGCTCACACCAGCCAGTGACCGCAAGAAGACAAAGGAG
CAGATAGCACATCTCAAGGCCAGCTTTCTCCAGAGCCAGTTCCCTGACGATGCCGAG
GTTTACCGGCTCATCGAGGTGACTGGCCTTGCCAGGAGCGAGATCAAGAAGTGGTT
CAGTGACCACCGATATCGGTGTCAAAGGGGCATCGTCCACATCACCAGCGAATCCC
TTGCCAAAGACCAGTTGGCCATCGCGGCCTCCCGACACGGTCGCACGTATCATGCGT
ACCCAGACTTTGCCCCCCAGAAGTTCAAAGAGAAAACACAGGGTCAGGTTAAAATC
TTGGAAGACAGCTTTTTGAAAAGTTCTTTTCCTACCCAAGCAGAACTGGATCGGCTA
AGGGTGGAGACCAAGCTGAGCAGGAGAGAGATCGACTCCTGGTTCTCGGAGAGGCG
GAAGCTTCGAGACAGCATGGAACAAGCTGTCTTGGATTCCATGGGGTCTGGCAAAA
AAGGCCAAGATGTGGGAGCCCCCAATGGTGCTCTGTCTCGACTCGACCAGCTCTCCG
GTGCCCAGTTAACAAGTTCTCTGCCCAGCCCTTCGCCAGCAATTGCAAAAAGTCAAG
AACAGGTTCATCTCCTGAGGAGCACGTTTGCAAGAACCCAGTGGCCTACTCCCCAGG
AGTACGACCAGTTAGCGGCCAAGACTGGCCTGGTCCGAACTGAGATTGTGCGTTGG
TTCAAGGAGAACAGATGCTTGCTGAAAACGGGAACCGTGAAGTGGATGGAGCAGTA
CCAGCACCAGCCCATGGCAGATGATCACGGCTACGATGCCGTAGCAAGGAAAGCAA
CAAAACCCATGGCCGAGAGCCCAAAGAACGGGGGTGATGTGGTTCCACAATATTAC
AAGGACCCCAAAAAGCTCTGCGAAGAGGACTTGGAGAAGTTGGTGACCAGGGTAA
AAGTAGGCAGCGAGCCAGCAAAAGACTGTTTGCCAGCAAAGCCCTCAGAGGCCACC
TCAGACCGGTCAGAGGGCAGCAGCCGGGACGGCCAGGGTAGCGACGAGAACGAGG
AGTCGAGCGTTGTGGATTACGTGGAGGTGACGGTCGGGGAGGAGGATGCGATCTCA
GATAGATCAGATAGCTGGAGTCAGGCTGCGGCAGAAGGTGTGTCGGAACTGGCTGA
ATCAGACTCCGACTGCGTCC CTGCAGAGGCTGGCCAGGCCTAG

CDS K-Ras человека (SEQ ID NO: 33)

ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTGGCGTAGGCAAGAGTG
CCTTGACGATACAGCTAATTCAGAATCATTTTGTGGACGAATATGATCCAACAATAG
AGGATTCCTACAGGAAGCAAGTAGTAATTGATGGAGAAACCTGTCTCTTGGATATTC
TCGACACAGCAGGTCAAGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGACCAGTACATGAGGACT
GGGGAGGGCTTTCTTTGTGTATTTGCCATAAATAATACTAAATCATTTGAAGATATT
CACCATTATAGAGAACAAATTAAAAGAGTTAAGGACTCTGAAGATGTACCTATGGT
CCTAGTAGGAAATAAATGTGATTTGCCTTCTAGAACAGTAGACACAAAACAGGCTC
AGGACTTAGCAAGAAGTTATGGAATTCCTTTTATTGAAACATCAGCAAAGACAAGA
CAGGGTGTTGATGATGCCTTCTATACATTAGTTCGAGAAATTCGAAAACATAAAGAA
AAGATGAGCAAAGATGGTAAAAAGAAGAAAAAGAAGTCAAAGACAAAGTGTGTAA
TTATGTAA

CDS N-Ras человека (SEQ ID NO: 34)

ATGACTGAGTACAAACTGGTGGTGGTTGGAGCAGGTGGTGTTGGGAAAAGCG
CACTGACAATCCAGCTAATCCAGAACCACTTTGTAGATGAATATGATCCCACCATAG
AGGATTCTTACAGAAAACAAGTGGTTATAGATGGTGAAACCTGTTTGTTGGACATAC
TGGATACAGCTGGACAAGAAGAGTACAGTGCCATGAGAGACCAATACATGAGGAC
AGGCGAAGGCTTCCTCTGTGTATTTGCCATCAATAATAGCAAGTCATTTGCGGATAT
TAACCTCTACAGGGAGCAGATTAAGCGAGTAAAAGACTCGGATGATGTACCTATGG
TGCTAGTGGGAAACAAGTGTGATTTGCCAACAAGGACAGTTGATACAAAACAAGCC
CACGAACTGGCCAAGAGTTACGGGATTCCATTCATTGAAACCTCAGCCAAGACCAG
ACAGGGTGTTGAAGATGCTTTTTACACACTGGTAAGAGAAATACGCCAGTACCGAA
TGAAAAAACTCAACAGCAGTGATGATGGGACTCAGGGTTGTATGGGATTGCCATGT
GTGGTGATGTAA

CDS RIP человека (SEQ ID NO: 35)

ATGCAACCAGACATGTCCTTGAATGTCATTAAGATGAAATCCAGTGACTTCCT
GGAGAGTGCAGAACTGGACAGCGGAGGCTTTGGGAAGGTGTCTCTGTGTTTCCACA
GAACCCAGGGACTCATGATCATGAAAACAGTGTACAAGGGGCCCAACTGCATTGAG
CACAACGAGGCCCTCTTGGAGGAGGCGAAGATGATGAACAGACTGAGACACAGCC
GGGTGGTGAAGCTCCTGGGCGTCATCATAGAGGAAGGGAAGTACTCCCTGGTGATG
GAGTACATGGAGAAGGGCAACCTGATGCACGTGCTGAAAGCCGAGATGAGTACTCC
GCTTTCTGTAAAAGGAAGGATAATTTTGGAAATCATTGAAGGAATGTGCTACTTACA
TGGAAAAGGCGTGATACACAAGGACCTGAAGCCTGAAAATATCCTTGTTGATAATG
ACTTCCACATTAAGATCGCAGACCTCGGCCTTGCCTCCTTTAAGATGTGGAGCAAAC
TGAATAATGAAGAGCACAATGAGCTGAGGGAAGTGGACGGCACCGCTAAGAAGAA
TGGCGGCACCCTCTACTACATGGCGCCCGAGCACCTGAATGACGTCAACGCAAAGC
CCACAGAGAAGTCGGATGTGTACAGCTTTGCTGTAGTACTCTGGGCGATATTTGCAA
ATAAGGAGCCATATGAAAATGCTATCTGTGAGCAGCAGTTGATAATGTGCATAAAA
TCTGGGAACAGGCCAGATGTGGATGACATCACTGAGTACTGCCCAAGAGAAATTAT
CAGTCTCATGAAGCTCTGCTGGGAAGCGAATCCGGAAGCTCGGCCGACATTTCCTGG
CATTGAAGAAAAATTTAGGCCTTTTTATTTAAGTCAATTAGAAGAAAGTGTAGAAGA

GGACGTGAAGAGTTTAAAGAAAGAGTATTCAAACGAAAATGCAGTTGTGAAGAGA
ATGCAGTCTCTTCAACTTGATTGTGTGGCAGTACCTTCAAGCCGGTCAAATTCAGCC
ACAGAACAGCCTGGTTCACTGCACAGTTCCCAGGGACTTGGGATGGGTCCTGTGGA
GGAGTCCTGGTTTGCTCCTTCCCTGGAGCACCCACAAGAAGAGAATGAGCCCAGCCT
GCAGAGTAAACTCCAAGACGAAGCCAACTACCATCTTTATGGCAGCCGCATGGACA
GGCAGACGAAACAGCAGCCCAGACAGAATGTGGCTTACAACAGAGAGGAGGAAAG
GAGACGCAGGGTCTCCCATGACCCTTTTGCACAGCAAAGACCTTACGAGAATTTTCA
GAATACAGAGGGAAAAGGCACTGCTTATTCCAGTGCAGCCAGTCATGGTAATGCAG
TGCACCAGCCCTCAGGGCTCACCAGCCAACCTCAAGTACTGTATCAGAACAATGGA
TTATATAGCTCACATGGCTTTGGAACAAGACCACTGGATCCAGGAACAGCAGGTCC
CAGAGTTTGGTACAGGCCAATTCCAAGTCATATGCCTAGTCTGCATAATATCCCAGT
GCCTGAGACCAACTATCTAGGAAATACACCCACCATGCCATTCAGCTCCTTGCCACC
AACAGATGAATCTATAAAATATACCATATACAATAGTACTGGCATTCAGATTGGAG
CCTACAATTATATGGAGATTGGTGGGACGAGTTCATCACTACTAGACAGCACAAAT
ACGAACTTCAAAGAAGAGCCAGCTGCTAAGTACCAAGCTATCTTTGATAATACCACT
AGTCTGACGGATAAACACCTGGACCCAATCAGGGAAAATCTGGGAAAGCACTGGAA
AAACTGTGCCCGTAAACTGGGCTTCACACAGTCTCAGATTGATGAAATTGACCATGA
CTATGAGCGAGATGGACTGAAAGAAAAGGTTTACCAGATGCTCCAAAAGTGGGTGA
TGAGGGAAGGCATAAAGGGAGCCACGGTGGGGAAGCTGGCCCAGGCGCTCCACCA
GTGTTCCAGGATCGACC TTCTGAGCAGCTTGATTTACGTCAGCCAGAACTAA

CDS TRAF6 человека (SEQ ID NO: 36)

ATGAGTCTGCTAAACTGTGAAAACAGCTGTGGATCCAGCCAGTCTGAAAGTG
ACTGCTGTGTGGCCATGGCCAGCTCCTGTAGCGCTGTAACAAAAGATGATAGTGTGG
GTGGAACTGCCAGCACGGGGAACCTCTCCAGCTCATTTATGGAGGAGATCCAGGGA
TATGATGTAGAGTTTGACCCACCCCTGGAAAGCAAGTATGAATGCCCCATCTGCTTG
ATGGCATTACGAGAAGCAGTGCAAACGCCATGCGGCCATAGGTTCTGCAAAGCCTG
CATCATAAAATCAATAAGGGATGCAGGTCACAAATGTCCAGTTGACAATGAAATAC
TGCTGGAAAATCAACTATTTCCAGACAATTTTGCAAAACGTGAGATTCTTTCTCTGA
TGGTGAAATGTCCAAATGAAGGTTGTTTGCACAAGATGGAACTGAGACATCTTGAG
GATCATCAAGCACATTGTGAGTTTGCTCTTATGGATTGTCCCCAATGCCAGCGTCCC
TTCCAAAAATTCCATATTAATATTCACATTCTGAAGGATTGTCCAAGGAGACAGGTT
TCTTGTGACAACTGTGCTGCATCAATGGCATTTGAAGATAAAGAGATCCATGACCAG
AACTGTCCTTTGGCAAATGTCATCTGTGAATACTGCAATACTATACTCATCAGAGAA
CAGATGCCTAATCATTATGATCTAGACTGCCCTACAGCCCCAATTCCATGCACATTC
AGTACTTTTGGTTGCCATGAAAAGATGCAGAGGAATCACTTGGCACGCCACCTACA
AGAGAACACCCAGTCACACATGAGAATGTTGGCCCAGGCTGTTCATAGTTTGAGCG
TTATACCCGACTCTGGGTATATCTCAGAGGTCCGGAATTTCCAGGAAACTATTCACC
AGTTAGAGGGTCGCCTTGTAAGACAAGACCATCAAATCCGGGAGCTGACTGCTAAA
ATGGAAACTCAGAGTATGTATGTAAGTGAGCTCAAACGAACCATTCGAACCCTTGA
GGACAAAGTTGCTGAAATCGAAGCACAGCAGTGCAATGGAATTTATATTTGGAAGA

TTGGCAACTTTGGAATGCATTTGAAATGTCAAGAAGAGGAGAAACCTGTTGTGATTC
ATAGCCCTGGATTCTACACTGGCAAACCCGGGTACAAACTGTGCATGCGCTTGCACC
TTCAGTTACCGACTGCTCAGCGCTGTGCAAACTATATATCCCTTTTTGTCCACACAAT
GCAAGGAGAATATGACAGCCACCTCCCTTGGCCCTTCCAGGGTACAATACGCCTTAC
AATTCTTGATCAGTCTGAAGCACCTGTAAGGCAAAACCACGAAGAGATAATGGATG
CCAAACCAGAGCTGCTTGCTTTCCAGCGACCCACAATCCCACGGAACCCAAAAGGT
TTTGGCTATGTAACTTTTATGCATCTGGAAGCCCTAAGACAAAGAACTTTCATTAAG
GATGACACATTATTAGTGCGCTGTGAGGTCTCCACCCGCTTTGACATGGGTAGCCTT
CGGAGGGAGGGTTTTCAGCCACGAAGTACTGATGCAGGGGTATAG

CDS TTP человека (SEQ ID NO: 37)

ATGGCCAACCGTTACACCATGGATCTGACTGCCATCTACGAGAGCCTCCTGTC
GCTGAGCCCTGACGTGCCCGTGCCATCCGACCATGGAGGGACTGAGTCCAGCCCAG
GCTGGGGCTCCTCGGGACCCTGGAGCCTGAGCCCCTCCGACTCCAGCCCGTCTGGGG
TCACCTCCCGCCTGCCTGGCCGCTCCACCAGCCTAGTGGAGGGCCGCAGCTGTGGCT
GGGTGCCCCCACCCCCTGGCTTCGCACCGCTGGCTCCCCGCCTGGGCCCTGAGCTGT
CACCCTCACCCACTTCGCCCACTGCAACCTCCACCACCCCCTCGCGCTACAAGACTG
AGCTATGTCGGACCTTCTCAGAGAGTGGGCGCTGCCGCTACGGGGCCAAGTGCCAG
TTTGCCCATGGCCTGGGCGAGCTGCGCCAGGCCAATCGCCACCCCAAATACAAGAC
GGAACTCTGTCACAAGTTCTACCTCCAGGGCCGCTGCCCCTACGGCTCTCGCTGCCA
CTTCATCCACAACCCTAGCGAAGACCTGGCGGCCCCGGGCCACCCTCCTGTGCTTCG
CCAGAGCATCAGCTTCTCCGGCCTGCCCTCTGGCCGCCGGACCTCACCACCACCACC
AGGCCTGGCCGGCCCTTCCCTGTCCTCCAGCTCCTTCTCGCCCTCCAGCTCCCCACCA
CCACCTGGGGACCTTCCACTGTCACCCTCTGCCTTCTCTGCTGCCCCTGGCACCCCCC
TGGCTCGAAGAGACCCCACCCCAGTCTGTTGCCCCTCCTGCCGAAGGGCCACTCCTA
TCAGCGTCTGGGGGCCCTTGGGTGGCCTGGTTCGGACCCCCTCTGTACAGTCCCTGG
GATCCGACCCTGATGAATATGCCAGCAGCGGCAGCAGCCTGGGGGGCTCTGACTCT
CCCGTCTTCGAGGCGGGAGTTTTTGCACCACCCCAGCCCGTGGCAGCCCCCCGGCGA
CTCCCCATCTTCAATCGCATCTCTGTTTCTGAGTGA

Молекула антисмысловой нуклеиновой кислоты может быть комплементарной всему или части некодирующего участка кодирующей нити нуклеотидной последовательности, кодирующей белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTPMEKK1. Некодирующие участки (5'- и 3'-нетранслируемые участки) представляют собой 5'- и 3'-последовательности, которые фланкируют кодирующий участок в гене и не транслируются в аминокислоты.

На основе последовательностей, раскрытых в данном документе, специалист в данной области техники может легко подобрать и синтезировать любую из целого ряда подходящих антисмысловых нуклеиновых кислот для целенаправленного воздействия на нуклеиновую кислоту, кодирующую белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK,

IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, описанный в данном документе. Антисмысловые нуклеиновые кислоты, целенаправленно воздействующие на нуклеиновую кислоту, кодирующую белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTPMEKK1, можно разрабатывать с применением программного обеспечения, доступного на веб-сайте Integrated DNA Technologies.

Длина антисмысловой нуклеиновой кислоты может составлять, например, приблизительно 5, 10, 15, 18, 20, 22, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 35, 36, 38, 40, 42, 44, 45, 46, 48 или 50 нуклеотидов или больше. Антисмысловой олигонуклеотид можно сконструировать с применением ферментативных реакций лигирования и химического синтеза с применением процедур, известных из уровня техники. Например, антисмысловую нуклеиновую кислоту можно синтезировать химическим путем с применением разнообразным образом модифицированных нуклеотидов или встречающихся в природе нуклеотидов, предназначенных для повышения физической стабильности дуплекса, образующегося между антисмысловой и смысловой нуклеиновыми кислотами, например, тиофосфатных производных нуклеотидов и нуклеотидов, замещенных акридином, или для повышения биологической стабильности молекул.

Примеры модифицированных нуклеотидов, которые можно использовать для получения антисмысловой нуклеиновой кислоты, включают 1-метилгуанин, 1-метилинозин, 2,2-диметилгуанин, 2-метиладенин, 2-метилгуанин, 3-метилцитозин, 2-метилтио-N6-изопентениладенин, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), вибутоксозин, псевдоурацил, квеуозин, 2-тиоцитозин, 5-фторурацил, 5-бромурацил, 5-хлорурацил, 5-йодурацил, гипоксантин, ксантин, 4-ацетилцитозин, 5-(карбоксигидроксилметил)урацил, 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоуридин, 5-карбоксиметиламинометилурацил, дигидроурацил, бета-D-галактозилквеуозин, инозин, N6-изопентениладенин, 5-метилцитозин, N6-аденин, 7-метилгуанин, 5-метиламинометилурацил, 5-метоксиаминометил-2-тиоурацил, бета-D-маннозилквеуозин, 5'-метоксикарбоксиметилурацил, 5-метоксиурацил, 5-метил-2-тиоурацил, 2-тиоурацил, 4-тиоурацил, 5-метилурацил, метиловый эфир урацил-5-оксиуксусной кислоты, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), 5-метил-2-тиоурацил, 3-(3-амино-3-N-2-карбоксипропил)урацил, (acp3)w и 2,6-диаминопурин. В качестве альтернативы, антисмысловую нуклеиновую кислоту можно получать биологическим путем с применением вектора экспрессии, в который нуклеиновая кислота субклонирована в антисмысловой ориентации (т. е., РНК, транскрибируемая со вставленной нуклеиновой кислоты, будет находиться в антисмысловой ориентации в отношении целевой нуклеиновой кислоты, представляющей интерес).

Молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты, описанные в данном документе, можно получать in vitro и вводить субъекту, например субъекту-человеку. В качестве

альтернативы, их можно получать in situ так, чтобы они гибридизовались или связывались с клеточной мРНК и/или геномной ДНК, кодирующими белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, обеспечивая тем самым подавление экспрессии, например путем подавления транскрипции и/или трансляции. Гибридизация может осуществляться с помощью традиционного принципа комплементарности нуклеотидов с образованием устойчивого дуплекса или, например, в случае молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты, которая связывается с ДНК-дуплексами, осуществляться с помощью специфических взаимодействий в большой борозде двойной спирали. Молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты можно доставлять к клетке млекопитающего с применением вектора (например, вектора на основе аденовируса, лентивируса или ретровируса).

Антисмысловая нуклеиновая кислота может представлять собой α-аномерную молекулу нуклеиновой кислоты. Молекула α-аномерной нуклеиновой кислоты образует специфические двухнитевые гибриды с комплементарной РНК, в которой, в отличие от обычных, β-единиц, нити идут параллельно друг другу (Gaultier et al., Nucleic Acids Res 15:6625-6641, 1987). Антисмысловая нуклеиновая кислота может также содержать химерный РНК-ДНК-аналог (Inoue et al., FEBS Lett. 215:327-330, 1987) или 2'-O-метилрибонуклеотид (Inoue et al., Nucleic Acids Res. 15:6131-6148, 1987).

Другой пример ингибирующей нуклеиновой кислоты представляет собой рибозим, который характеризуется специфичностью в отношении нуклеиновой кислоты, кодирующей мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, например, специфичностью в отношении любой из SEQ ID NO: 1-37). Рибозимы представляют собой каталитические молекулы РНК с рибонуклеазной активностью, которые способны к расщеплению однонитевой нуклеиновой кислоты, такой как мРНК, к которой они имеют комплементарный участок. Таким образом, рибозимы (например, молотоголовые рибозимы (описаны в Haselhoff and Gerlach, Nature 334:585-591, 1988)) можно применять для каталитического расщепления транскриптов мРНК, обеспечивая тем самым ингибирование трансляции белка, кодируемого с помощью мРНК. мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP можно применять для отбора каталитической РНК, обладающей специфической рибонуклеазной активностью, из общего пула молекул РНК. См., например, Bartel et al., Science 261:1411-1418, 1993.

В качестве альтернативы, рибозим, характеризующийся специфичностью в отношении мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras,

raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, можно разрабатывать на основе нуклеотидной последовательности любой из последовательностей мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, раскрытых в данном документе. Например, можно сконструировать производное РНК L-19 IVS тетрахимены, в котором нуклеотидная последовательность активного сайта является комплементарной нуклеотидной последовательности в мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, подлежащей расщеплению (см., например, патенты США №№ 4987071 и 5116742).

Ингибирующая нуклеиновая кислота может также представлять собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая образует тройные спиральные структуры. Например, экспрессию полипептида AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP можно подавлять с помощью целенаправленного воздействия на нуклеотидные последовательности, комплементарные регуляторному участку гена, кодирующего полипептид AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP (например, промотор и/или энхансер, например последовательность, которая находится на по меньшей мере 1 т. о., 2 т. о., 3 т. о., 4 т. о. или 5 т. о. выше исходного положения инициации транскрипции), с образованием тройных спиральных структур, которые препятствуют транскрипции гена в клетке-мишени. См. в общих чертах Maher, Bioassays 14(12):807-15, 1992; Helene, Anticancer Drug Des. 6(6):569-84, 1991 и Helene, Ann. N.Y. Acad. Sci. 660:27-36, 1992.

В различных вариантах осуществления ингибирующие нуклеиновые кислоты могут быть модифицированы по фрагменту сахара, фрагменту основания или фосфатному остову для улучшения молекулы, например в отношении растворимости, стабильности или гибридизации. Например, фосфатный остов дезоксирибозы в нуклеиновых кислотах может быть модифицирован с получением пептид-нуклеиновых кислот (см., например, Hyrup et al., Bioorganic Medicinal Chem. 4(1):5-23, 1996). Пептид-нуклеиновые кислоты (PNA) представляют собой миметики нуклеиновой кислоты, например миметики ДНК, в которых фосфатный остов дезоксирибозы заменен остовом псевдопептида, и сохраняются только четыре природные нуклеиновые основания. Нейтральный остов PNA обеспечивает возможность специфической гибридизации с РНК и ДНК при условиях низкой ионной силы. Олигомеры PNA можно синтезировать с применением стандартных протоколов твердофазного пептидного синтеза (см., например, Perry-O'Keefe et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:14670-675, 1996). PNA можно применять в качестве средств, функционирующих на основе антисмысловых последовательностей или антигенных

свойств, для последовательность-специфического модулирования экспрессии генов с помощью, например, в том числе блокирования транскрипции или трансляции или подавления репликации.

Малые молекулы

В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой ингибитор фактор некроза опухоли-конвертирующего фермента (TACE) (например, Moss et al., Nature Clinical Practice Rheumatology 4: 300-309, 2008). В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, представляет собой C87 (Ma et al., J. Biol. Chem. 289(18):12457-66, 2014). В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой LMP-420 (например, Haraguchi et al., AIDS Res. Ther. 3:8, 2006). В некоторых вариантах осуществления ингибитор TACE представляет собой TMI-005 и BMS-561392. Дополнительные примеры низкомолекулярных ингибиторов описаны в, например, He et al., Science 310(5750):1022-1025, 2005.

В некоторых примерах средство, подавляющее TNFα, представляет собой малую молекулу, которая ингибирует активность одного из AP-1, ASK1, IKK, JNK, MAPK, MEKK 1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, NIK, TRADD, RIP, NF-κB и TRADD в клетке (например, в клетке, полученной от субъекта, клетке млекопитающего).

В некоторых примерах средство, подавляющее TNFα, представляет собой малую молекулу, которая ингибирует активность одного из CD14, MyD88 (см., например, Olson et al., Scientific Reports 5:14246, 2015), ras (например, Baker et al., Nature 497:577-578, 2013), raf (например, вемурафениб (PLX4032, RG7204), сорафениба тозилат, PLX-4720, дабрафениб (GSK2118436), GDC-0879, RAF265 (CHIR-265), AZ 628, NVP-BHG712, SB590885, ZM 336372, сорафениб, GW5074, TAK-632, CEP-32496, энкорафениб (LGX818), CCT196969, LY3009120, RO5126766 (CH5126766), PLX7904 и MLN2480).

В некоторых примерах средство, подавляющее TNFα, ингибитор TNFα, представляет собой малую молекулу которая ингибирует активность одного из MK2 (PF 3644022 и PHA 767491), JNK (например, AEG 3482, BI 78D3, CEP 1347, пептид c-JUN, IQ 1S, JIP-1 (153-163), SP600125, SU 3327 и TCS JNK6o), c-jun (например, AEG 3482, BI 78D3, CEP 1347, пептид c-JUN, IQ 1S, JIP-1 (153-163), SP600125, SU 3327 и TCS JNK6o), MEK3/6 (например, Akinleye et al., J. Hematol. Oncol. 6:27, 2013), p38 (например, AL 8697, AMG 548, BIRB 796, CMPD-1, дигидрохлорид DBM 1285, EO 1428, JX 401, ML 3403, Org 48762-0, PH 797804, RWJ 67657, SB 202190, SB 203580, SB 239063, SB 706504, SCIO 469, SKF 86002, SX 011, TA 01, TA 02, TAK 715, VX 702 и VX 745), PKR (например, 2-аминопурин или CAS 608512-97-6), TTP (например, CAS 329907-28-0), MEK1/2 (например, Facciorusso et al., Expert Review Gastroentrol. Hepatol. 9:993-1003, 2015), ERK1/2 (например, Mandal et al., Oncogene 35:2547-2561, 2016), NIK (например, Mortier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 20:4515-4520, 2010), IKK (например, Reilly et al., Nature Med. 19:313-321, 2013), IκB (например, Suzuki et al., Expert. Opin. Invest. Drugs 20:395-405,

2011), NF-κB (например, Gupta et al., Biochim. Biophys. Acta 1799(10-12):775-787, 2010), rac (например, патент США № 9278956), MEK4/7, IRAK (Chaudhary et al., J. Med. Chem. 58(1):96-110, 2015), LBP (см., например, патент США № 5705398) и TRAF6 (например, 3-[(2,5-диметилфенил)амино]-1-фенил-2-пропен-1-он).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, длина ингибирующей нуклеиновой кислоты может составлять от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов (например, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 16 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 14 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 12 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 16 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 14 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 16 нуклеотидов, от приблизительно

16 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 18 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 38 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 36 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 34 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 32 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно

32 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 35 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 35 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 35 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 40 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 40 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 42 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 42 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов или от приблизительно 45 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов). Специалисту в данной области техники будет понятно, что ингибирующие нуклеиновые кислоты могут содержать по меньшей мере одну модифицированную нуклеиновую кислоту либо на 5'-, либо на 3'-конце ДНК или РНК.

В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота может быть составлена в виде липосомы, мицеллы (например, смешанной мицеллы), наноэмульсии или микроэмульсии, твердой наночастицы или наночастицы (например, наночастицы, содержащей один или несколько синтетических полимеров). Дополнительные иллюстративные структурные признаки ингибирующих нуклеиновых кислот и составов на основе ингибирующих нуклеиновых кислот описаны в US 2016/0090598.

В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, любая ингибирующая нуклеиновая кислота, описанная в данном документе) может предусматривать стерильный солевой раствор (например, фосфатно-солевой буферный раствор (PBS)). В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, любая ингибирующая нуклеиновая кислота, описанная в данном документе) может предусматривать молекулу для тканеспецифической доставки (например, тканеспецифическое антитело).

Получение соединений и биологические анализы

Как может понять квалифицированный специалист, способы синтезирования соединений формул, представленных в данном документе, будут очевидными для специалистов в данной области техники. Преобразования из области синтетической химии и технологии защитной группы (введения и удаления защитной группы), применимые при синтезировании соединений, описанных в данном документе, известны из уровня техники и включают, например, таковые, описанные в R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994) и L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) и их последующие издания.

Препаративные примеры

Следующие сокращения имеют указанные значения:

ACN=ацетонитрил

BTC=трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты

Boc=*трет*-бутилоксикарбонил

Davephos=2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино)бифенил

DCM=дихлорметан

DEA=диэтиламин

DMF=N, N-диметилформамид

DMSO=диметилсульфоксид

DIEA=N, N-диизопропилэтиламин

DPPA=дифенилфосфорилазид

dppf=1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EtOH=этанол

HATU=гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида

Hex=гексан

HPLC=высокоэффективная жидкостная хроматография

LC-MS=жидкостная хроматография и масс-спектрометрия

LiHMDS=бис(триметилсилил)амид лития

LDA=диизопропиламид лития

M=моль/л

Me=метил

MeOH=метанол

MSA=метансульфоновая кислота

NBS=N-бромсукцинимид

NCS=N-хлорсукцинимид

ЯМР=ядерный магнитный резонанс

$Pd(dppf)Cl_2$=дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий

Ph=фенил

PPh_3Cl_2=дихлортрифенилфосфоран

Py=пиридин

к. т. = комнатная температура

Rt=время удерживания

R_f=фактор удерживания

насыщ. = насыщенный

TBAF=фторид тетрабутиламмония

TBS=трет-бутилдиметилсилил

TBSCl=трет-бутилдиметилсилилхлорид

TBDPSCl=трет-бутилдифенилсилилхлорид

TEA=триэтиламин

TFA=трифторуксусная кислота

THF=тетрагидрофуран

TLC=тонкослойная хроматография

TsOH=4-метилбензолсульфоновая кислота

УФ=ультрафиолетовое излучение

Общая информация

Протекание реакции зачастую контролировали с помощью TLC или LC-MS. Идентичность продуктов зачастую подтверждали с помощью LC-MS. LC-MS регистрировали с применением одного из следующих способов.

Способ A. Колонка Shim-pack XR-ODS, C18, 3×50 мм, 2,5 мкм, 1,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин. скорость потока, 90-900 а.е.м. диапазон сканирования, 190-400 нм УФ-диапазон, 5-100% (1,1 мин.), 100% (0,6 мин.) градиент с ACN (0,05% TFA) и водой (0,05% TFA), 2 минуты общее время прогона.

Способ B. Колонка Kinetex EVO, C18, 3×50 мм, 2,2 мкм, 1,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин. скорость потока, 90-900 а.е.м. диапазон сканирования, 190-400 нм УФ-диапазон, 10-95% (1,1 мин.), 95% (0,6 мин.) градиент с ACN и водой (0,5% NH_4HCO_3), 2 минуты общее время прогона.

Способ C. Колонка Shim-pack XR-ODS, C18, 3×50 мм, 2,5 мкм, 1,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин. скорость потока, 90-900 а.е.м. диапазон сканирования, 190-400 нм УФ-диапазон, 5-100% (2,1 мин.), 100% (0,6 мин.) градиент с ACN (0,05% TFA) и водой (0,05% TFA), 3 минуты общее время прогона.

Способ D. Колонка Kinetex EVO, C18, 3×50 мм, 2,2 мкм, 1,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин. скорость потока, 90-900 а.е.м. диапазон сканирования, 190-400 нм УФ-диапазон, 10-95% (2,1 мин.), 95% (0,6 мин.) градиент с ACN и водой (0,5% NH_4HCO_3), 3 минуты общее время прогона.

Способ F. Phenomenex, CH0-7644, Onyx Monolithic C18, 50×4,6 мм, 10,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин. скорость потока, 100-1500 а.е.м. диапазон сканирования, 220 и 254 нм УФ-детекция, от 5% с ACN (0,1% TFA) до 100% воды (0,1% TFA) в течение 9,5 мин. с остановкой при 100% (ACN, 0,1% TFA) в течение 1 мин., затем уравновешивание до 5% (ACN, 0,1% TFA) в течение 1,5 мин.

Конечные целевые вещества очищали с помощью препаративной HPLC. Препаративную HPLC проводили с применением следующего способа.

Способ E. Препаративная HPLC: колонка XBridge Shield RP18 OBD (19×250 мм, 10 мкм); подвижная фаза вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN, УФ-детекция 254/210 нм.

Способ G. Препаративная HPLC: колонка Higgins Analytical Proto 200, C18, 250×20 мм, 10 мкм; подвижная фаза вода (0,1% TFA) и ACN (0,1% TFA), УФ-детекция 254/210 нм.

ЯМР регистрировали на приборе BRUKER NMR 300,03 МГц, DUL-C-H, ULTRASHIELD^{TM}300, AVANCE II 300 B-ACS^{TM}120 или BRUKER NMR 400,13 МГц, BBFO, ULTRASHIELD^{TM}400, AVANCE III 400, B-ACS^{TM}120 или BRUKER AC 250 NMR с применением TMS в качестве эталона, измеренного в ppm (частях на миллион).

Рацемические соединения по данному изобретению можно разделять для получения отдельных энантиомеров с применением множества известных способов. Например, можно применять хиральные неподвижные фазы, и условия элюирования могут включать нормальную фазу или сверхкритическую жидкость с кислотными или основными добавками или без них. Энантиомерно чистые кислоты или основания можно использовать для образования диастереоизомерных солей с рацемическими соединениями, в результате чего можно получать чистые энантиомеры путем фракционной кристаллизации. Рацематы также можно получать с помощью энантиомерно чистых вспомогательных реагентов с образованием диастереоизомерных смесей, которые можно разделить. Вспомогательное вещество затем удаляют с получением чистых энантиомеров.

Схемы для получения конечных целевых веществ

На **схемах 1-3** ниже проиллюстрированы несколько условий, применяемых для реакции сочетания сульфонимидамида **1** или **5** и изоцианата **2** с получением аминокарбонилсульфонимидамида **4** с помощью **3** или **6** после удаления защитной группы. Применяемые на схемах кольца "A" и "B" могут быть замещены, как раскрыто в данном документе.

Схема 1

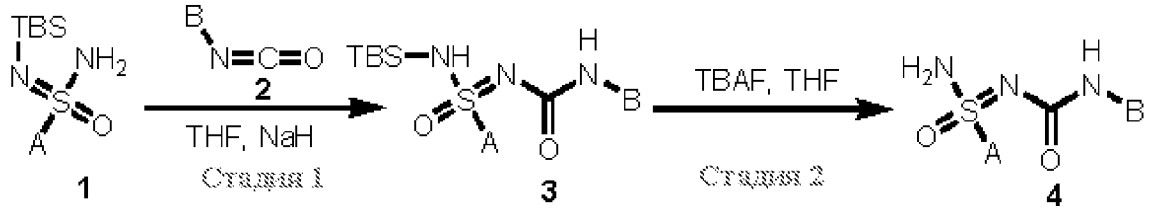


Схема 2

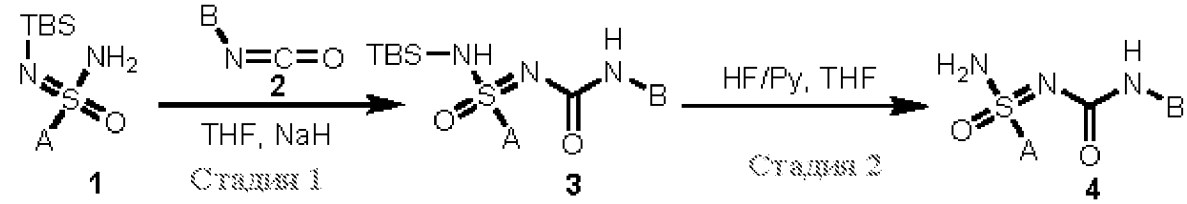


Схема 3

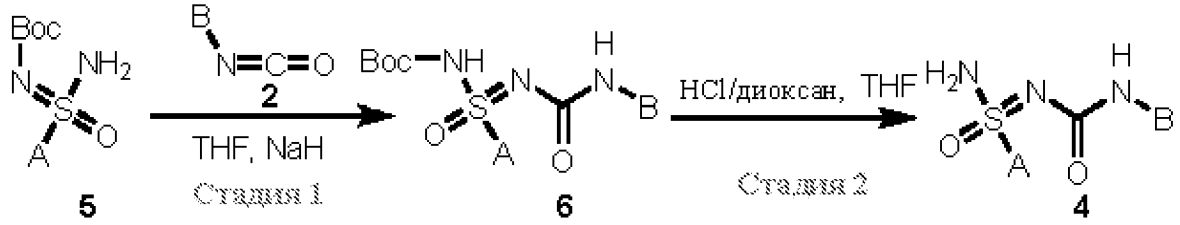


Схема 3A

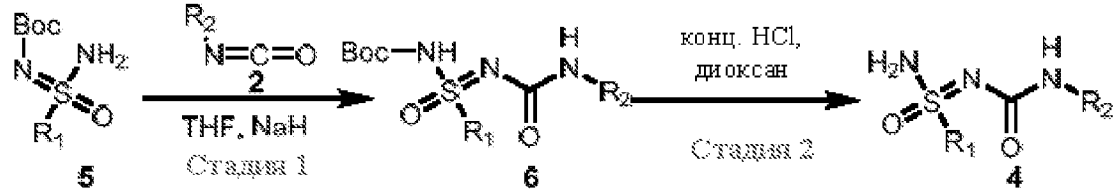
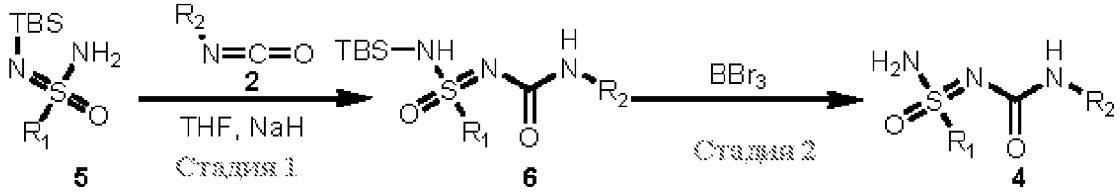


Схема 3B



На **схеме 4** ниже проиллюстрирована реакция сочетания между сульфонимидамидом **7** и изоцианатом **2** с получением сульфонимидамида 8.

Схема 4

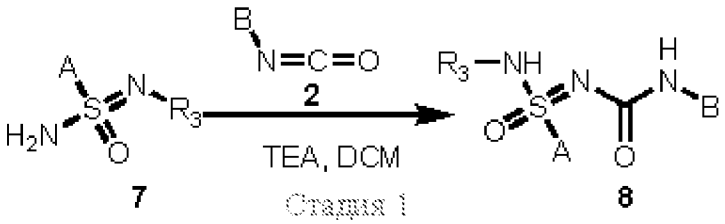
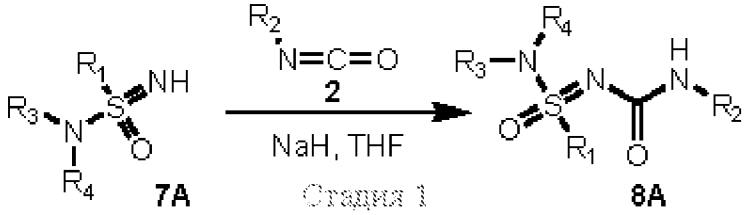
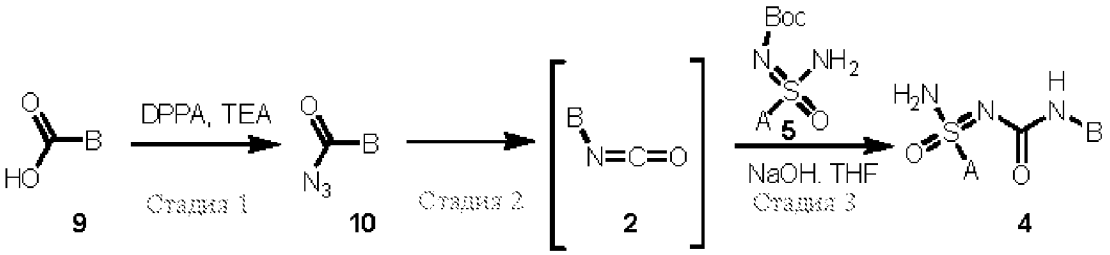


Схема 4A



На **схеме 5** ниже проиллюстрировано превращение карбоновой кислоты **9** посредством перегруппировки Курциуса в изоцианат **2** с помощью ацилазида **10**, после чего реакция сочетания между **2** и сульфонимидамидом **5** обеспечивает получение аминокарбонилсульфонимидамида **4**.

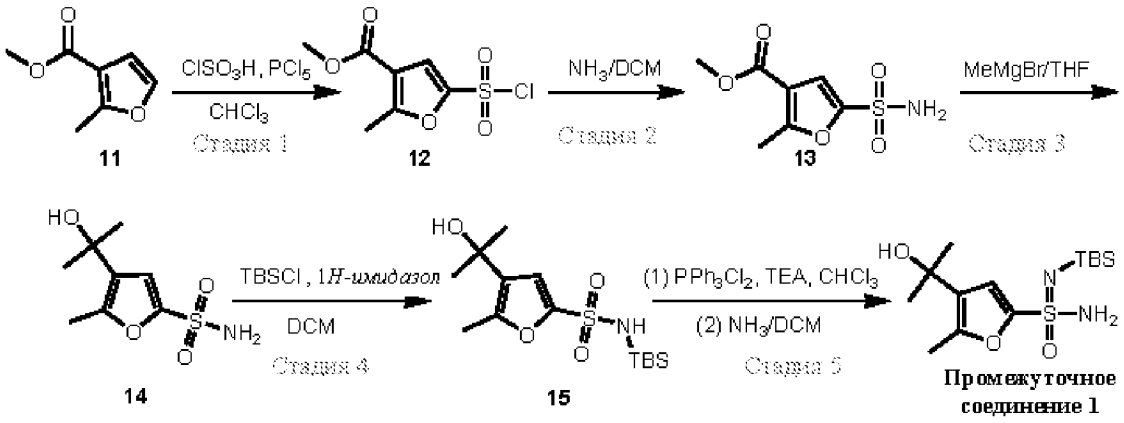
Схема 5



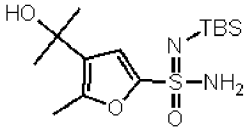
Схемы для получения сульфонимидамидных промежуточных соединений 1-29

На схемах ниже проиллюстрировано получение сульфонамидных промежуточных соединений.

Схема 6



Промежуточное соединение 1



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид

Стадия 1: метил-5-(хлорсульфонил)-2-метилфуран-3-карбоксилат

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали метил-2-метилфуран-3-карбоксилат (7 г, 50 ммоль) в $CHCl_3$ (200 мл). За этим следовало добавление по каплям хлорсульфоновой кислоты (11,6 г, 100 ммоль) с перемешиванием при -10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. при к. т., после чего систему охлаждали до -10°C. Затем к вышеуказанному добавляли пентахлорид фосфора (22,9 г, 110 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 50°C и затем гасили путем выливания в 200 мл воды/льда. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 7,5 г (неочищенное вещество, 63%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 2: метил-2-метил-5-сульфамоилфуран-3-карбоксилат

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-5-(хлорсульфонил)-2-метилфуран-3-карбоксилата (7,5 г, неочищенный) в DCM (75 мл). К вышеуказанному добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:4 до 1:2). Это обеспечивало получение 5,0 г (46% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 218,0 (M-1).

Стадия 3: 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор метил-2-метил-5-сульфамоилфуран-3-карбоксилата (3,7 г, 16,9 ммоль) в THF (100 мл). За этим следовало добавление по каплям

MeMgBr (3 M в THF, 25 мл) с перемешиванием при -10°C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 50 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:3 до 1:1). Это обеспечивало получение 2,6 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 218,0 (M-1).

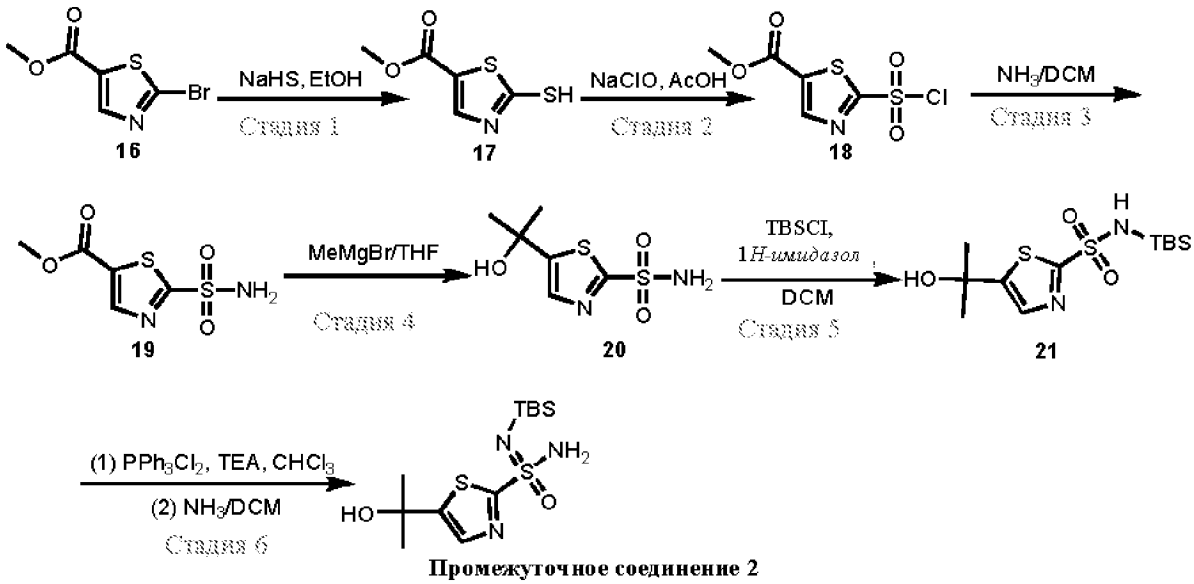
Стадия 4: N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид (1,0 г, 4,56 ммоль), DCM (100 мл), 1H-имидазол (612 мг, 9,12 ммоль) и TBSCl (3,4 г, 22,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM, и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 1,4 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 332,0 (M-1).

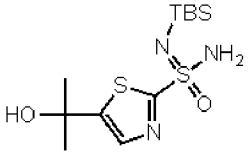
Стадия 5: N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали PPh_3Cl_2 (3,0 г, 10,2 ммоль) в $CHCl_3$ (100 мл). За этим следовало добавление по каплям TEA (2,06 г, 20,4 ммоль) с перемешиванием при к. т. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин. к вышеуказанному добавляли по каплям раствор N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамида (2,3 г, 6,8 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) с перемешиванием при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение 30 мин. при 0°C. В смесь добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 0,80 г (52,8%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 333,0 (M+1).

Схема 7A



Промежуточное соединение 2



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид

Стадия 1: метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат

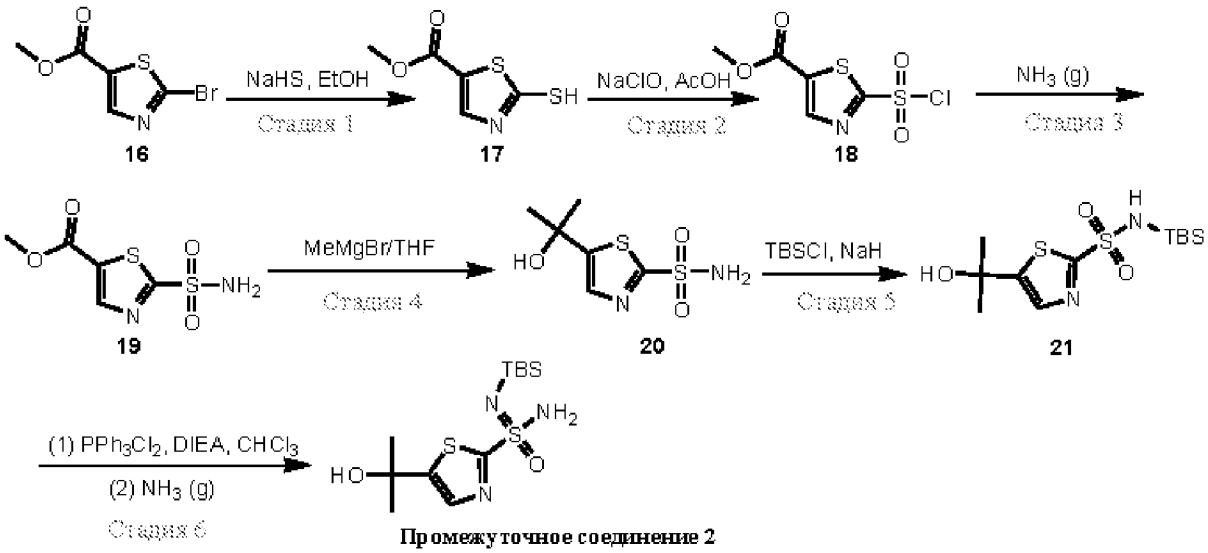
В 250-мл круглодонную колбу помещали метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат (10 г, 45 ммоль), EtOH (100 мл) и гидросульфид натрия (5 г, 89 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C и затем охлаждали до 0°C с помощью водяной/ледяной бани. Значение pH раствора регулировали до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 н.). Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 6 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 176,0 (M+1).

Стадия 2: метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат

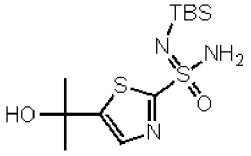
В 250-мл круглодонную колбу помещали метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат (6 г, 34 ммоль) и уксусную кислоту (60 мл). За этим следовало добавление порциями гипохлорита натрия (60 мл, 8-10 вес. %) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 5 г (неочищенное вещество, 60%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

На **стадиях 3-6** применяли аналогичную процедуру для превращения **соединения 12** в **промежуточное соединение 1**, показанную на **схеме 6**, с получением промежуточного соединения 2. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 7B



Промежуточное соединение 2



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид

Стадия 1: метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат

В 2-л круглодонную колбу помещали метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат (100 г, 450 ммоль), EtOH (1000 мл), гидросульфид натрия (50 г, 890 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C и затем охлаждали до 0°C с помощью водяной/ледяной бани. Значение pH раствора регулировали до 3 с помощью хлороводорода (1 н.). Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 63,2 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 176,0 (M+1).

Стадия 2: метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат

В 1-л круглодонную колбу помещали метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат (30 г, 170 ммоль) и уксусную кислоту (300 мл). За этим следовало добавление порциями гипохлорита натрия (300 мл, 8-10 вес. %) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 500 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл DCM, и объединенные органические слои промывали с помощью 2×300 мл солевого раствора и высушивали над безводным Na_2SO_4. Неочищенный продукт в виде желтого раствора в DCM применяли на следующей стадии.

Стадия 3: метил-2-сульфамоилтиазол-5-карбоксилат

В 2-л круглодонную колбу помещали метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат в виде неочищенного раствора в DCM (900 мл). В раствор вводили NH_3 (газ.) при температуре ниже 0°C в течение 20 минут. Полученный раствор перемешивали в

течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 23 г (75%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1).

Стадия 4: 5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор метил-2-сульфамоилтиазол-5-карбоксилата (15 г, 67,5 ммоль) в THF (150 мл). За этим следовало добавление MeMgBr/THF (3 M, 90 мл) по каплям с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 11,5 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1), 221,0 (M-1) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов соответственно.

Стадия 5: N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамида (5 г, 22,5 ммоль) в THF (100 мл). Затем к вышеуказанному добавляли порциями NaH (60 вес. %, 1,8 г, 45,0 ммоль) в ледяной/водяной бане. После перемешивания в течение 20 минут в водяной/ледяной бане за этим следовало добавление по каплям раствора TBSCl (4,1 г, 27,2 ммоль) в THF (10 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество промывали с помощью этилацетат/гексан (1:5) (2×100 мл). Это обеспечивало получение 6,81 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 337,1 (M+1), 335,1 (M-1) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов соответственно.

Стадия 6: N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (3 г, 9,0 ммоль) в $CHCl_3$ (100 мл). За этим следовало добавление по каплям DIEA (1,54 г, 11,9 ммоль) с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. За этим следовало добавление по каплям раствора N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамида (2,0 г, 5,9 ммоль) в $CHCl_3$ (30 мл) при

перемешивании в ледяной/водяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. в ледяной/водяной бане. В вышеуказанное вводили NH_3 (газ.) при температуре ниже 0^oC в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 20 минут при к. т. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, и остаток растворяли в 300 мл этилацетата. Раствор промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество промывали с помощью $CHCl_3$ (100 мл). Затем фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток дополнительно очищали с помощью колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Исходное промытое твердое вещество и твердое вещество после очистки силикагелем объединяли. Это обеспечивало получение 1,2 г (60%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 336,1 (M+1). ^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 1,51 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Таблица 2. Промежуточное соединение в следующей таблице получали с применением аналогичных процедур для превращения **соединения 16** в промежуточное соединение **2**, показанных на **схеме 7B**, исходя из этил-5-бром-4-метилтиазол-2-карбоксилата.

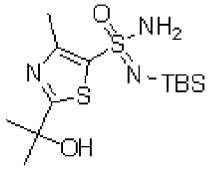
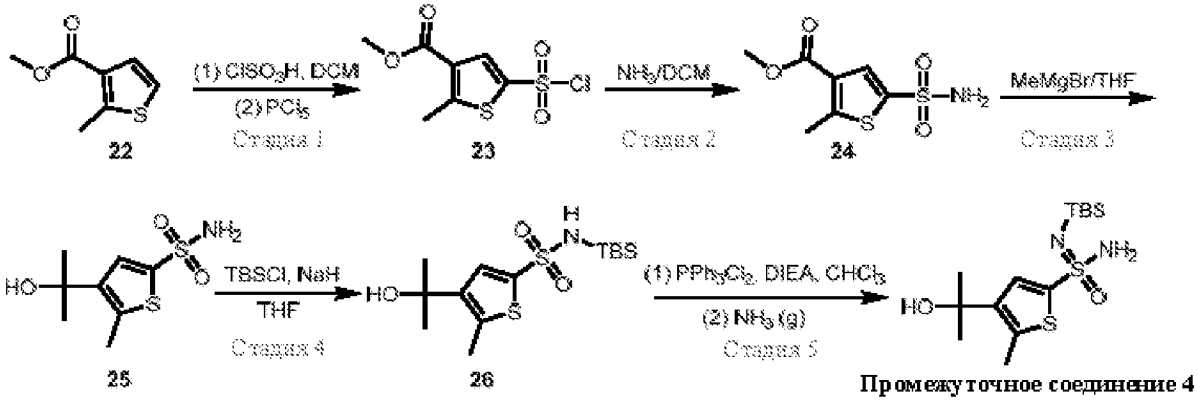
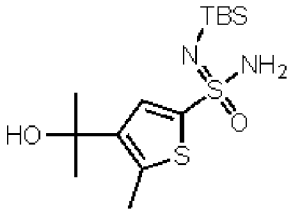
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 3		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидамид	350,2

Схема 8



Промежуточное соединение 4



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимидамид

На **стадиях 1-3** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **11** в соединение **14**, показанные на **схеме 6**, с получением соединения **25** из соединения **22**. MS-ESI: 234,0 (M-1).

На **стадиях 4-5** применяли аналогичную процедуру для превращения соединения **20** в промежуточное соединение **2**, показанную на **схеме 7B**, с получением промежуточного соединения **4** из соединения **25**. MS-ESI: 349,1 (M+1).

Таблица 3. Промежуточное соединение в следующей таблице получали с применением процедуры, аналогичной показанной на **схеме 8** выше для превращения соединения **22** в промежуточное соединение **4**, исходя из подходящих материалов.

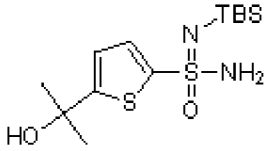
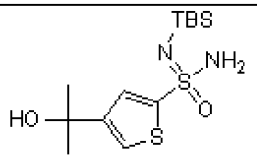
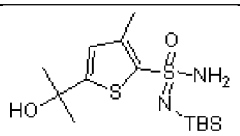
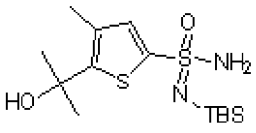
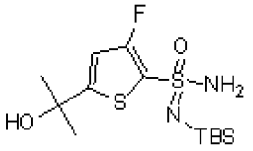
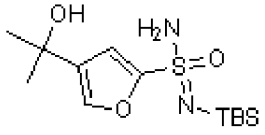
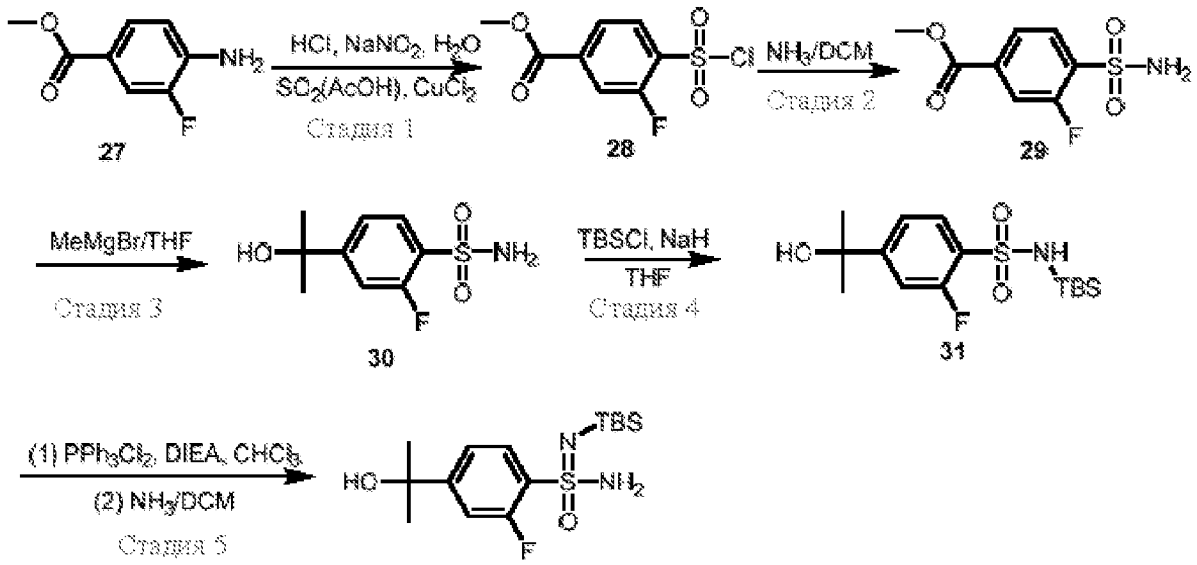
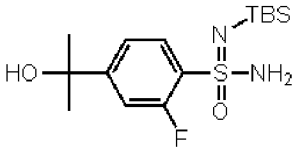
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 5		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	335,1
Промежуточное соединение 6		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	335,1
Промежуточное соединение 7		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид	349,1
Промежуточное соединение 8		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиофен-2-сульфонимидамид	349,1
Промежуточное соединение 9		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	353,1
Промежуточное соединение 10		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид	319,1

Схема 9



Промежуточное соединение 11

Промежуточное соединение 11



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид

Стадия 1: метил-4-(хлорсульфонил)-3-фторбензоат

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор метил-4-амино-3-фторбензоата (10 г, 59,1 ммоль) в водн. растворе HCl (6 н., 200 мл). За этим следовало добавление по каплям раствора $NaNO_2$ (6,1 г, 88,8 ммоль) в воду (20 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Вышеуказанную смесь добавляли по каплям в насыщенный раствор SO_2 в AcOH (200 мл) с перемешиванием при 0°C. Затем к вышеуказанному добавляли $CuCl_2$ (8,0 г, 59,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 10 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: метил-3-фтор-4-сульфамоилбензоат

В 1000-мл круглодонную колбу помещали раствор раствора метил-4-(хлорсульфонил)-3-фторбензоата (10 г, 39,5 ммоль) в DCM (50 мл). За этим следовало добавление порциями насыщенного раствора аммиака в DCM (500 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Полученный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колонки с гелем SiO_2 и разбавляли с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 8,28 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI:

232,1 (M-1).

Стадия 3: 2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид

В 1-л 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор метил-3-фтор-4-сульфамоилбензоата (8,28 г 35,5 ммоль) в THF (500 мл). За этим следовало добавление MeMgBr/THF (3 M, 60 мл) по каплям с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл насыщ. NH_4Cl. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл этилацетата, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 7,45 г (89,9%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 233,1 (M+1).

Стадия 4: N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамида (7,45 г 31,9 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление NaH (60 вес. %, 1,91 г, 79,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. За этим следовало добавление по каплям раствора TBSCl (7,19 г, 47,9 ммоль) в THF (50 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл); полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колонки с гелем SiO_2 и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:2). Это обеспечивало получение 10 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 348,1 (M+1).

Стадия 5: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид

В 1-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (19,2 г, 57,6 ммоль) в $CHCl_3$ (100 мл). За этим следовало добавление по каплям DIEA (7,4 г, 57,6 ммоль) с перемешиванием при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин. к вышеуказанному добавляли по каплям раствор N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамида (10 г, 28,8 ммоль) в $CHCl_3$ (100 мл) с перемешиванием при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение 30 мин. при 0°C. В смесь добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (500 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM, и объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 5 г (50%) указанного в заголовке соединения в

виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 347,2 (M+1).

Таблица 4. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедуры, аналогичной показанной на **схеме 9** выше для превращения соединения **27** в промежуточное соединение **11**, исходя из подходящих материалов.

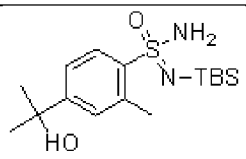
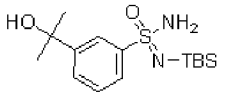
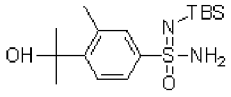
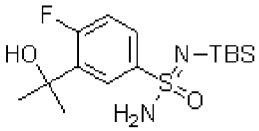
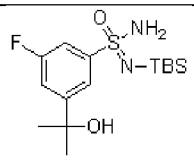
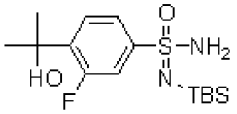
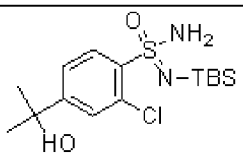
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 12		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензолсульфонимидамид	343,2
Промежуточное соединение 13		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	329,1
Промежуточное соединение 14		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилбензолсульфонимидамид	343,2
Промежуточное соединение 15		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	347,2
Промежуточное соединение 16		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	347,2
Промежуточное соединение 17		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	347,2
Промежуточное соединение 18		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-2-хлор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	363,1

Таблица 5. Промежуточное соединение в следующей таблице получали с применением процедуры, аналогичной показанной на **схеме 9** выше для превращения соединения **28** в промежуточное соединение **11**, исходя из метил-4-(хлорсульфонил)бензоата.

№ промежуточ	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса

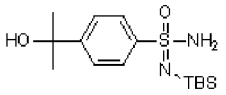
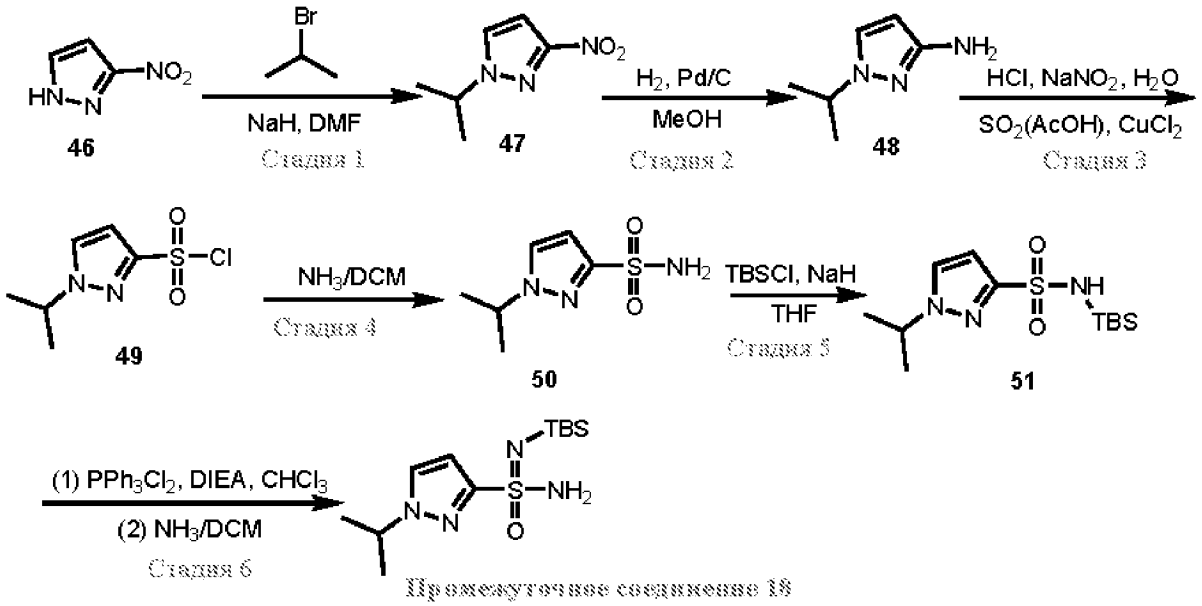
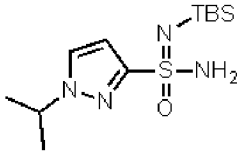
ного соединения			$[M+H]^+$
Промежуточное соединение 19		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	329,2

Схема 10



Промежуточное соединение 18



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1: 1-изопропил-3-нитро-1H-пиразол

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-нитро-1H-пиразола (10 г, 88,4 ммоль) в DMF (100 мл). За этим следовало добавление порциями NaH (60 вес. %, 3,9 г, 97,5 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. За этим следовало добавление по каплям 2-бромпропана (14,1 г, 114,6 ммоль) с перемешиванием при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 11,8 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 156,1 (M+1).

Стадия 2: 3-амино-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-изопропил-3-нитро-1H-пиразола (10,8 г, 69,6 ммоль) в MeOH (100 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес. %, 1,5 г). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Смесь перемешивали в течение 24 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 7,27 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 126,1 (M+1).

На **стадиях 3-4** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **27** в соединение **29**, показанные на **схеме 9**, с получением соединения 50 из соединения 48. MS-ESI: 188,0 (M-1).

На **стадиях 5-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **30** в промежуточное соединение **11**, показанные на **схеме 9**, с получением промежуточного соединения 18 из соединения 50. MS-ESI: 303,2 (M+1).

Таблица 6. Промежуточное соединение в следующей таблице получали с применением процедуры, аналогичной показанной на **схеме 10** выше для превращения соединения **48** в промежуточное соединение **18**, исходя из подходящих материалов.

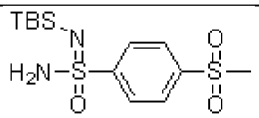
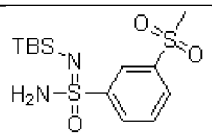
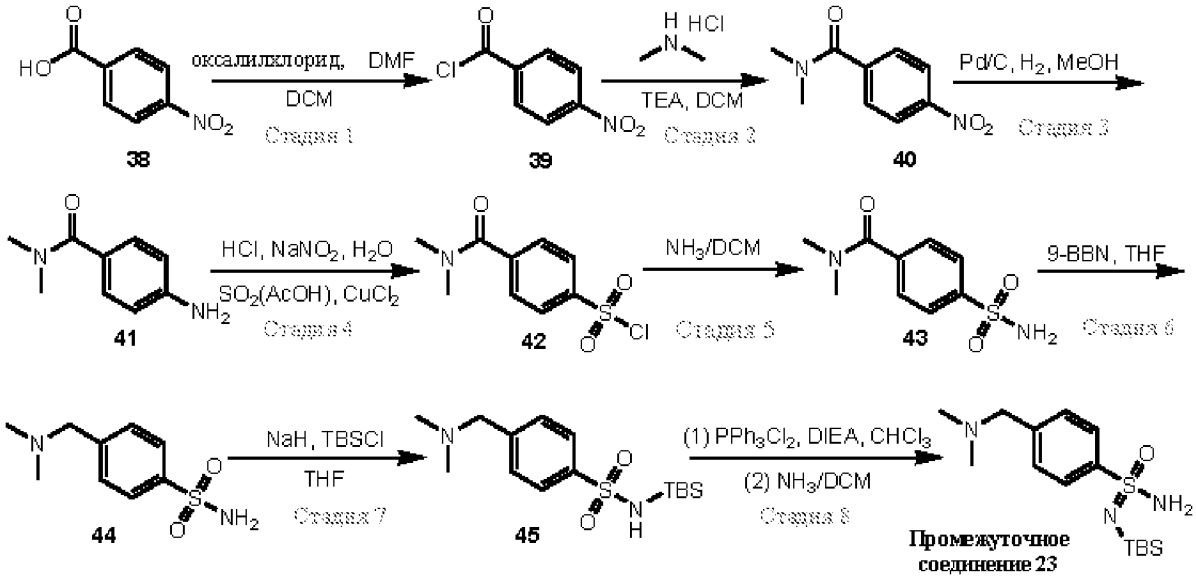
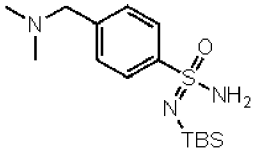
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 21		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	349,1
Промежуточное соединение 22		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	349,1

Схема 11



Промежуточное соединение 23



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид

Стадия 1: 4-нитробензоилхлорид

В 500-мл круглодонную колбу помещали 4-нитробензойную кислоту (20 г, 120 ммоль), DCM (200 мл) и DMF (0,2 мл). За этим следовало добавление по каплям оксалилхлорида (15 мл, 177,1 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 22 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 2: N, N-диметил-4-нитробензамид

В 500-мл круглодонную колбу помещали гидрохлорид диметиламина (6,5 г, 79,7 ммоль), DCM (200 мл) и TEA (50 мл). За этим следовало добавление по каплям 4-нитробензоилхлорида (22 г, 119 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Полученную смесь промывали с помощью 2×50 мл воды. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 16 г (69% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 195,1 (M+1).

Стадия 3: 4-амино-N, N-диметилбензамид

В 250-мл круглодонную колбу помещали N, N-диметил-4-нитробензамид (16 г, 82,4 ммоль), MeOH (100 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес. %, 1 г). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 13 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 165,1 (M+1).

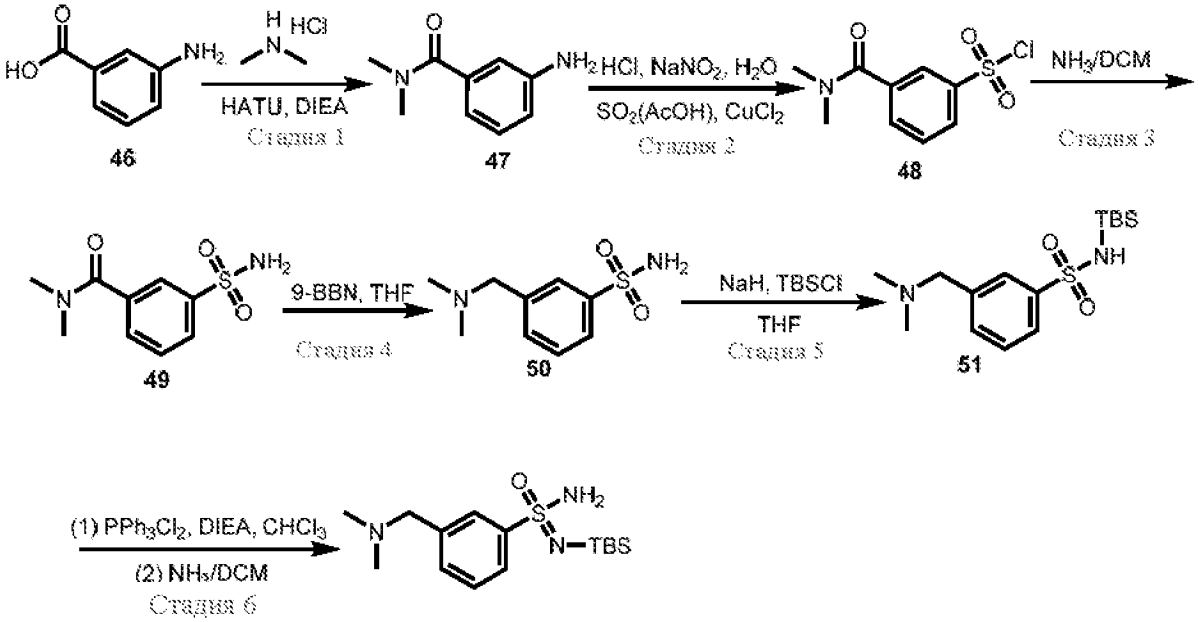
На стадиях 4-5 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 27 в соединение 29, показанные на схеме 9, с получением соединения 43 из соединения 41. MS-ESI: 229,1 (M+1).

Стадия 6: 4-((диметиламино)метил)бензолсульфонамид

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор N, N-диметил-4-сульфамоилбензамида (1,8 г, 7,9 ммоль) в THF (50 мл). За этим следовало добавление порциями 9-BBN (5,8 г) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 70°C и затем гасили путем добавления 20 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 200 мл воды, и затем органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом DCM/MeOH (от 20:1 до 15:1). Это обеспечивало получение 1 г (59%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 215,1 (M+1).

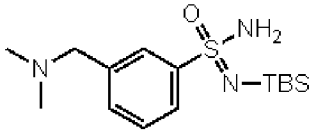
На **стадиях 7-8** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **30** в промежуточное соединение **11**, показанные на **схеме 9**, с получением промежуточного соединения **23** из соединения **44**. MS-ESI: 328,2 (M+1).

Схема 12



Промежуточное соединение 24

Промежуточное соединение 24



N'-(Трет-бутилдиметилсилил)-3-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид

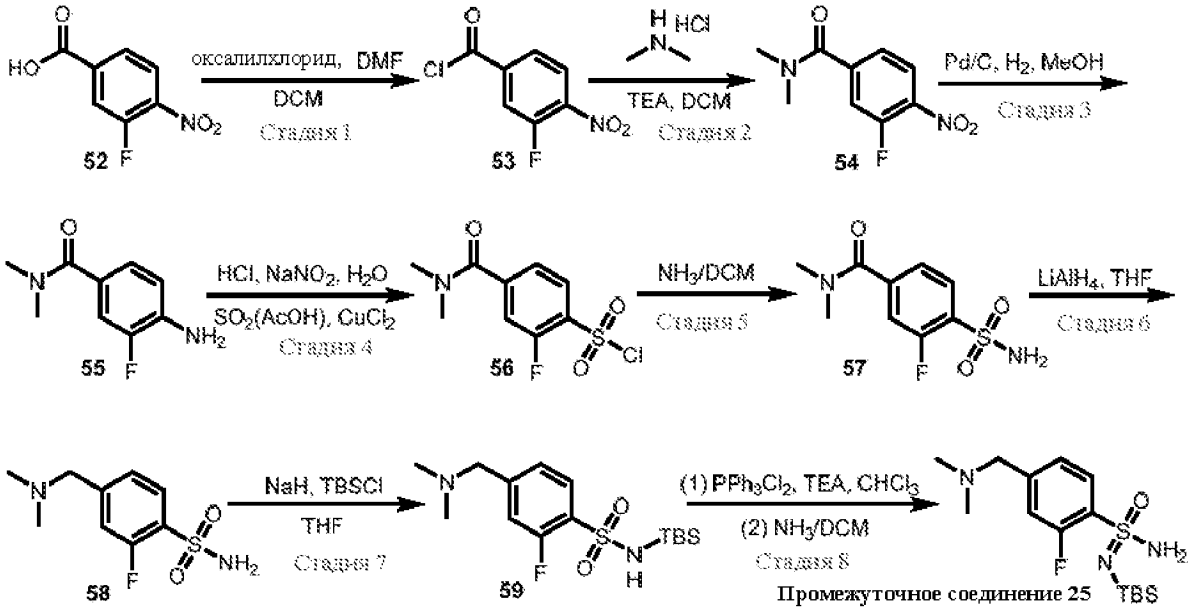
Стадия 1: 3-амино-N, N-диметилбензамид

В 1000-мл круглодонную колбу помещали диметиламин в виде

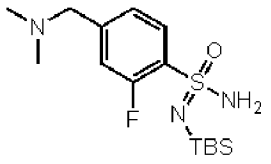
хлористоводородной соли (16,3 г, 200 ммоль) в DCM (500 мл), DIEA (25,83 мг, 200 ммоль). К вышеуказанному добавляли 3-аминобензойную кислоту (13,7 г, 100 ммоль), HATU (57 г, 150 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл NH_4Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×500 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом DCM/метанол (от 50:1 до 20:1). Это обеспечивало получение 13,14 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 165,1 (M+1).

На **стадиях 2-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **41** в промежуточное соединение **23**, показанные на **схеме 11**, с получением промежуточного соединения **24** из соединения **47**. MS-ESI: 328,2 (M+1).

Схема 13



Промежуточное соединение 25



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)-2-фторбензолсульфонимидамид

На **стадиях 1-5** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **38** в соединение **43**, показанные на **схеме 11**, с получением соединения 57. MS-ESI: 247,0 (M+1).

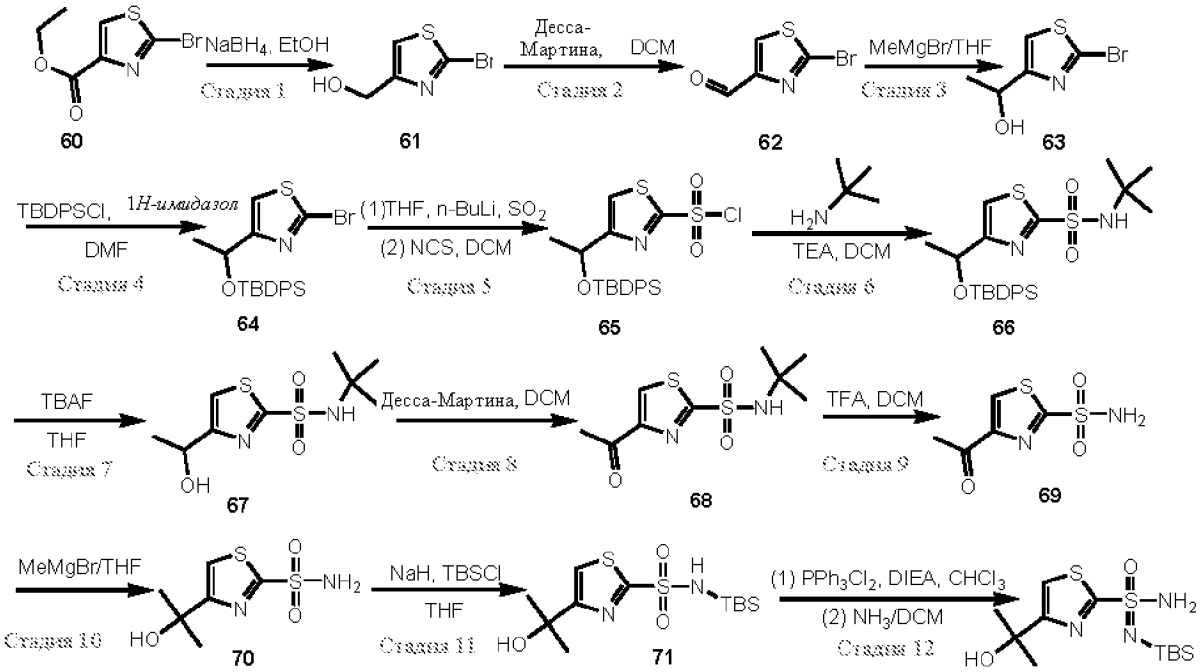
Стадия 6: 4-((диметиламино)метил)-2-фторбензолсульфонамид

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 3-фтор-N, N-диметил-4-сульфамоилбензамида (19,3 г, 78,4 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление порциями $LiAlH_4$ (8,8 г, 231,9 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в

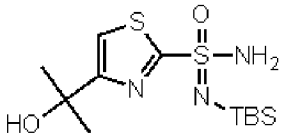
течение 12 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 10 мл воды. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 6:1 до 8:1). Это обеспечивало получение 7,0 г (38%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 233,1 (M+1).

На **стадиях 7-8** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **44** в промежуточное соединение **23**, показанные на **схеме 11**, с получением промежуточного соединения 25. MS-ESI: 346,2 (M+1).

Схема 14



Промежуточное соединение 26



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид

Стадия 1: (2-бромтиазол-4-ил)метанол

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор этил-2-бромтиазол-4-карбоксилата (14 г, 59,3 ммоль), EtOH (200 мл). За этим следовало добавление порциями $NaBH_4$ (2,3 г, 60,5 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×200 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 10,0 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 195,9, 193,9 (M+1).

Стадия 2: 2-бромтиазол-4-карбальдегид

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор (2-бромтиазол-4-ил)метанола (10,0 г, 51,5 ммоль) в DCM (100 мл). В раствор добавляли реагент Десса-Мартина (24,0 г, 56,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:20). Это обеспечивало получение 8,0 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 193,9, 191,9 (M+1).

Стадия 3: 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанол

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-бромтиазол-4-карбальдегида (8 г, 41,7 ммоль) в THF (100 мл). За этим следовало добавление по каплям MeMgBr (3 M в THF, 15 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 6,0 г (69%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 209,9, 207,9 (M+1).

Стадия 4: 2-бром-4-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанола (6,0 г, 28,8 ммоль) и 1H-имидазола (4,0 г, 58,8 ммоль) в DMF (50 мл). В раствор добавляли TBDPSCl (8,7 г, 31,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:50). Это обеспечивало получение 10,0 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 448,1, 446,1 (M+1).

Стадия 5: 4-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонилхлорид

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-бром-4-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазола (10,0 г, 22,4 ммоль) в THF (100 мл). За этим следовало добавление n-BuLi (2,5 M в THF, 11 мл) по каплям с перемешиванием при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C. В вышеуказанное вводили газообразный SO_2. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин., а затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM (100 мл), и затем добавляли NCS (3,6 г, 26,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 8,0 г (неочищенное вещество, 77%) указанного в заголовке соединения в виде

белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 6: N-*трет*-бутил-4-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонамид

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонилхлорида (8,0 г, 17,2 ммоль) в DCM (50 мл). В раствор добавляли TEA (3,5 г, 34,6 ммоль) и 2-метилпропан-2-амин (1,9 г, 26,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:15 до 1:5). Это обеспечивало получение 8,0 г (71%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 503,2 (M+1).

Стадия 7: N-*трет*-бутил-4-(1-гидроксиэтил)тиазол-2-сульфонамид

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор N-*трет*-бутил-4-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонамида (8,0 г, 15,9 ммоль) в THF (100 мл). В раствор добавляли TBAF (9,6 г, 292,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 4,0 г (95%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 265,1 (M+1).

Стадия 8: 4-ацетил-N-*трет*-бутилтиазол-2-сульфонамид

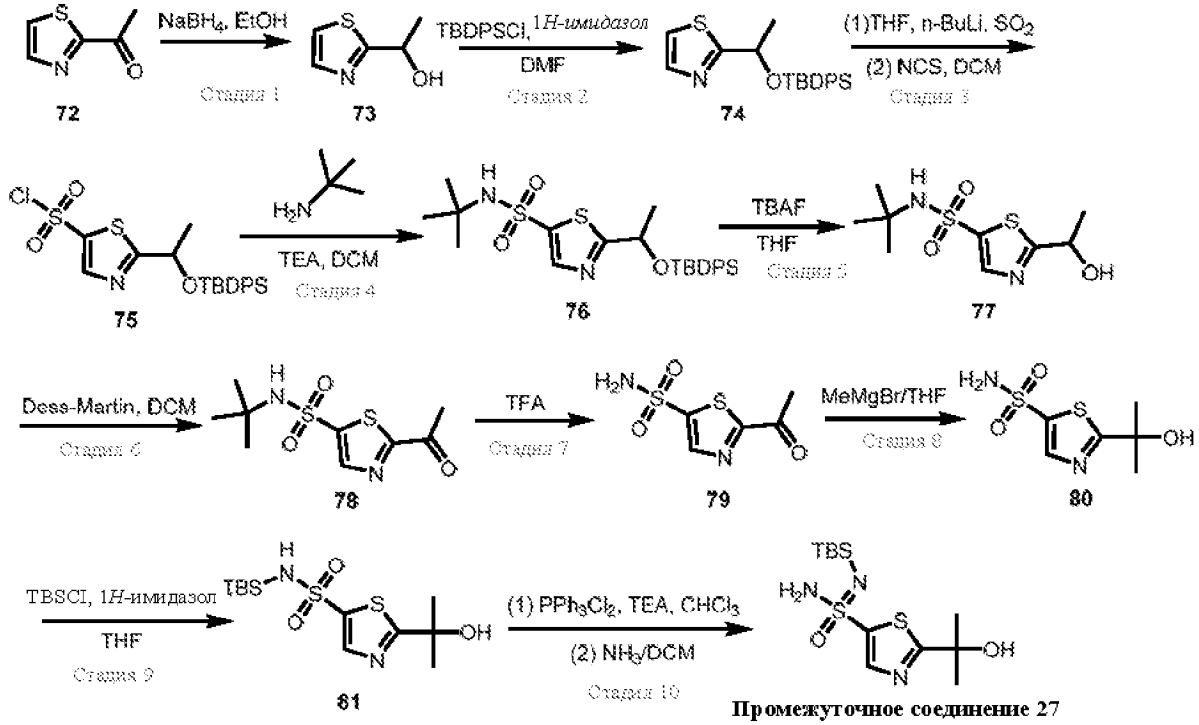
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор N-*трет*-бутил-4-(1-гидроксиэтил)тиазол-2-сульфонамида (4,0 г, 15,1 ммоль) в DCM (50 мл). В раствор добавляли реагент Десса-Мартина (7,1 г, 16,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 3,5 г (88%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 363,0 (M+1).

Стадия 9: 4-ацетилтиазол-2-сульфонамид

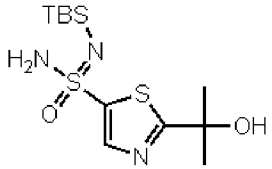
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-ацетил-N-*трет*-бутилтиазол-2-сульфонамида (3,5 г, 13,3 ммоль) в DCM (5 мл). В раствор добавляли TFA (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 40°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 2,5 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества. MS-ESI: 207,0 (M+1).

На **стадиях 10-12** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **29** в промежуточное соединение **11**, показанные на **схеме 9**, с получением промежуточного соединения **26** из соединения **69**. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 15A



Промежуточное соединение 27



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1: 1-(тиазол-2-ил)этанол

В 500-мл круглодонную колбу помещали 1-(тиазол-2-ил)этанон (20 г, 157 ммоль), EtOH (200 мл). За этим следовало добавление порциями $NaBH_4$ (3 г, 81,3 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 10 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью 2×200 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 20 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 130,0 (M+1).

Стадия 2: 2-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол

В 500-мл круглодонную колбу помещали 1-(тиазол-2-ил)этанол (20 г, 154,8 ммоль), DMF (150 мл), 1H-имидазол (20,5 г, 301 ммоль). За этим следовало добавление по каплям TBDPSCl (46 г, 167 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 300 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с

силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:80). Это обеспечивало получение 55 г (97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 368,1 (M+1).

Стадия 3: 2-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонилхлорид

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазола (30 г, 81,6 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление n-BuLi (2,5 М в THF, 35,2 мл) по каплям с перемешиванием при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при -78°C, и затем вводили SO_2 в вышеуказанную реакционную смесь. Реакционную смесь медленно нагревали до к. т., и затем добавляли NCS (12,8 г, 95,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 30 г (неочищенное вещество, 79%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 4: N-*трет*-бутил-2-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонамид

В 500-мл круглодонную колбу помещали 2-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонилхлорид (неочищенный, 30 г, 64,37 ммоль), DCM (200 мл), TEA (13 г, 128,47 ммоль). За этим следовало добавление по каплям 2-метилпропан-2-амина (5,6 г, 76,6 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 25 г (61% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 503,2 (M+1).

Стадия 5: N-*трет*-бутил-2-(1-гидроксиэтил)тиазол-5-сульфонамид

В 500-мл круглодонную колбу помещали N-*трет*-бутил-2-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонамид (25 г, 49,7 ммоль), THF (200 мл), TBAF (30 г, 99,67 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 12 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 265,1 (M+1).

Стадия 6: 2-ацетил-N-*трет*-бутилтиазол-5-сульфонамид

В 500-мл круглодонную колбу помещали N-*трет*-бутил-2-(1-гидроксиэтил)тиазол-5-сульфонамид (12 г, 45,4 ммоль), DCM (200 мл). В данный раствор добавляли порциями реагент Десса-Мартина (20 г, 47,2 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в

течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 9 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 263,0 (M+1).

Стадия 7: 2-ацетилтиазол-5-сульфонамид

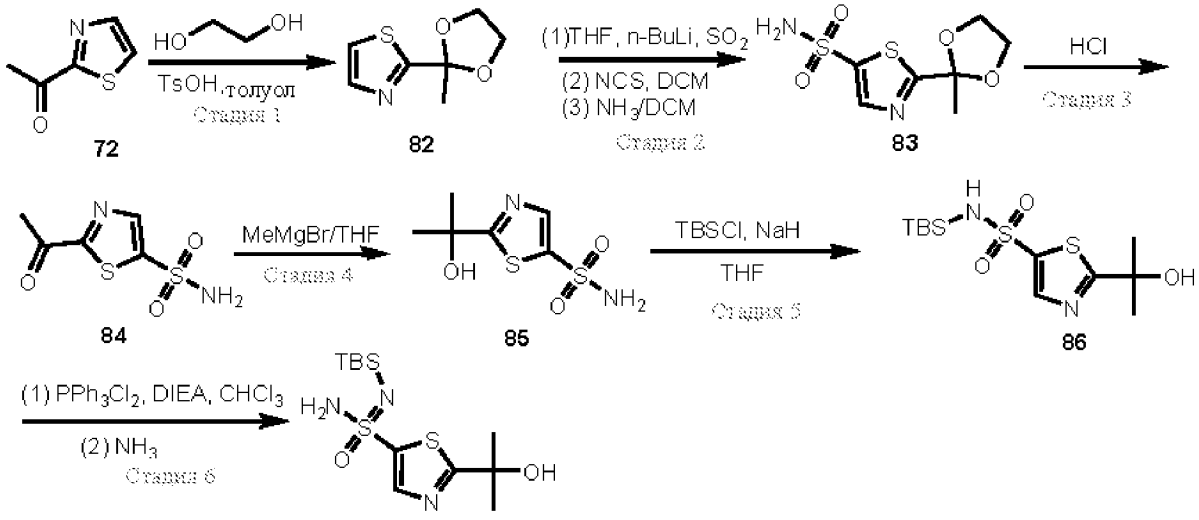
В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-ацетил-N-*трет*-бутилтиазол-5-сульфонамид (7 г, 26,7 ммоль), TFA (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 70°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 5 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 207,0 (M+1).

Стадия 8: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 2-ацетилтиазол-5-сульфонамид (5 г, 24,3 ммоль), THF (100 мл). За этим следовало добавление по каплям MeMgBr (3 M в THF, 8,1 мл, 24,3 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×150 мл DCM. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 2,9 г (54%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1).

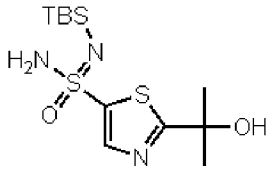
На **стадиях 9-10** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **14** в промежуточное соединение **1**, показанные на **схеме 6**, с получением промежуточного соединения **27** из соединения 80. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 15B



Промежуточное соединение 27

Промежуточное соединение 27



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1: 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-(тиазол-2-ил)этанона (20 г, 157,0 ммоль) в толуоле (300 мл) и этан-1,2-диоле (19,5 г, 314 ммоль). В раствор добавляли TsOH (2,7 г, 15,7 ммоль). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи, и воду отделяли от раствора во время нагревания с обратным холодильником. Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью 2×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 26,6 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 172,0 (M+1).

Стадия 2: 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазола (14 г, 81,6 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление по каплям n-BuLi (2,5 M в THF, 35,2 мл, 88,0 ммоль) с перемешиванием при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при -78°C, и затем вводили SO_2 в вышеуказанную реакционную смесь. Реакционную смесь медленно нагревали до к. т., и затем добавляли NCS (12,8 г, 95,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом и затем разбавляли в DCM (160 мл). К вышеуказанному добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (300 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:5). Это обеспечивало получение 12,5 г (61%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 251,0 (M+1).

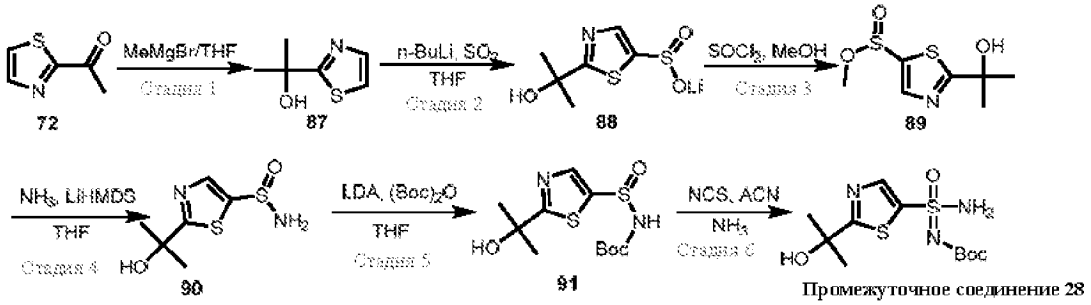
Стадия 3: 2-ацетилтиазол-5-сульфонамид

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (12,5 г, 50,0 ммоль) в THF (125 мл). К вышеуказанному добавляли водн. раствор HCl (4 н., 50,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 70°C. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью 2×200 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 9,3 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого

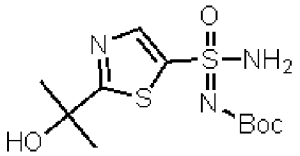
твердого вещества. MS-ESI: 207,0 (M+1).

На **стадиях 4-6** применяли такие же процедуры для превращения соединения **19** в промежуточное соединение **2**, показанные на **схеме 7B**, с получением промежуточного соединения **27** из соединения **84**. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 16



Промежуточное соединение 28



N'-(*Трет*-бутоксикарбонил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1: 2-(тиазол-2-ил)пропан-2-ол

В 10-л 4-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 1-(тиазол-2-ил)этанона (200 г, 1,6 моль) в THF (4 л). За этим следовало добавление MeMgBr (3 M в THF, 942 мл) по каплям с перемешиванием при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После нагревания смеси до к. т., раствор перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 3 л NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×1 л этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:3 до 1:1). Это обеспечивало получение 210 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 144,0 (M+1).

Стадия 2: литий-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат

В 10-л 4-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-(тиазол-2-ил)пропан-2-ола (50 г, 349,0 ммоль) в THF (1,5 л). За этим следовало добавление по каплям n-BuLi (2,5 M в гексане, 350 мл) с перемешиванием при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем SO_2 барботировали в смесь в течение 15 мин. при температуре ниже -30°C. Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 87 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат

В 2-л 3-горлой круглодонной колбе литий-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат (87 г, неочищенный) растворяли в безводном MeOH (500 мл). Затем $SOCl_2$ (43 г, 360 ммоль) добавляли по каплям в смесь с перемешиванием при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с помощью 500 мл этилацетата. Полученный раствор промывали с помощью 2×200 мл воды и 2×200 мл солевого раствора. Раствор высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 72 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамид

В 10-л 4-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфината (72 г, 326 ммоль) в THF (500 мл). Затем к вышеуказанному добавляли NH_3 (0,5 М в THF, 2,0 л). После охлаждения до -78°C LiHMDS (1 М в THF, 2,0 л) добавляли по каплям в смесь при перемешивании. Затем смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 32 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5: *трет*-бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-илсульфинилкарбамат

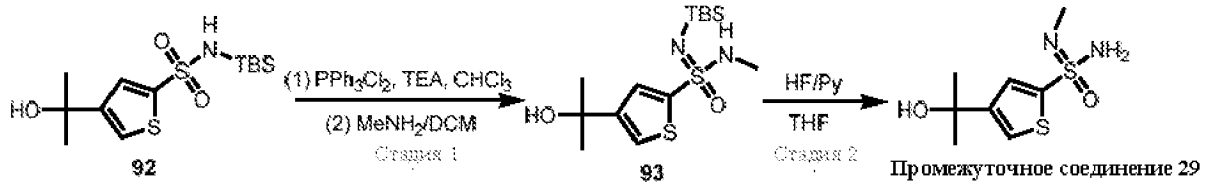
В 1-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамида (32 г, неочищенный) в THF (300 мл). За этим следовало добавление по каплям LDA (2 М в THF, 116 мл) с перемешиванием при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем добавляли порциями $(Boc)_2O$ (33,8 г, 155 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 200 мл ледяной воды (200 мл), и значение pH раствора регулировали до 6 с помощью HCOOH. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 19 г (18%, 4 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

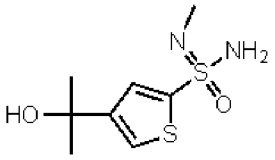
В 1-л 3-горлой круглодонной колбе, которую продували с помощью азота и

выдерживали в атмосфере азота, растворяли *трет*-бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-илсульфинилкарбамат (19 г, 62 ммоль) в свежей дистиллированной ACN (200 мл). Затем к вышеуказанному раствору добавляли порциями NCS (9,8 г, 74 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем NH_3 барботировали в смесь в течение 15 мин. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 13 г (65%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Схема 17



Промежуточное соединение 29



4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиофен-2-сульфонимидамид

На **стадии 1** применяли процедуры для превращения соединения **15** в промежуточное соединение **1**, показанные на **схеме 6**, с получением соединения **93** путем замещения аммиака метиламином. MS-ESI: 349,1 (M+1).

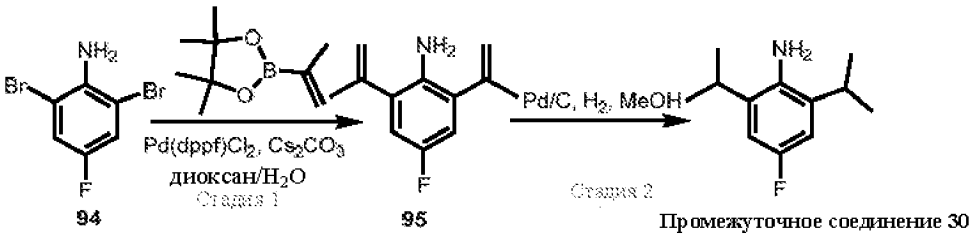
Стадия 2: 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиофен-2-сульфонимидамид

В 25-мл круглодонную колбу, которую продували в атмосфере азота, помещали раствор N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфонимидамида (500 мг, 1,43 ммоль) в DCM (10 мл). В раствор добавляли HF/Py (70 вес. %, 200 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью водн. раствора Na_2CO_3 (5 вес. %). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 300 мг (89%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 235,0 (M+1).

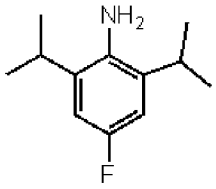
Схемы для получения изоцианатных промежуточных соединений 30-58

На схемах ниже проиллюстрирован синтез изоцианатов.

Схема 18



Промежуточное соединение 30



4-Фтор-2,6-диизопропилбензоламин

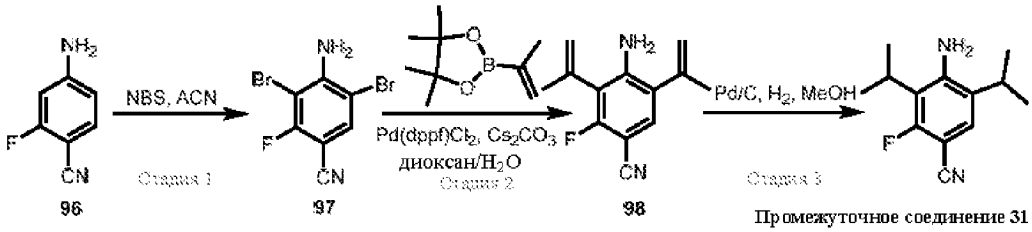
Стадия 1: 4-фтор-2,6-бис(проп-1-ен-2-ил)анилин

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 2,6-дибром-4-фторанилин (15 г, 55,8 ммоль), диоксан (150 мл), воду (15 мл), Cs_2CO_3 (55 г, 169 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (25 г, 149 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (4 г, 5,47 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч. при 100°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:8). Это обеспечивало получение 9,2 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 192,1 (M+1).

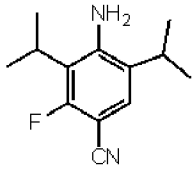
Стадия 2: 4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)анилин

В 500-мл круглодонную колбу помещали 4-фтор-2,6-бис(проп-1-ен-2-ил)анилин (9,2 г, 48,1 ммоль) и MeOH (200 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес. %, 900 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:8). Это обеспечивало получение 7,2 г (77%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 196,1 (M+1).

Схема 19



Промежуточное соединение 31



4-Амино-2-фтор-3,5-диизопропилбензонитрил

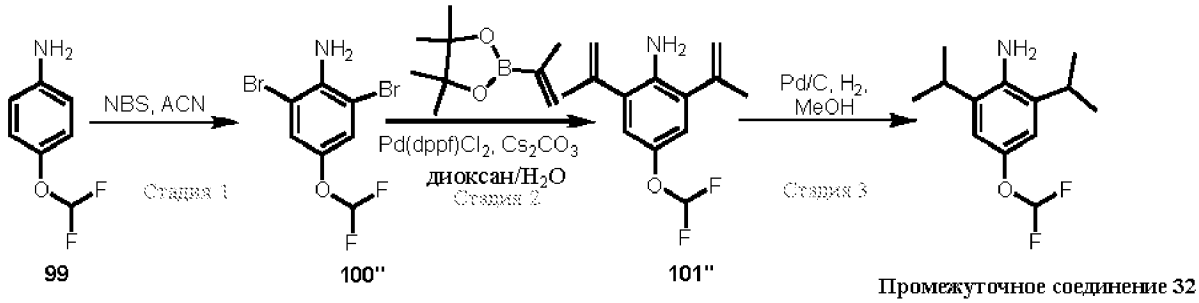
Стадия 1: 4-амино-3,5-дибром-2-фторбензонитрил

В 1-л круглодонную колбу помещали 4-амино-2-фторбензонитрил (25 г, 184 ммоль), ACN (500 мл) и NBS (81,7 г, 459 ммоль). Полученный раствор перемешивали в

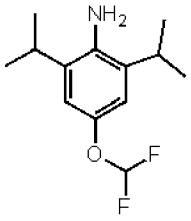
течение ночи при 75°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:98). Это обеспечивало получение 50 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 294,9/292,9/296,9 (M+1).

На **стадиях 2-3** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **94** в промежуточное соединение **30**, показанные на **схеме 18**, с получением промежуточного соединения **31** из соединения **97**. MS-ESI: 221,1 (M+1).

Схема 20



Промежуточное соединение 32



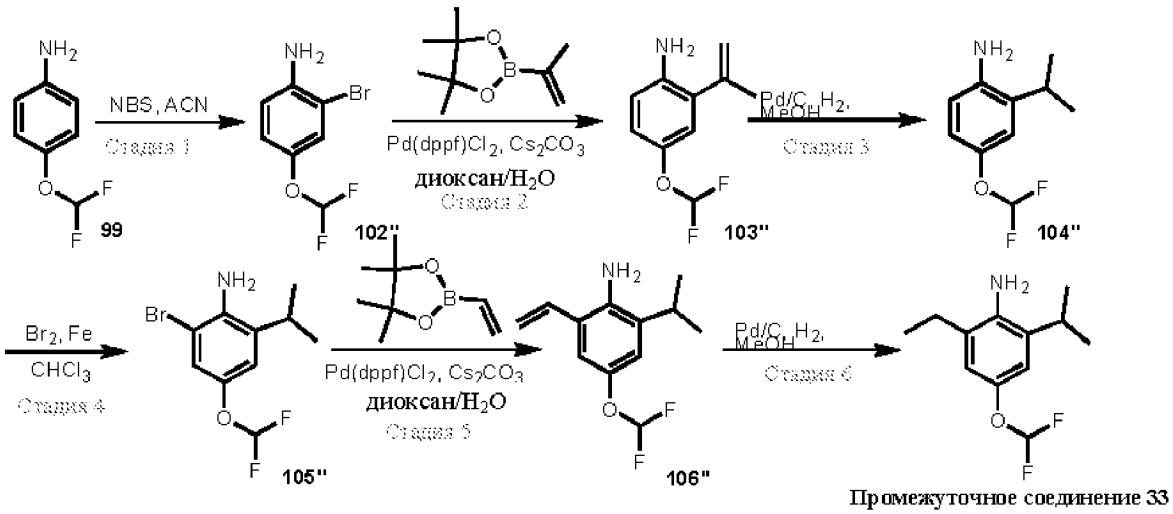
4-(Дифторметокси)-2,6-диизопропилбензоламин

Стадия 1: 2,6-дибром-4-(дифторметокси)бензоламин

В 100-мл круглодонную колбу помещали 4-(дифторметокси)бензоламин (3 г, 18,9 ммоль), ACN (30 мл) и NBS (7,7 г, 43,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 2,9 г (48%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 317,9/315,9/319,9 (M+1).

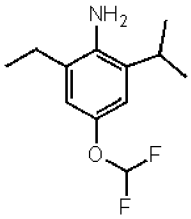
На **стадиях 2-3** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **94** в промежуточное соединение **30**, показанные на **схеме 18**, с получением промежуточного соединения **32** из соединения **100"**. MS-ESI: 244,1 (M+1).

Схема 21



Промежуточное соединение 33

Промежуточное соединение 33



4-(Дифторметокси)-2-этил-6-изопропилбензоламин

Стадия 1: 2-бром-4-(дифторметокси)бензоламин

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 4-(дифторметокси)бензоламин (10 г, 62,8 ммоль), ACN (100 мл) и NBS (5,59 г, 31,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 7,9 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде красного масла. MS-ESI: 238,0/240,0 (M+1).

Стадия 2: 4-(дифторметокси)-2-(проп-1-ен-2-ил)бензоламин

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 2-бром-4-(дифторметокси)бензоламин (7,9 г, 33,2 ммоль), диоксан (100 мл), воду (10 мл), Cs_2CO_3 (32,46 г, 99,63 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (8,36 г, 49,8 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,21 г, 1,65 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 5,3 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 200,1 (M+1).

Стадия 3: 4-(дифторметокси)-2-изопропилбензоламин

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-(дифторметокси)-2-(проп-1-ен-2-ил)бензоламин (5,3 г, 26,6 ммоль) в MeOH (100 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес. %, 500 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор

перемешивали в течение 3 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 5,15 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде красного масла. MS-ESI: 202,1 (M+1).

Стадия 4: 2-бром-4-(дифторметокси)-6-изопропилбензоламин

В 500-мл круглодонную колбу помещали 4-(дифторметокси)-2-изопропилбензоламин (5,15 г, 25,6 ммоль), $CHCl_3$ (200 мл), стружки Fe (500 мг) и Br_2 (4,45 г, 27,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C и затем гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM, и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 6,98 г (97%) указанного в заголовке соединения в виде темно-красного масла. MS-ESI: 280,0/282,0 (M+1).

Стадия 5: 4-(дифторметокси)-2-изопропил-6-винилбензоламин

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 2-бром-4-(дифторметокси)-6-изопропилбензоламин (3 г, 10,7 ммоль), диоксан (100 мл), воду (10 мл), Cs_2CO_3 (10,47 г, 32,13 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (2,47 г, 16,0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (784 мг, 1,07 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 2,3 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде темно-зеленого масла. MS-ESI: 228,1 (M+1).

Стадия 6: 4-(дифторметокси)-2-этил-6-изопропилбензоламин

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-(дифторметокси)-2-изопропил-6-винилбензоламин (2,3 г, 10,1 ммоль), MeOH (100 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес. %, 200 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,2 г (95%) указанного в заголовке соединения в виде красного масла. MS-ESI: 230,1 (M+1).

Таблица 7. Промежуточное соединение **34** в следующей таблице получали из соединения **105''** с применением процедуры, аналогичной показанной на **схеме 21** выше для превращения соединения **105''** в **106''**.

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$

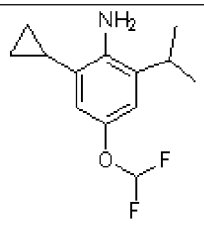
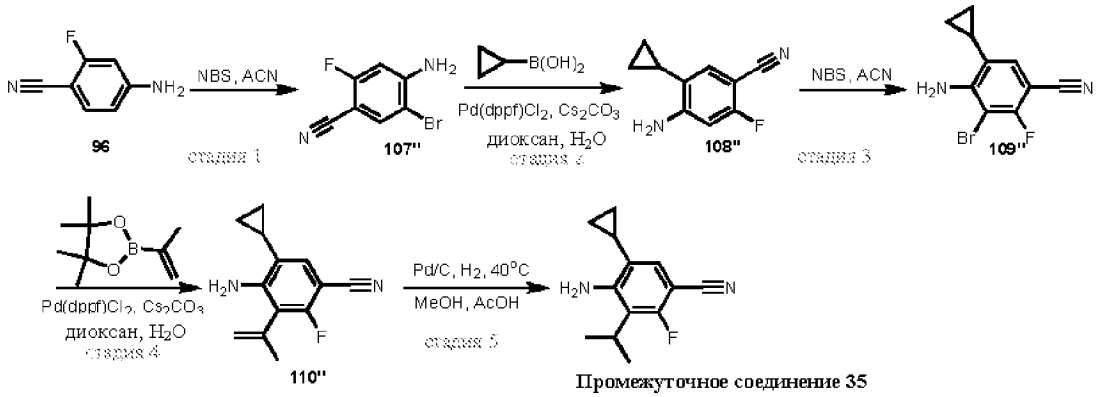
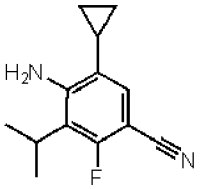
Промежуточное соединение 34		2-Циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилбензоламин	242,1

Схема 22



Промежуточное соединение 35



4-Амино-5-циклопропил-2-фтор-3-изопропилбензонитрил

Стадия 1: 4-амино-5-бром-2-фторбензонитрил

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-амино-2-фторбензонитрила (9 г, 66,1 ммоль) в ACN (120 мл). Затем добавляли NBS (12,4 г, 69,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 10,9 г (77%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 215,0/217,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,69 (br s, 2H), 6,63 (d, J=12,0 Гц, 1H).

Стадия 2: 4-амино-5-циклопропил-2-фторбензонитрил

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-амино-5-бром-2-фторбензонитрила (6,37 г, 29,6 ммоль) в диоксане (70 мл) и воде (10 мл). В раствор добавляли Cs_2CO_3 (9,7 г, 29,8 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (3,8 г, 44,2 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,08 г, 1,48 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 5,03 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 177,1 (M+1).

Стадия 3: 4-амино-3-бром-5-циклопропил-2-фторбензонитрил

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-амино-5-циклопропил-2-фторбензонитрила (5,03 г, 28,7 ммоль) в ACN (50 мл). В раствор добавляли NBS (5,6 г, 31,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 6,972 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 255,0/257,0 (M+1).

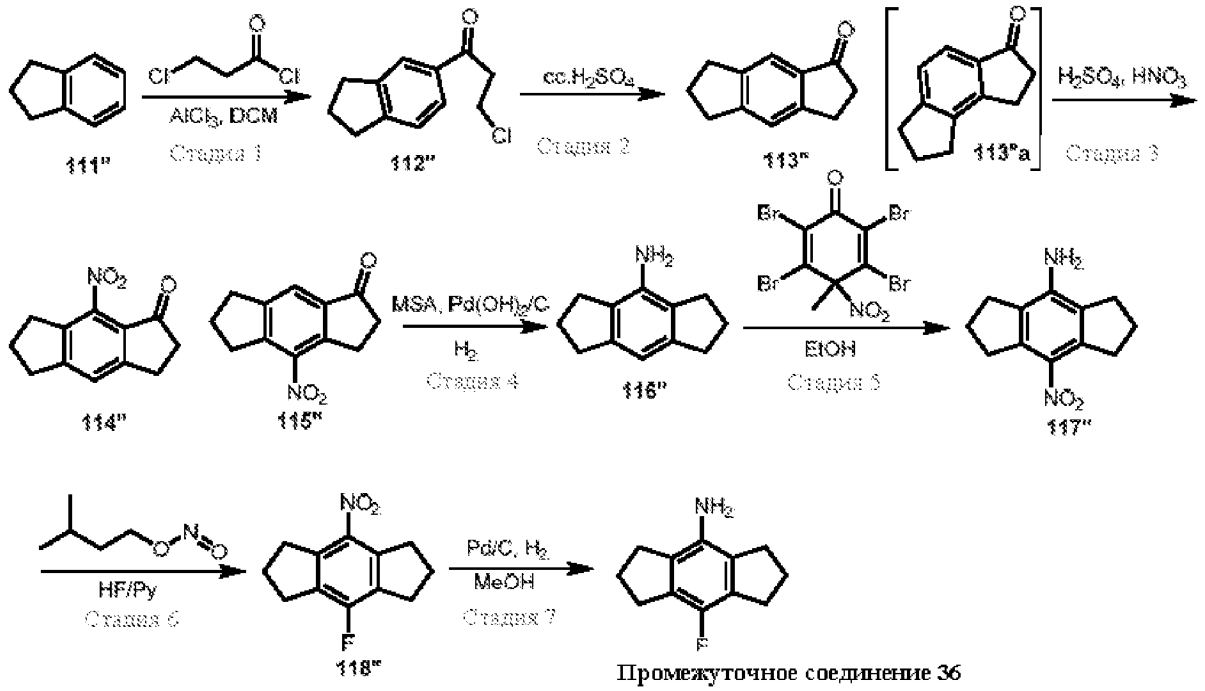
Стадия 4: 4-амино-5-циклопропил-2-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)бензонитрил

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-амино-3-бром-5-циклопропил-2-фторбензонитрила (6,972 г, 27,33 ммоль) в диоксане (120 мл) и воде (20 мл). В раствор добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (6,9 г, 41,00 ммоль), Cs_2CO_3 (13,4 г, 41,00 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,4 г, 0,55 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 4,73 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 217,1 (M+1).

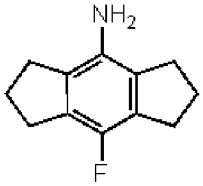
Стадия 5: 4-амино-5-циклопропил-2-фтор-3-изопропилбензонитрил

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-амино-5-циклопропил-2-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)бензонитрила (4,73 г, 21,97 ммоль), MeOH (100 мл). В раствор добавляли AcOH (0,5 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес. %, 500 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 40°C в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 4,71 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 219,1 (M+1).

Схема 23



Промежуточное соединение 36



8-Фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

Стадия 1: 3-хлор-1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропан-1-он

В 3-л круглодонную колбу помещали раствор $AlCl_3$ (111 г, 834 ммоль) в DCM (1200 мл). За этим следовало добавление по каплям раствора 2,3-дигидро-1H-индена (90 г, 762 ммоль) и 3-хлорпропаноилхлорида (96,3 г, 759 ммоль) в DCM (300 мл) с перемешиванием при -10°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Затем реакционную смесь добавляли по каплям в холодную HCl (3 н., 1200 мл) в течение 45 мин. при -10°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×600 мл DCM, и органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 160,5 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 2: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-он

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 3-хлор-1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропан-1-она (160,5 г, 759 ммоль) в конц. H_2SO_4 (900 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 55°C и затем гасили путем осторожного добавления реакционной смеси в 4500 мл воды/льда. Твердые вещества собирали путем фильтрации и высушивали над инфракрасной лампой в течение 24 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:100). Это обеспечивало получение 10 г (7,6%) 1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-она

(соединение **113"a**) и 112,2 г (85%) указанного в заголовке соединения (соединение **113"**) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,13-2,79 (m, 8H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 2H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,19-2,98 (m, 4H), 2,93-2,80 (m, 3H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2H).

Стадия 3: 4-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(5H)-он (114) (основной) и 8-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(5H)-он (115) (минорный)

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (80 г, 464,5 ммоль) в H_2SO_4 (500 мл). Затем HNO_3 (58,5 г, 929 ммоль) добавляли по каплям в течение 1 ч. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь медленно добавляли в смесь воды/льда (1000 мл) и DCM (500 мл) с охлаждением на ледяной бане. Органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 90 г (90%) смеси 4-нитро-2,3,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она и 8-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(5H)-она в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор смеси 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она и 8-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(5H)-она (21,7 г, 100 ммоль) в MeOH (300 мл). В раствор добавляли MSA (11,5 г, 120 ммоль). Затем добавляли $Pd(OH)_2$/C (20 вес. %, 5,5 г). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм). Твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью метанола. Фильтрат и промывку метанола разбавляли с помощью воды (500 мл), и pH регулировали до 10,6 с помощью 2 н. NaOH. Полученную взвесь фильтровали и неочищенные твердые вещества перекристаллизовывали из метанол/вода (9:1) при нагревании. Это обеспечивало получение 13,7 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 5: 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

В 500-мл круглодонную колбу помещали 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин (8 г, 46,2 ммоль), EtOH (200 мл) и 2,3,5,6-тетрабром-4-метил-4-нитроциклогекса-2,5-диенон (21,6 г, 46,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:30). Это обеспечивало получение 5 г (50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 219,1 (M+1).

Стадия 6: 4-фтор-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен

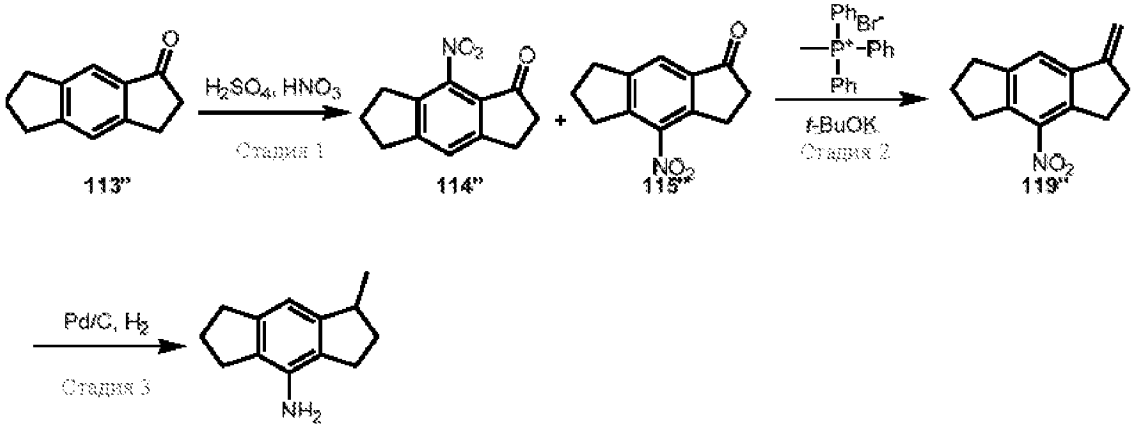
В 100-мл круглодонную колбу помещали 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин (5 г, 22,9 ммоль) и HF/Py (70 вес. %, 20 мл). За этим следовало добавление по каплям 3-метилбутилнитрита (3 г, 25,6 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 50 мл воды.

Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 4 г (неочищенное вещество, 79%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

Стадия 7: 8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

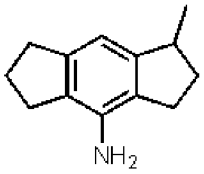
В 100-мл круглодонную колбу помещали 4-фтор-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (4 г, 18,1 ммоль) в MeOH (50 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес. %, 0,5 г). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 2 г (46%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 192,1 (M+1).

Схема 24



Промежуточное соединение 37

Промежуточное соединение 37



1-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

Стадия 1: 4-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(5H)-он

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (40 г, 232 ммоль) в H_2SO_4 (250 мл). Затем HNO_3 (29 г, 464 ммоль) добавляли по каплям в течение 1 ч. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь медленно добавляли в смесь воды/льда (500 мл) и DCM (250 мл) с охлаждением на ледяной бане. Органический слой собирали, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем с градиентом этилацетата и петролейного эфира (от 1:50 до 1:1). Это обеспечивало получение второстепенного продукта, 5 г (10%) указанного в заголовке соединения, и основного продукта, 30 г (60%) 8-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-

1(5H)-она, оба в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 1-метилен-4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор метилтрифенилфосфонийбромида (16,4 г, 46,04 ммоль) и t-BuOK (5,2 г, 46,0 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Затем раствор 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (5 г, 23,0 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям в реакционную смесь при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это обеспечивало получение 2,6 г (52%) указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества.

Стадия 3: 1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-метилиден-4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (2,6 г, 12,1 ммоль) в MeOH (20 мл), добавляли Pd/C (10 вес. %, 300 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Затем вводили H_2 (газ.) с помощью баллона. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Катализатор Pd/C отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Это обеспечивало получение 2 г указанного в заголовке соединения в виде красного масла.

Таблица 8. Промежуточное соединение **38** в следующей таблице получали из соединения **114''** с применением процедуры, аналогичной показанной на **схеме 24** выше для превращения соединения **115''** в промежуточное соединение **37**.

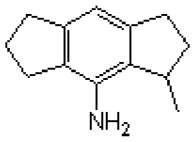
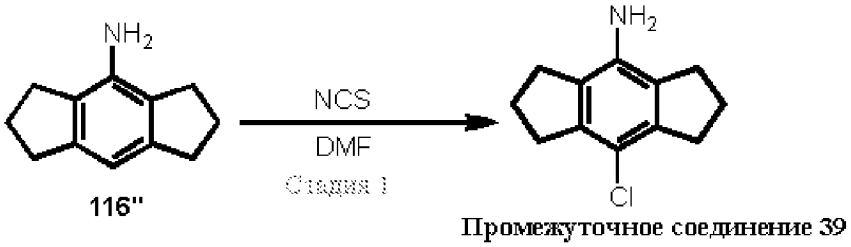
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 38		3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин	188,1

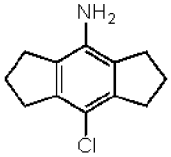
Схема 25



116''

Промежуточное соединение 39

Промежуточное соединение 39



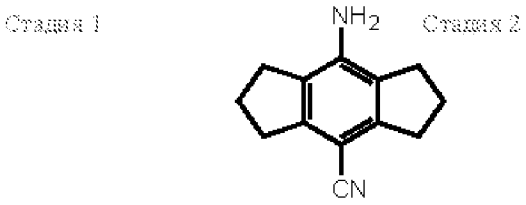
8-Хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

Стадия 1: 8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

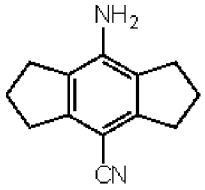
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина (1,73 г, 9,99 ммоль) в DMF (10 мл). В раствор добавляли NCS (1,47 г, 11,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и затем разбавляли с помощью 30 мл DCM. Полученную смесь промывали с помощью 3×10 мл воды, и органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 1,88 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 208,1/210,1 (M+1).

Схема 26

Intermediate 40



Промежуточное соединение 40



8-Амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-карбонитрил

Стадия 1: 8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

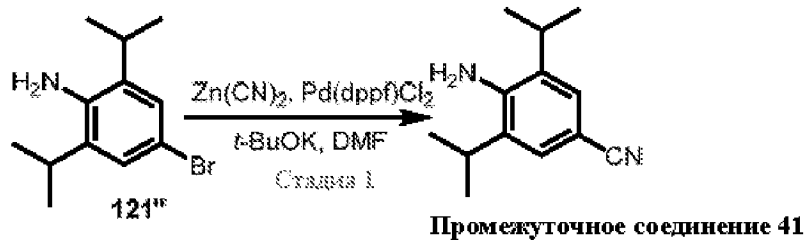
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина (2,6 г, 15,0 ммоль) в DMF (30 мл). В раствор добавляли NBS (2,9 г, 16,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 80 мл этилацетата. Полученную смесь промывали с помощью 3×20 мл воды и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 3,0 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 252,0, 254,0 (M+1).

Стадия 2: 8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-карбонитрил

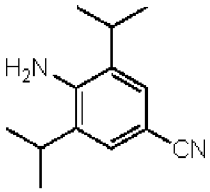
В 50-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина (725 мг, 2,88 ммоль) в DMF (10 мл). В раствор добавляли t-BuOK (330 мг, 2,90 ммоль), CuCN (386 мг, 4,32 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (424 мг, 0,58 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 120°C и затем разбавляли с помощью 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата. Органические слои

объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:60 до 1:40). Это обеспечивало получение 192 мг (34%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 199,1 (M+1).

Схема 27



Промежуточное соединение 41

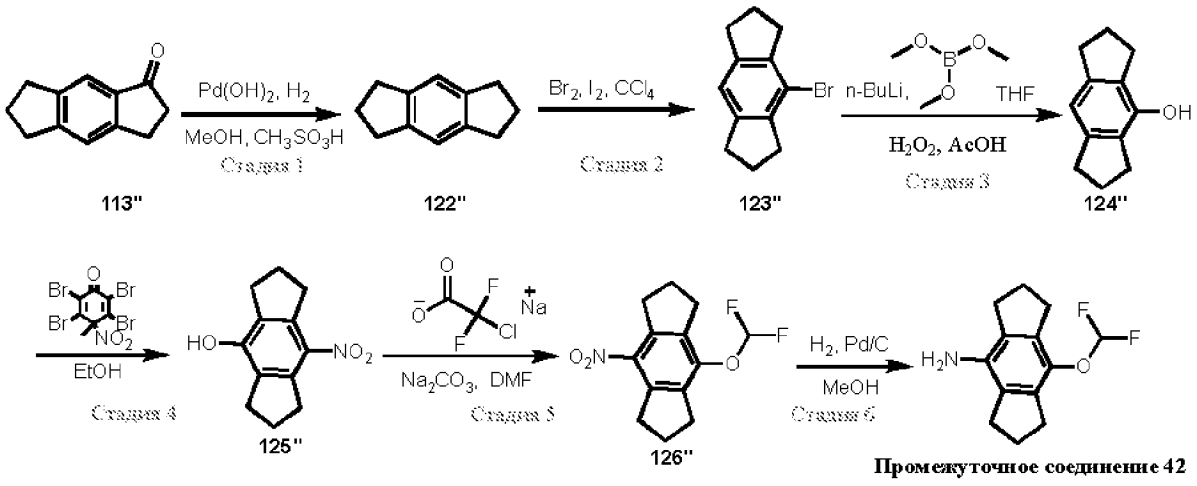


4-Амино-3,5-диизопропилбензонитрил

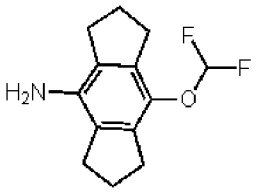
Стадия 1: 4-амино-3,5-диизопропилбензонитрил

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-бром-2,6-диизопропилбензоламина (5,1 г, 19,9 ммоль) в DMF (30 мл). В раствор добавляли $Zn(CN)_2$ (2,80 г, 23,9 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (732 мг, 1,00 ммоль) и t-BuOK (3,36 г, 29,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 120°C и затем разбавляли с помощью 30 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл этилацетата, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 3,2 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 203,1 (M+1).

Схема 28



Промежуточное соединение 42



8-(Дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

Стадия 1: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (37,2 г, 216 ммоль) и MSA (42 г, 437,5 ммоль) в MeOH (300 мл). Затем добавляли $Pd(OH)_2/C$ (20 вес. %, 8 г). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:150 до 1:100). Это обеспечивало получение 27,1 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 4-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (15 г, 94,8 ммоль) в CCl_4 (200 мл). Затем добавляли I_2 (1,2 г, 4,72 ммоль). За этим следовало добавление по каплям раствора Br_2 (16 г, 100 ммоль) в CCl_4 (50 мл) с перемешиванием при 0°C в 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 150 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл DCM, и объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем с градиентом этилацетат/гексан (от 1:500 до 1:100). Это обеспечивало получение 19 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,02 (s, 1H), 2,95-2,75 (m, 8H), 2,03-2,01 (m, 4H)

Стадия 3: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ол

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (5 г, 21,08 ммоль) в THF (150 мл). За этим следовало добавление n-BuLi (2,5 М в гексане, 10 мл) по каплям с перемешиванием при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C. Затем к вышеуказанному добавляли по каплям триметилборат (2,6 г, 25,30 ммоль) с перемешиванием при -78°C. Реакционную смесь медленно нагревали до к. т. и затем перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем в смесь добавляли по каплям AcOH (2,0 мл, 33,20 ммоль) и H_2O_2 (1,0 мл, 28,88 ммоль) с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 200 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали

над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:7 до 1:5). Это обеспечивало получение 1,9 г (52%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 175,1 (M+1).

Стадия 4: 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ол

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ола (1,9 г, 10,9 ммоль) в EtOH (100 мл). В раствор добавляли 2,3,5,6-тетрабром-4-метил-4-нитроциклогекса-2,5-диенон (6,1 г, 13,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 1,1 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 218,1 (M-1).

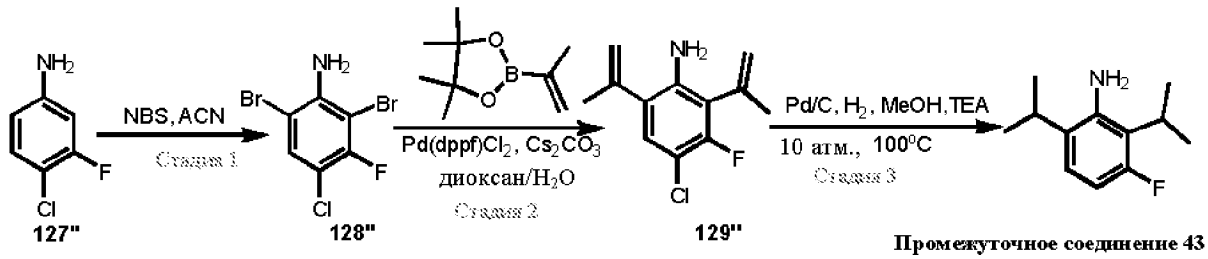
Стадия 5: 4-(дифторметокси)-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ола (1,1 г, 5,0 ммоль) в DMF (20 мл) и воде (2 мл). В раствор добавляли K_2CO_3 (1,4 г, 10,0 ммоль) и натрий-2-хлор-2,2-дифторацетат (1,5 г, 10,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 120°C и затем разбавляли с помощью 20 мл воды. Значение pH раствора регулировали до 7 с помощью водн. раствора HCl (1 н.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:3). Это обеспечивало получение 0,55 г (41%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 270,1 (M+1).

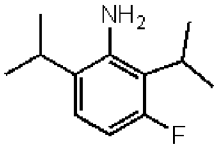
Стадия 6: 8-(дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-(дифторметокси)-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (550 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (10 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес. %, 100 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 460 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 240,1 (M+1).

Схема 29



Промежуточное соединение 43



3-Фтор-2,6-диизопропилбензоламин

Стадия 1: 2,6-дибром-4-хлор-3-фторанилин

В 500-мл круглодонную колбу помещали 4-хлор-3-фторанилин (5,08 г, 34,9 ммоль), ACN (200 мл) и NBS (18,69 г, 105,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:200 до 1:100). Это обеспечивало получение 9,7 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 303,8/305,8/301,8 (M+1).

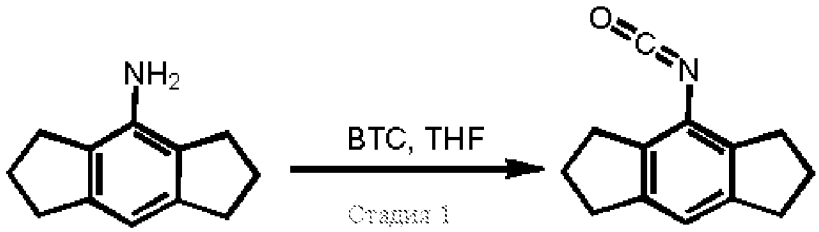
Стадия 2: 4-хлор-3-фтор-2,6-бис(проп-1-ен-2-ил)анилин

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2,6-дибром-4-хлор-3-фторанилина (9,03 г, 29,8 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и воде (20 мл). В раствор добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (15,12 г, 89,98 ммоль), Cs_2CO_3 (29,34 г, 90,1 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (2,20 г, 3,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 90°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 4,3 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 226,1, 228,1 (M+1).

Стадия 3: 3-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)анилин

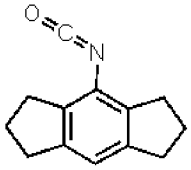
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-хлор-3-фтор-2,6-бис(проп-1-ен-2-ил)анилина (1 г, 4,4 ммоль) в MeOH (15 мл). Затем добавляли Pd/C(10 вес. %, 100 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 700 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 196,1 (M+1).

Схема 30



130" **Промежуточное соединение 44**

Промежуточное соединение 44

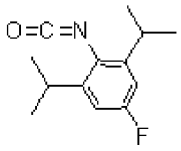
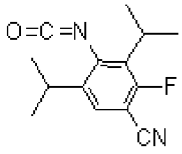
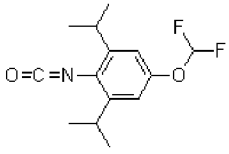
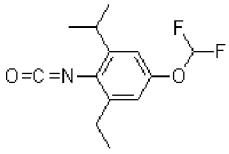


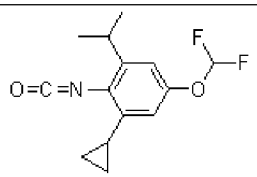
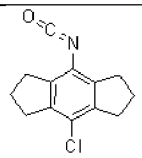
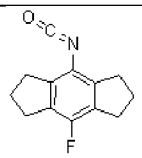
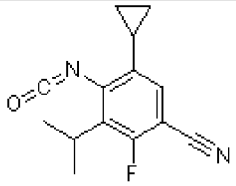
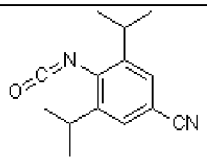
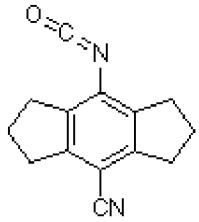
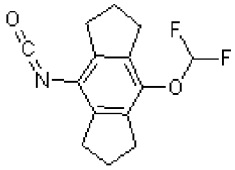
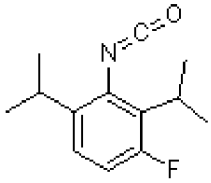
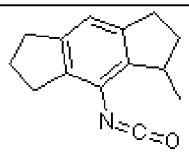
4-Изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен

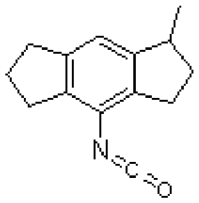
Стадия 1: 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин (64 мг, 0,4 ммоль), THF (5 мл) и BTC (37 мг, 0,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 65°C и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 75 мг (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Таблица 9. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедуры, аналогичной показанной на **схеме 30** выше для превращения соединения **130"** в промежуточное соединение **44**.

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC
Промежуточное соединение 45		5-Фтор-2-изоцианато-1,3-диизопропилбензол
Промежуточное соединение 46		2-Фтор-4-изоцианато-3,5-диизопропилбензонитрил
Промежуточное соединение 47		5-(Дифторметокси)-2-изоцианато-1,3-диизопропилбензол
Промежуточное соединение 48		5-(Дифторметокси)-1-этил-2-изоцианато-3-изопропилбензол

Промежуточное соединение 49		1-Циклопропил-5-(дифторметокси)-2-изоцианато-3-изопропилбензол
Промежуточное соединение 50		4-Хлор-8-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен
Промежуточное соединение 51		4-Фтор-8-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен
Промежуточное соединение 52		5-Циклопропил-2-фтор-4-изоцианато-3-изопропилбензонитрил
Промежуточное соединение 53		4-Изоцианато-3,5-диизопропилбензонитрил
Промежуточное соединение 54		1,2,3,5,6,7-Гексагидро-8-изоцианато-s-индацен-4-карбонитрил
Промежуточное соединение 55		4-(Дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-изоцианато-s-индацен
Промежуточное соединение 56		1-Фтор-3-изоцианато-2,4-диизопропилбензол
Промежуточное соединение 57		1,2,3,5,6,7-Гексагидро-8-изоцианато-1-метил-s-индацен

Промежуточное соединение 58		1,2,3,5,6,7-Гексагидро-4-изоцианато-1-метил-s-индацен

На следующих схемах проиллюстрированы дополнительные общие способы синтеза соединений формулы AA.

Схема 31

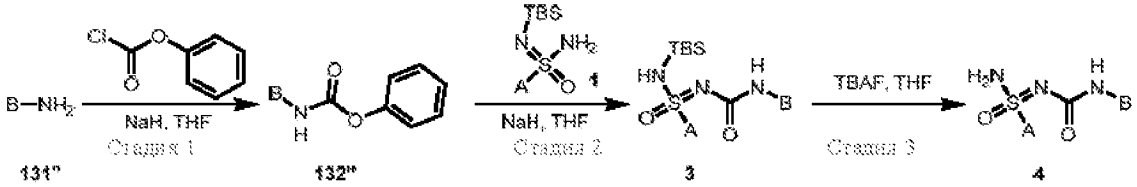


Схема 32

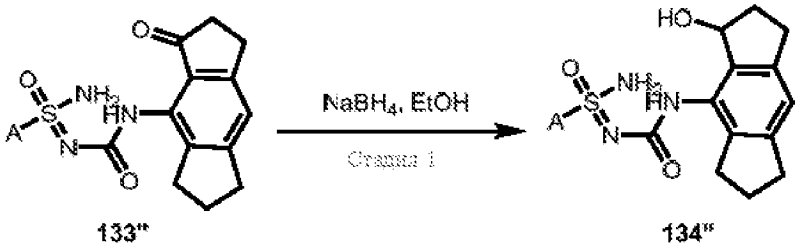


Схема 33A

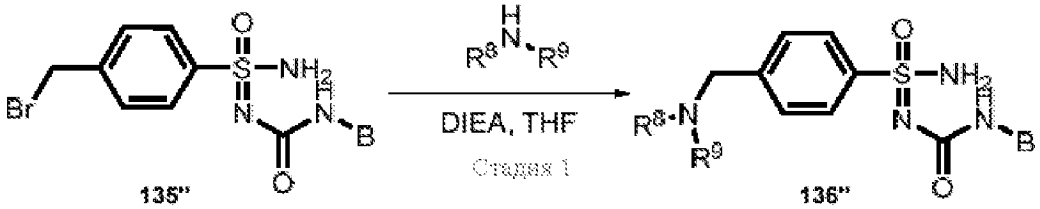


Схема 33B

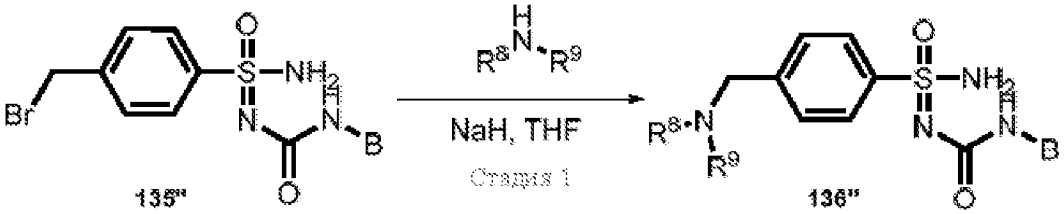


Схема 34

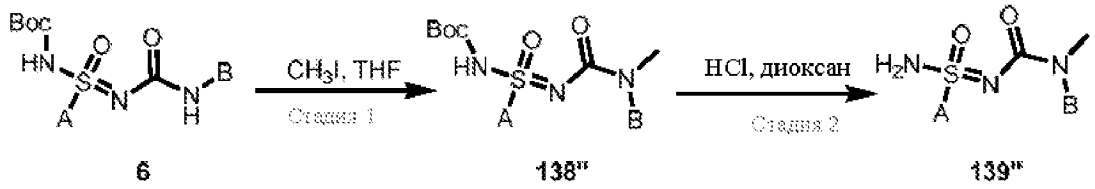


Схема 35

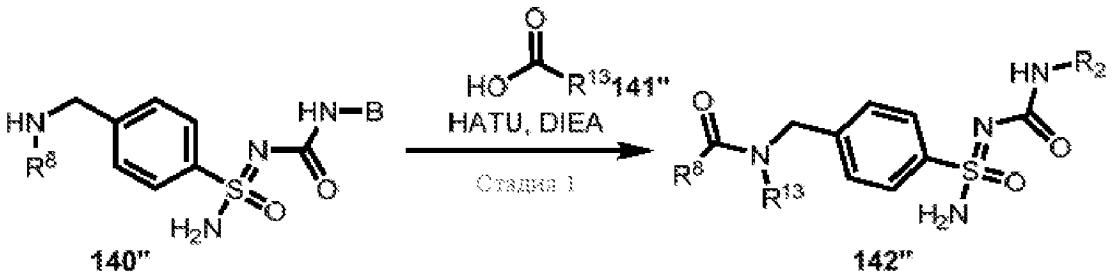


Схема 35A

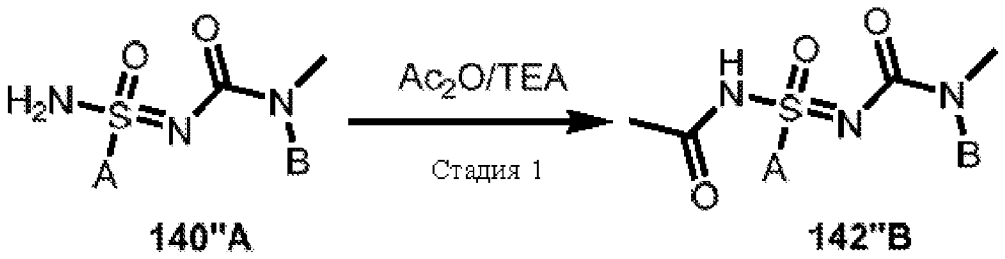
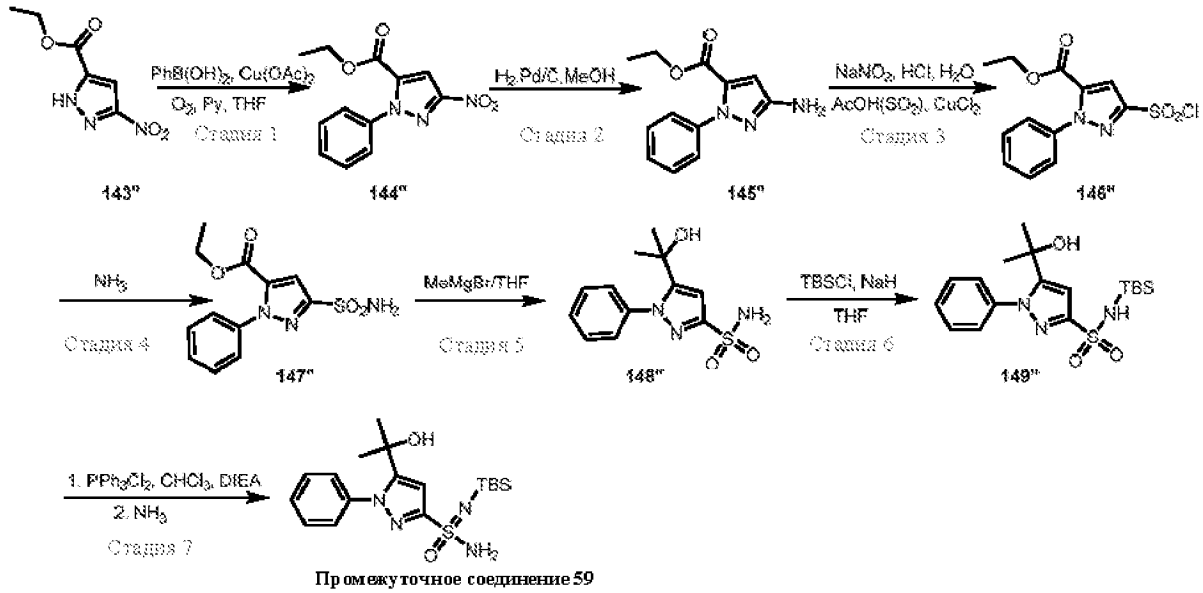
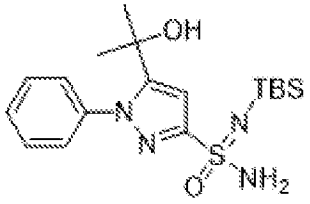


Схема для получения сульфонимидамидных промежуточных соединений На схемах ниже проиллюстрировано получение сульфонимидамидных промежуточных соединений **59-88** и **112-113**.

Схема 36



Промежуточное соединение 59



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1: этил-3-нитро-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в

инертной атмосфере азота, помещали этил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилат (5,0 г, 27,0 ммоль), THF (150 мл), фенилбороновую кислоту (6,6 г, 54,1 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (7,38 г, 40,6 ммоль) и пиридин (8,54 г, 108 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 3,1 г (44%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 262 (M+1).

Стадия 2: этил-3-амино-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат

В 100-мл круглодонную колбу помещали этил-3-нитро-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат (3,92 г, 15,0 ммоль), MeOH (50 мл) и Pd/C (влажный, 10 вес. %, 400 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,8 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 232 (M+1).

Стадия 3: этил-3-(хлорсульфонил)-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат

В 100-мл круглодонную колбу помещали этил-3-амино-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат (1,8 г, 7,78 ммоль), HCl (конц. 6,0 моль/л, 15 мл). За этим следовало добавление по каплям раствора $NaNO_2$ (646 мг, 9,36 ммоль) в воде (2,0 мл) с перемешиванием при -10°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -10°C. Вышеуказанную смесь добавляли в насыщенный раствор SO_2 в AcOH (20 мл) по каплям с перемешиванием при 0°C. Затем к вышеуказанному добавляли $CuCl_2$ (1,05 г, 7,81 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,2 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4: этил-1-фенил-3-сульфамоил-1H-пиразол-5-карбоксилат

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор этил-3-(хлорсульфонил)-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилата (2,2 г, 6,99 ммоль) в DCM (10 мл). Затем в вышеуказанное вводили газообразный NH_3, барботируемый при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 1,07 г (52%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 296 (M+1).

Стадия 5: 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонамид

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор этил-1-фенил-3-сульфамоил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,65 г, 5,59 ммоль) в THF (30 мл). За этим

следовало добавление по каплям MeMgBr/THF (3,0 M, 18,6 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 30 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (2:1). Это обеспечивало получение 1,35 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 282 (M+1).

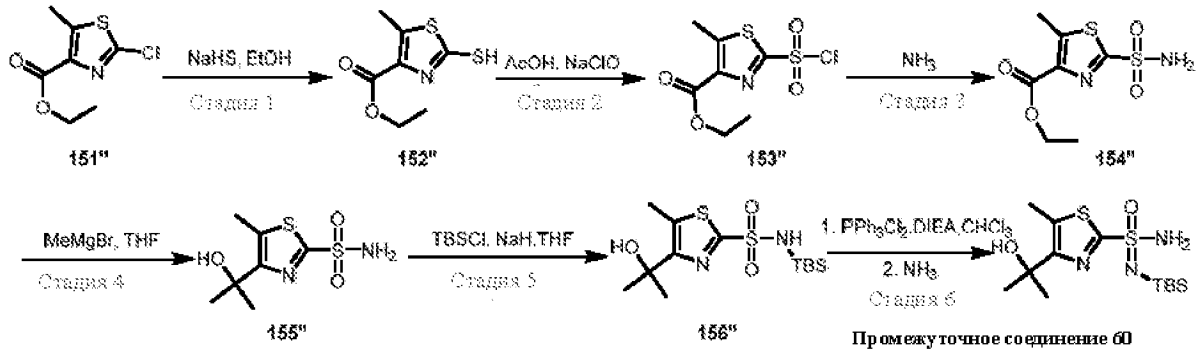
Стадия 6: N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонамид

В 100-мл круглодонную колбу помещали 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонамид (500 мг, 1,78 ммоль), THF (10 мл). За этим следовало добавление порциями гидрида натрия (60 вес. % масляной дисперсии, 86 мг, 3,58 ммоль) при 0°C. Затем к вышеуказанному добавляли TBSCl (538 мг, 3,57 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это обеспечивало получение 660 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 396 (M+1).

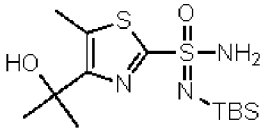
Стадия 7: N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (1,67 г, 5,01 ммоль) в хлороформе (30 мл). За этим следовало добавление DIEA (1,29 г, 9,98 ммоль) по каплям с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т., и реакционную систему охлаждали до 0°C. К полученному добавляли по каплям раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонамида (660 мг, 1,67 ммоль) в хлороформе (3,0 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. В смесь добавляли газообразный NH_3, вводимый посредством барботирования в течение 15 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 530 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 395 (M+1).

Схема 37



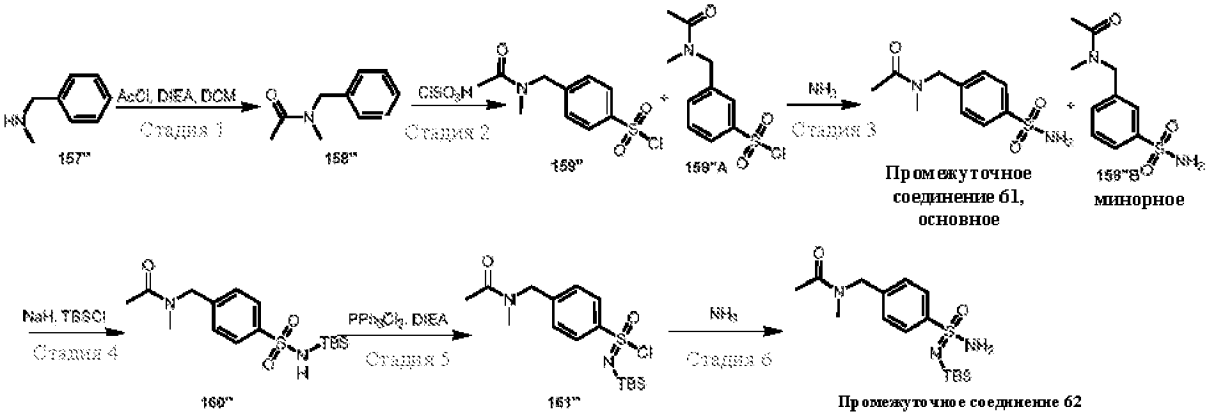
Промежуточное соединение 60



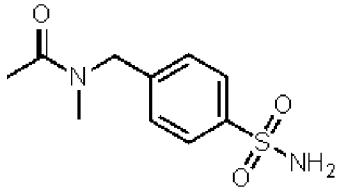
N'-(Трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиазол-2-сульфонимидамид

На **стадиях 1-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **16** в промежуточное соединение **2**, показанные на схеме 7B, с получением промежуточного соединения **60** из соединения **151"**. MS-ESI: 350 (M+1).

Схема 38

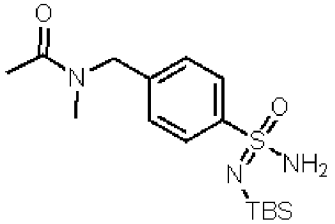


Промежуточное соединение 61



N-Метил-N-(4-сульфамоилбензил)ацетамид

Промежуточное соединение 62



N-(4-(N'-(Трет-бутилдиметилсилил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид

Стадия 1: N-бензил-N-метилацетамид

В 1,0-л круглодонную колбу добавляли бензил(метил)амин (10 г, 82,5 ммоль) и DCM (500 мл) при 0°C. В данный перемешиваемый раствор добавляли порциями DIEA (21,3 г, 165 ммоль) и ацетилхлорид (9,72 г, 124 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (13 г, 96,5%) в виде желтого масла. MS-ESI: 164 (M+1).

Стадия 2: 4-((N-метилацетамидо)метил)бензолсульфонилхлорид

В 250-мл круглодонную колбу добавляли N-бензил-N-метилацетамид (3,0 г, 18,4 ммоль) и DCM (6,0 мл) при 0°C. В данный перемешиваемый раствор добавляли одной порцией $ClSO_2OH$ (6,0 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда (150 мл) при 0°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт указанного в заголовке соединения (2,2 г, 45,7%)) применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3: N-метил-N-(4-сульфамоилбензил)ацетамид

В 250-мл круглодонную колбу добавляли 4-[(N-метилацетамидо)метил]бензол-1-сульфонилхлорид (2,2 г, 8,41 ммоль) и DCM (3,0 мл) при 0°C. В данный перемешиваемый раствор добавляли по каплям NH_3 (газ.) в DCM (40 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением второстепенного соединения 159B (122 мг, 6,1%) и указанного в заголовке соединения (1,9 г, 93,3%), оба в виде белых твердых веществ. MS-ESI: 243 (M+1).

На **стадиях 4-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на **схеме 36**, с получением промежуточного соединения **62** из промежуточного соединения **61**. MS-ESI: 356 (M+1).

Таблица 10. Промежуточное соединение 62B в следующей таблице получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения **157''** в промежуточное соединение **62**, показанных на **схеме 38**, из соединения 159"B, которое отделяли из стадии 3 на схеме 38. Промежуточное соединение 63 получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения 157" в промежуточное соединение 62, показанных на схеме 38, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$

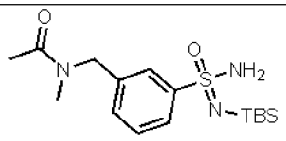
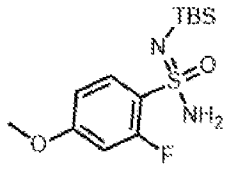
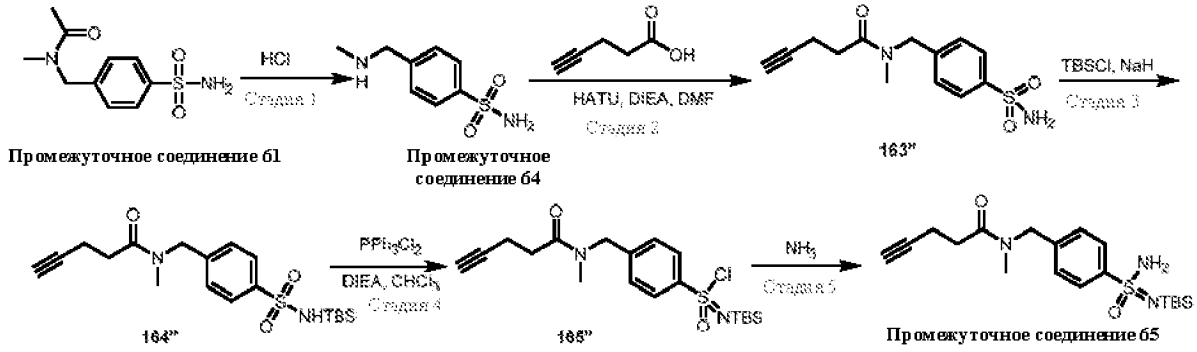
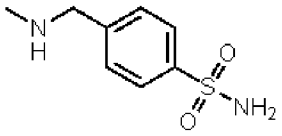
Промежуточный продукт 62B		N-(3-(N'-(Трет-бутилдиметилсилил)сульфамимидоил)бензил)-N-метилацетамид	356
Промежуточное соединение 63		N'-(Трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-метоксибензолсульфонимидамид	319

Схема 39

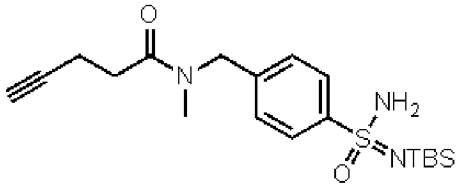


Промежуточное соединение 64



4-((Метиламино)метил)бензолсульфонамид

Промежуточное соединение 65



N-(4-(N'-(Трет-бутилдиметилсилил)сульфамимидоил)бензил)-N-метилпент-4-инамид

Стадия 1: 4-((метиламино)метил)бензолсульфонамид

В 500-мл герметизированную пробирку помещали N-метил-N-[(4-сульфамоилфенил)метил]ацетамид (5,0 г), хлороводород (200 мл, 12 М). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 100°С в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 5,0 г указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого неочищенного твердого вещества. MS-ESI: 201 (M+1).

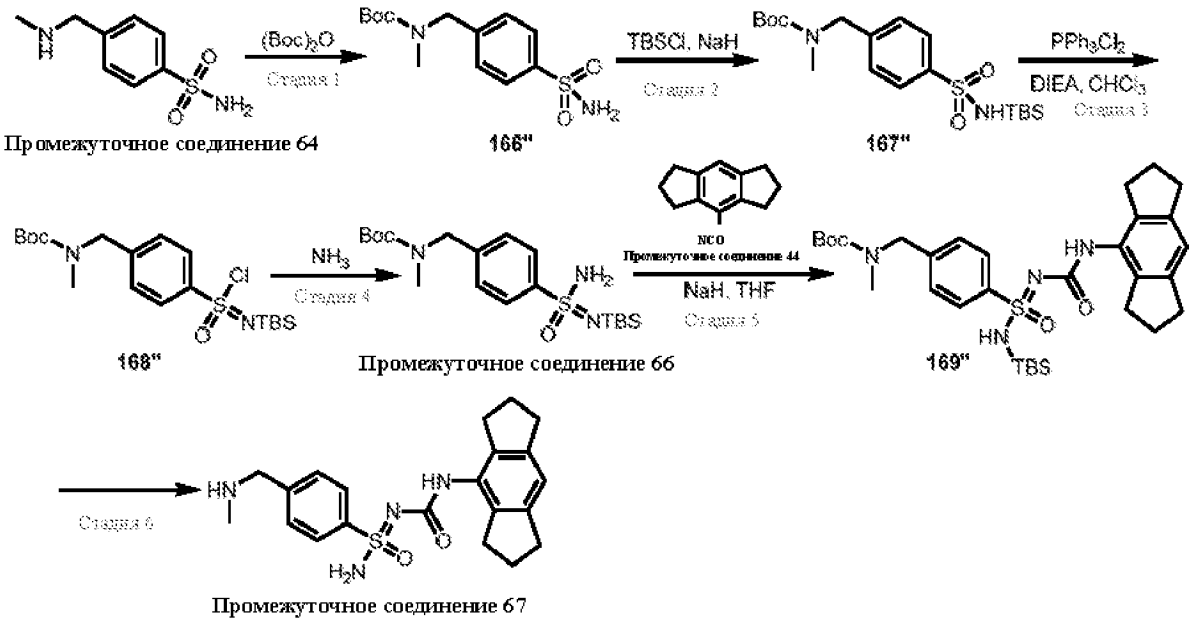
Стадия 2: N-метил-N-(4-сульфамоилбензил)пент-4-инамид

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-

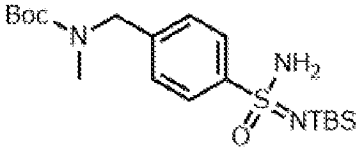
((метиламино)метил)бензолсульфонамид (4,0 г, 20 ммоль) в DMF (40 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли HATU (6,33 г,16,7 ммоль), DIEA (5,16 г, 40 ммоль) и пент-4-иновую кислоту (2,16 г, 22 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 40 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 2,97 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 281 (M+1).

На **стадиях 3-5** применяли аналогичные процедуры для превращения промежуточного соединения **61** в промежуточное соединение **62**, показанные на схеме 38, с получением промежуточного соединения **65** из соединения **163''**. MS-ESI: 394 (M+1).

Схема 40A

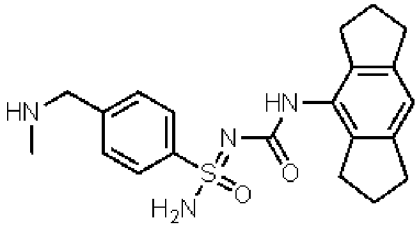


Промежуточное соединение 66



Трет-бутил-4-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамимидоил)бензил(метил)карбамат

Промежуточное соединение 67



N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимидамид

Стадия 1: *трет*-бутилметил(4-сульфамоилбензил)карбамат

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-[(метиламино)метил]бензол-1-сульфонамид (5,0 г, 25 ммоль) в DCM (100 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (6,0 г, 27,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 5,0 г (66,7%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 301 (M+1).

На **стадиях 2-4** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения **66** из соединения **166''**. MS-ESI: 414 (M+1).

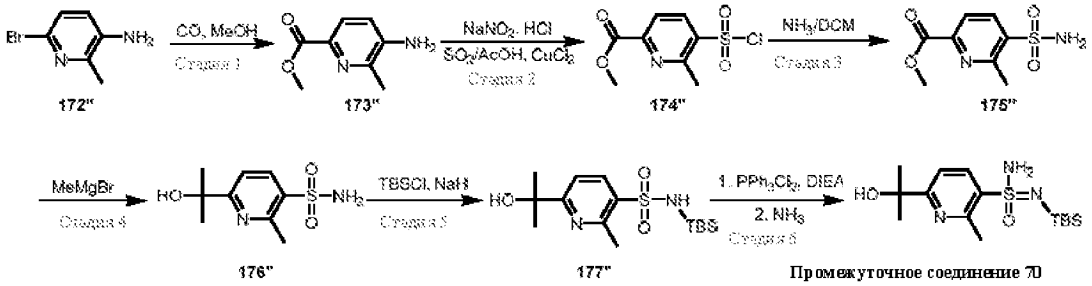
Стадия 5: *трет*-бутил(4-(N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-сульфамидимидоил)бензил)(метил)карбамат

В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-(4-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамидимидоил)бензил)(метил)карбамат (500 мг, 1,21 ммоль) в THF (15 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (343 мг, 1,81 ммоль) и NaH (60 вес. % масляной дисперсии, 96,8 мг, 2,42 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (10 мл). Это обеспечивало получение 500 мг (67,5%) указанного в заголовке соединения в виде белого неочищенного твердого вещества. MS-ESI: 613 (M+1).

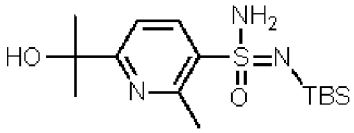
Стадия 6: N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимидамид

В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[(4-[[(трет-бутилдиметилсилил)амино]([[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]имино])оксо-λ^6-сульфанил]фенил)метил]-N-метилкарбамат (90 мг) и HCl в диоксане (4 M, 5,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19*250 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% TFA) и B: ACN (от 20% до 50% градиента B в течение 17 мин.); детектор УФ 220/254 нм. Это обеспечивало получение 30 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 399 (M+1).

Схема 42



Промежуточное соединение 70



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-сульфонимидамид

Стадия 1: метил-5-амино-6-метилпиколинат

В 50-мл герметизированную пробирку помещали метил-6-бром-2-метилпиридин-3-амин (500 мг, 2,67 ммоль) в MeOH (15 мл) и $Pd(OAc)_2$ (120 мг, 0,53 ммоль), dppf (444 мг, 0,80 ммоль), TEA (809 мг, 8,01 ммоль). Герметизированную пробирку вакуумировали и продували три раза с помощью CO. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при 100°C при 10 атм. CO. Затем раствор концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 351 мг (79,2%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 167 (M+1).

На **стадиях 2-4** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **27** в промежуточное соединение **30**, показанные на **схеме 9**, с получением соединения **176"** из соединения **173"**. MS-ESI: 231 (M+1).

На **стадиях 5-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148"** в промежуточное соединение **59**, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения **70** из соединения **176"**. MS-ESI: 344 (M+1).

Таблица 11. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения **172"** в промежуточное соединение **70**, показанных на схеме 42, из подходящих исходных материалов.

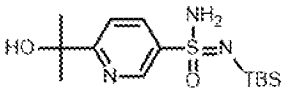
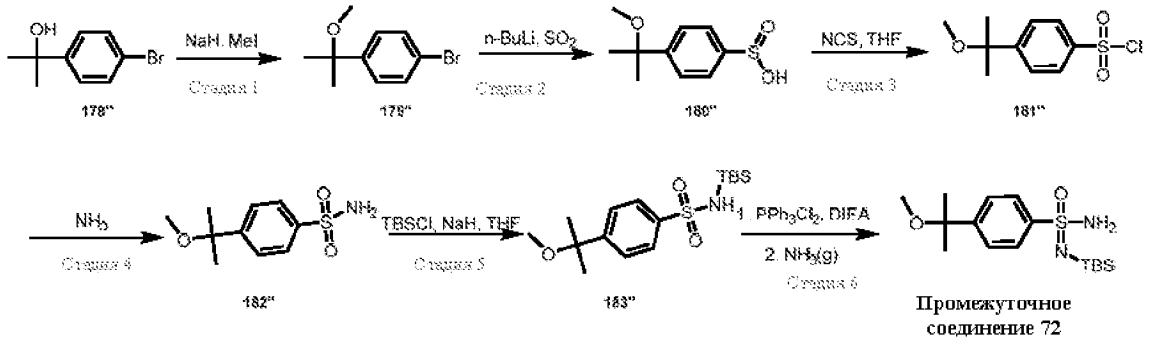
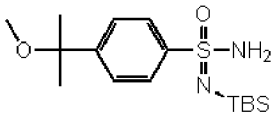
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 71		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	330

Схема 43



Промежуточное соединение 72



N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид

Стадия 1: 1-бром-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 2-(4-бромфенил)пропан-2-ола (10 г, 46,5 ммоль) в THF (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли NaH (60 вес. % масляной дисперсии, 5,19 г, 93 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. В данный перемешиваемый раствор добавляли по каплям MeI (6,60 г, 46,5 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 15 ч. при к. т. Полученный раствор гасили с помощью 40 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (15/85). Это обеспечивало получение 8,5 г (50,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфиновая кислота

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 1-бром-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензола (5,0 г, 21,8 ммоль) в THF (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли по каплям n-BuLi (13 мл, 32,7 ммоль, 2,5 M) с перемешиванием при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C. SO_2 (газ.) вводили в перемешиваемый раствор при -78°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 60 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 6,0 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 213 (M-1).

Стадия 3: 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонилхлорид

В 50-мл круглодонную колбу помещали 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол-1-сульфиновую кислоту (4,9 г, 22,9 ммоль) в THF (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли NCS (4,58 г, 34,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в смеси в течение

дополнительных 60 мин. при к. т. NH_3 (газ.) вводили в реакционный раствор. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 120 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1/4). Это обеспечивало получение 4,3 г (82%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонамид

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (4,3 г, 17,3 ммоль) в DCM (50 мл). NH_3 (газ.) вводили в реакционный раствор при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 180 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1/3). Это обеспечивало получение 3,9 г (98,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 230 (M+1).

Стадия 5: N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонамид

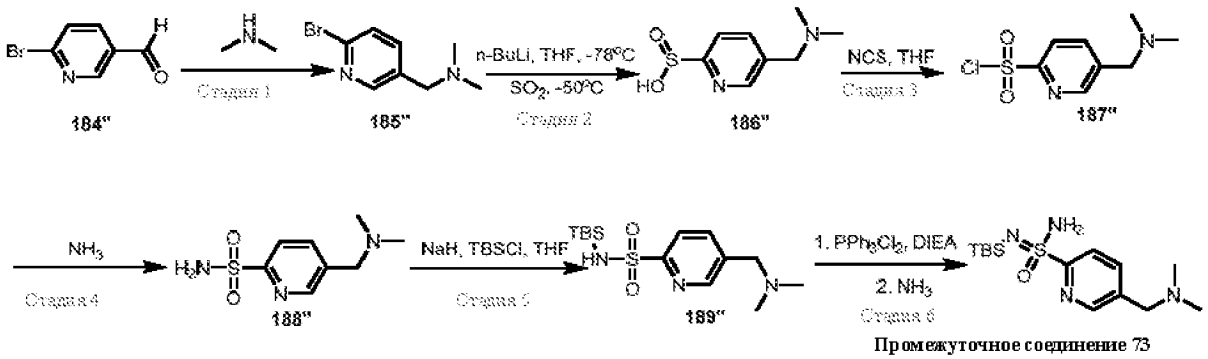
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол-1-сульфонамида (4,0 г, 17,5 ммоль) в THF (40 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли NaH (1,4 г, 34,9 ммоль, 60 вес. % масляной дисперсии) и TBSCl (3,16 г, 21 ммоль) при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе при перемешивании в течение 15 ч. при к. т. Полученный раствор гасили с помощью 40 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (30/70). Это обеспечивало получение 2,3 г (38,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 344 (M+1).

Стадия 6: N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид

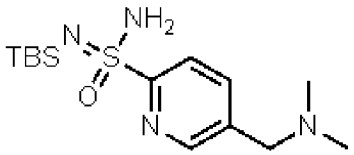
В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (12,4 г, 37,3 ммоль) в хлороформе (150 мл). За этим следовало добавление DIEA (9,63 г, 74,5 ммоль) по каплям с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т., и реакционную систему охлаждали до 0°C. К полученному добавляли по каплям раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол-1-сульфонамида (3,2 г, 9,31 ммоль) в хлороформе (30 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. В смесь вводили газообразный NH_3 посредством барботирования в течение 15 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (36/64).

Это обеспечивало получение 1,4 г (36,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 343 (M+1).

Схема 44



Промежуточное соединение 73



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-сульфонимидамид

Стадия 1: (6-бромпиридин-3-ил)-N, N-диметилметанамин

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживал и в инертной атмосфере азота, помещали $Ti(OEt)_4$ (12,3 г, 53,8 ммоль) и диметиламин (4,8 5 г, 108 ммоль) в MeOH (50 мл) при к. т. К перемешиваемому раствору добавляли по капл ям 6-бромпиридин-3-карбальдегид (5,0 г, 26,9 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0°C. Затем реакц ионный раствор перемешивали при к. т. в течение 3 ч. $NaBH_4$ (1,02 г, 26,9 ммоль) добавля ли в смесь и полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную см есь гасили путем добавления воды/льда (30 мл) при 0°C. Полученную смесь концентриров али при пониженном давлении. Затем полученную смесь экстрагировали с помощью этила цетата (3×50 мл), и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфато м натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагеле м с помощью этилацетат/петролейный эфир (5:1) с получением указанного в заголовке сое динения (3,5 г, 60,5%) в виде желтого масла. MS-ESI: 216/218 (M+1).

На **стадиях 2-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **179"** в промежуточное соединение **72**, показанные на **схеме 43**, с получением промежуточного соединения **73** из соединения **185**. MS-ESI: 329 (M+1).

Таблица 12. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения **184"** в промежуточное соединение **73**, показанных на схеме 44, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$

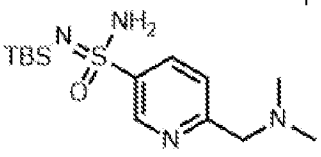
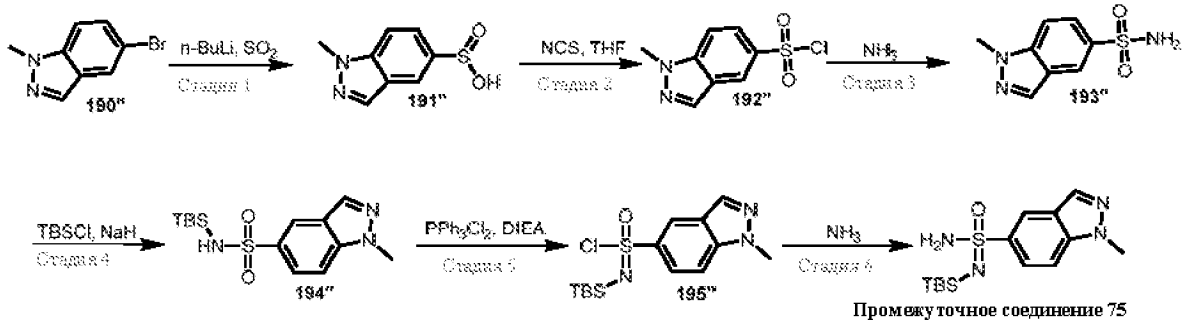
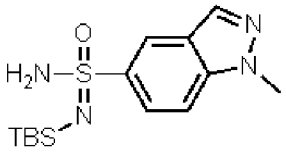
Промежуточное соединение 74		N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-6-((диметиламино)метил)пиридин-3-сульфонимидамид	329

Схема 45



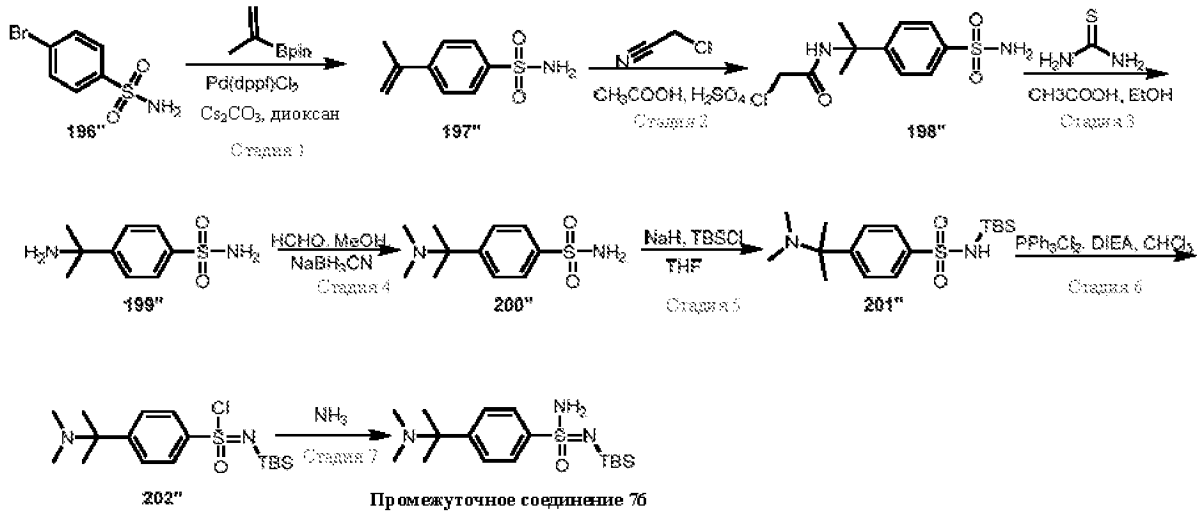
Промежуточное соединение 75



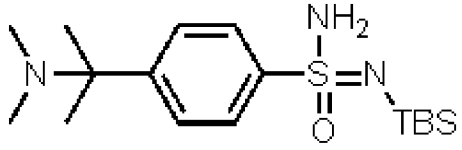
N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-1-метил-1H-индазол-5-сульфонимидамид

На **стадиях 1-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **179''** в промежуточное соединение **72**, показанные на **схеме 43**, с получением промежуточного соединения **75** из соединения **190''**. MS-ESI: 325 (M+1).

Схема 46



Промежуточное соединение 76



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)бензолсульфонимидамид

Стадия 1: 4-(проп-1-ен-2-ил)бензолсульфонамид

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 4-бромбензол-1-сульфонамид (5,0 г, 21,2 ммоль) в диоксане (100 мл) и H_2O (15 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (14,2 г, 84,7 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (4,65 г, 6,35 ммоль) и Cs_2CO_3 (13,8 г, 42,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч. при 100°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (40/60). Это обеспечивало получение 3,6 г (86,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 198 (M+1).

Стадия 2: 2-хлор-N-(2-(4-сульфамоилфенил)пропан-2-ил)ацетамид

В 1,0-л круглодонную колбу помещали 4-(проп-1-ен-2-ил)бензол-1-сульфонамид (5,0 г, 25,4 ммоль) в H_2SO_4 (50 мл) и AcOH (250 мл). В перемешиваемый раствор добавляли 2-хлорацетонитрил (38,3 г, 507 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 15 ч. при к. т. Значение pH раствора регулировали до 7 с помощью Na_2CO_3 (5,0 М). Затем полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×200 мл), и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (2/3). Это обеспечивало получение 4,2 г (57%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 291 (M+1).

Стадия 3: 4-(2-аминопропан-2-ил)бензолсульфонамид

В 250-мл круглодонную колбу помещали 2-хлор-N-[2-(4-сульфамоилфенил)пропан-2-ил]ацетамид (4,2 г, 14,5 ммоль) в CH_3COOH (15 мл) и этаноле (75 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли тиомочевину (1,32 г, 17,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 85°C. Полученную смесь промывали с помощью 100 мл H_2O и экстрагировали с помощью 3×250 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,3 г (54,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 215 (M+1).

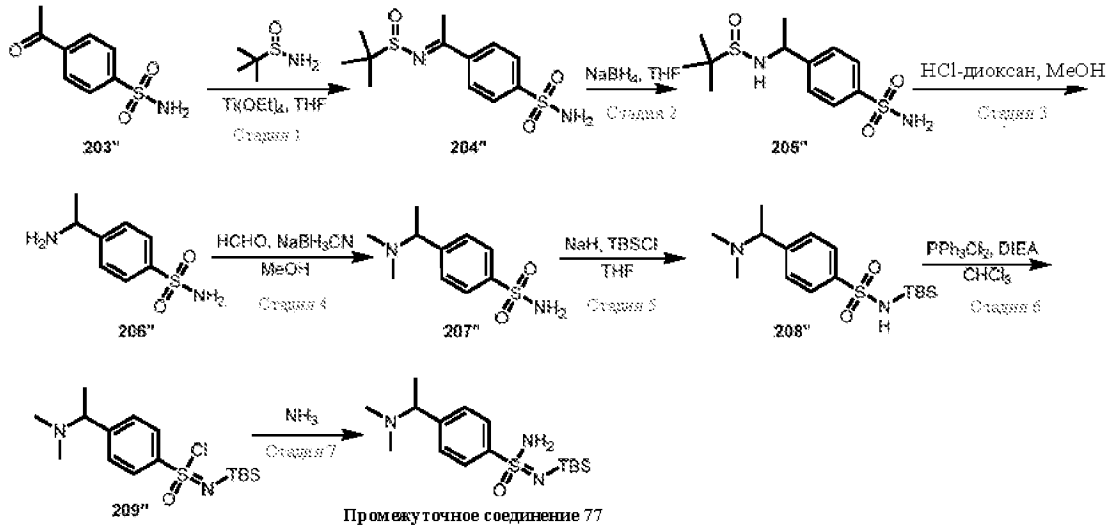
Стадия 4: 4-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)бензолсульфонамид

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-(2-аминопропан-2-ил)бензол-1-сульфонамид (2,14 г, 9,99 ммоль) в MeOH (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли HCHO (37 вес. %, 599 мг, 20 ммоль) и $NaBH_3CN$ (1,86 г, 30 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 120 мин. при к. т. Полученную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью 3×250 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с

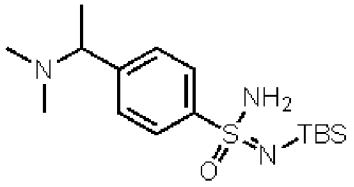
помощью этилацетат/петролейный эфир (30/70). Это обеспечивало получение 1,0 г (41,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 243 (M+1).

На **стадиях 5-7** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на **схеме 36**, с получением промежуточного соединения **76** из соединения **200**. MS-ESI: 356 (M+1).

Схема 47



Промежуточное соединение 77



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-4-(1-(диметиламино)этил)бензолсульфонимидамид

Стадия 1: (E)-4-(1-((*трет*-бутилсульфинил)имино)этил)бензолсульфонамид

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (3,04 г, 25,1 ммоль) в THF (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли порциями $Ti(OEt)_4$ (11,5 г, 50,2 ммоль) и 4-ацетилбензол-1-сульфонамид (5,0 г, 25,1 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью воды (20 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 75,8%) в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 303 (M+1).

Стадия 2: 4-(1-((*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)бензолсульфонамид

В 500-мл круглодонную колбу добавляли 4-[(1E)-1-[(2-метилпропан-2-

сульфинил)имино]этил]бензол-1-сульфонамид (4,65 г, 15,4 ммоль) в THF (200 мл) при к. т. В данный перемешиваемый раствор добавляли порциями $NaBH_4$ (1,16 г, 30,8 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к. т. в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем добавления HCl (2 M, 50 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 96,1%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 305 (M+1).

Стадия 3: 4-(1-аминоэтил)бензолсульфонамид

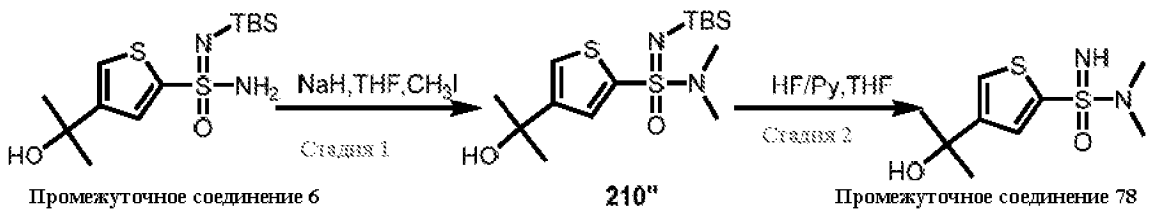
В 250-мл круглодонную колбу добавляли 4-[1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]этил]бензол-1-сульфонамид (4,4 г, 14,5 ммоль) и MeOH (50 мл) при комнатной температуре. В данный перемешиваемый раствор добавляли одной порцией HCl (газ.) в 1,4-диоксане (8,0 мл, 26,3 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обратной фазой при следующих условиях (колонка C18 Silica Gel; подвижная фаза MeCN в воде, от 10% до 50% градиента за 10 мин.; детектор УФ 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 89,7%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 201 (M+1).

Стадия 4: 4-(1-(диметиламино)этил)бензолсульфонамид

В 250-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1-аминоэтил)бензол-1-сульфонамид (2,0 г, 9,99 ммоль) и MeOH (60 мл) при к. т. В данный перемешиваемый раствор добавляли порциями HCHO (37 вес. %, 1,61 г, 53,6 ммоль) и $NaBH_3CN$ (1,25 г, 20 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:2) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 65,8%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 229 (M+1).

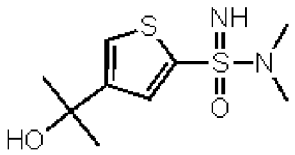
На **стадиях 5-7** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на **схеме 36**, с получением промежуточного соединения **77** из соединения **207''**. MS-ESI: 342 (M+1).

Схема 48



Промежуточное соединение 6 — **210''** — Промежуточное соединение 78

Промежуточное соединение 78



4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид

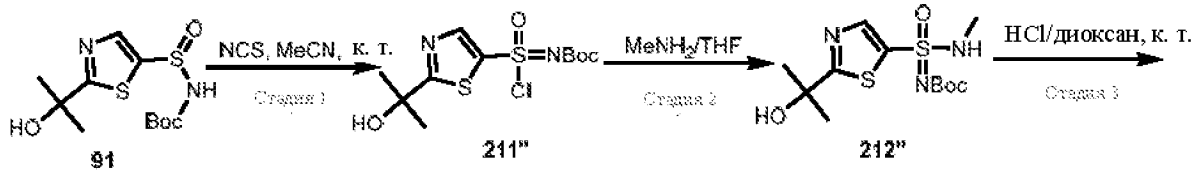
Стадия 1: N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид

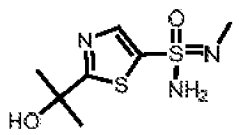
В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфоноимидамид (300 мг, 0,90 ммоль) в THF (3,0 мл). В раствор добавляли NaH (60 вес. % масляной дисперсии, 53,8 мг, 1,35 ммоль) при -10°C в бане этанол/лед. В раствор добавляли по каплям йодметан (0,50 мл) с перемешиванием при 0°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления NH_4Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата, и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Это обеспечивало получение 252 мг (77,5%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 363 (M+1).

Стадия 2: N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид

В 50-мл круглодонную колбу помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметилтиофен-2-сульфоноимидамид (200 мг, 0,55 ммоль) в THF (10 мл). В раствор по каплям добавляли HF/Py (70 вес. %, 0,10 мл) с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 60 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3×10 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетата. Это обеспечивало получение 127 мг (92,7%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 249 (M+1).

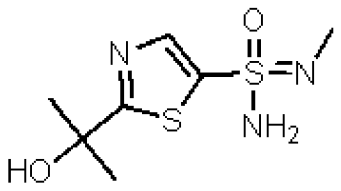
Схема 49





Промежуточное соединение 79

Промежуточное соединение 79



2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1: *трет*-бутил(хлор(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат

В 1,0-л круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]сульфинил]карбамат (100 г, 326 ммоль) в ACN (500 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NCS (65,4 г, 490 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор концентрировали. Это обеспечивало получение 120 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 341/343 (M+1).

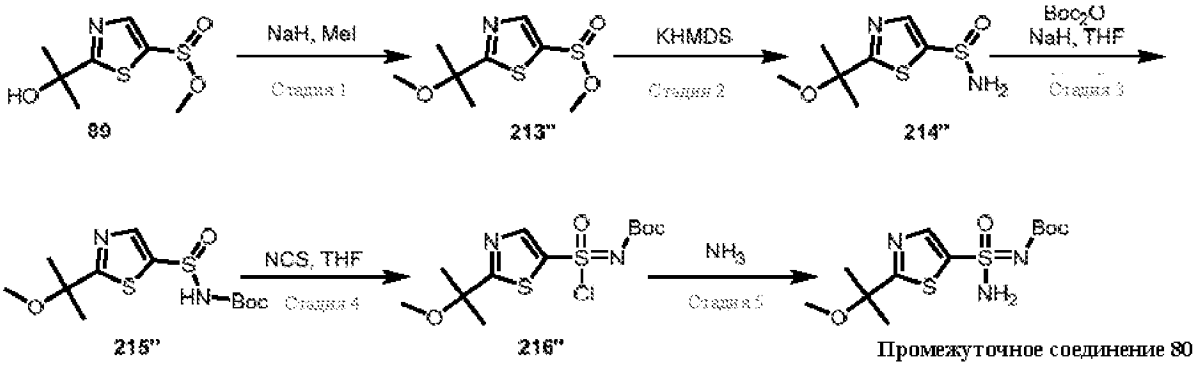
Стадия 2: *трет*-бутил((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(метиламино)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат

В 250-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил(хлор(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат (10 г, 29,3 ммоль) в THF (100 мл). В перемешиваемый раствор добавляли CH_3NH_2 (1,82 г, 58,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 6,1 г (62%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 336 (M+1).

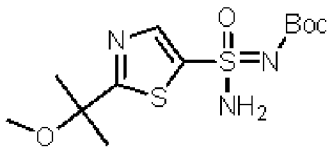
Стадия 3: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиазол-5-сульфонимидамид

В 100-мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(метиламино)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат (3,0 г, 8,94 ммоль) в HCl (газ.) в 1,4-диоксане (8 мл, 26,3 ммоль) одной порцией при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 60 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,10 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 236 (M+1).

Схема 50A



Промежуточное соединение 80



Трет-бутил(амино(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат

Стадия 1: метил-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфината (40 г, 181 ммоль) в THF (500 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли тремя порциями NaH (60 вес. % масляной дисперсии, 7,95 г, 199 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. В данный реакционный раствор добавляли MeI (51,3 г, 362 ммоль) по каплям с перемешиванием при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) при 0°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 32 г (75,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 236 (M+1).

Стадия 2: 2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамид

В 1-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор метил-2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфината (20 г, 85 ммоль) в THF (500 мл). За этим следовало добавление по каплям KHMDS (500 мл, 1,0 моль, 2 М) с перемешиванием при -78°C в бане жидкий азот/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при -78°C в бане жидкий азот/этанол. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это обеспечивало получение 14 г (74,8%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 221,0 (M+1).

Стадия 3: *трет*-бутил((2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)сульфинил)карбамат

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфинамида (10 г, 45,4 ммоль) в THF (250 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли тремя порциями NaH (60 вес. % масляной дисперсии, 3,63 г, 90,8 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. В данный раствор добавляли порциями Boc_2O (9,91 г, 45,4 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл этилацетата, концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 12 г (82,5%) указанного в заголовке соединения в виде белого

твердого вещества. MS-ESI: 321,1 (M+1).

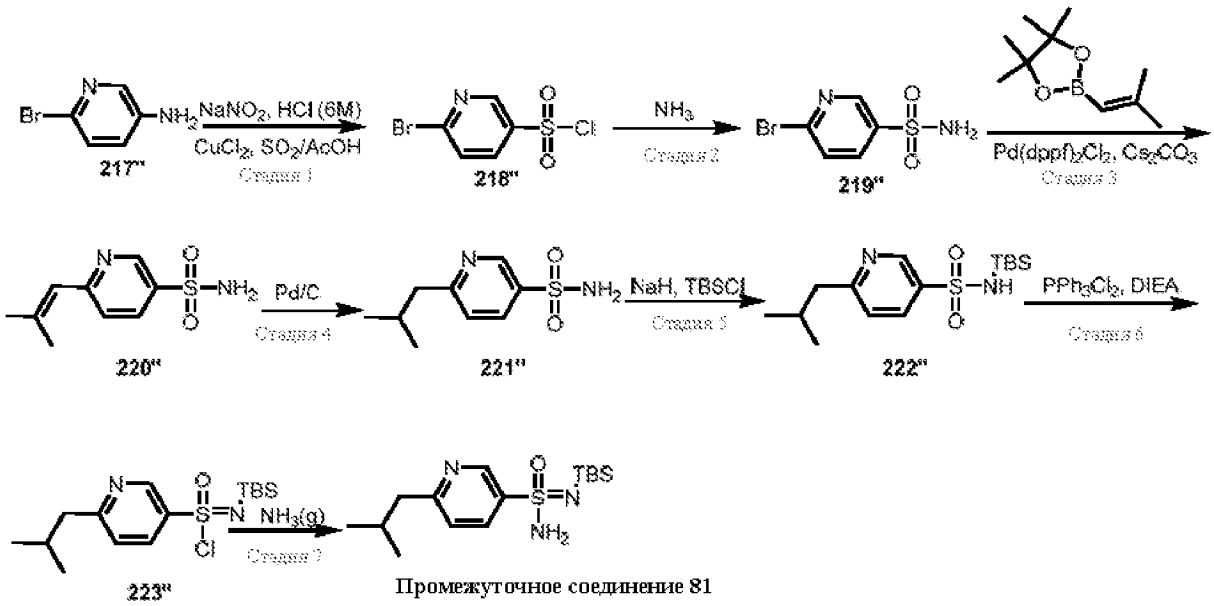
Стадия 4: *трет*-бутил(хлор(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-N-[[2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]сульфинил]карбамата (11 г, 34,3 ммоль) в THF (200 мл). NCS (13,8 г, 103 ммоль) добавляли одной порцией в реакционный раствор при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Данный реакционный раствор применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 5: *трет*-бутил(амино(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат

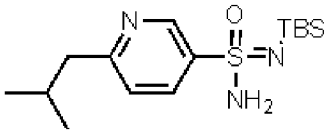
В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-N-[[2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]сульфинил]карбамата (9,0 г, 28,9 ммоль) в THF (200 мл). В смесь добавляли газообразный NH_3, вводимый посредством барботирования в течение 15 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 7 г (72,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 51



Промежуточное соединение 81

Промежуточное соединение 81



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-6-изобутилпиридин-3-сульфонимидамид

На **стадиях 1-2** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **27** в промежуточное соединение **29**, показанные на **схеме 9**, с получением соединения

219'' из соединения **217''**. MS-ESI: 238 (M+1).

Стадия 3: 6-(2-метилпроп-1-енил)пиридин-3-сульфонамид

В 500-мл круглодонную колбу добавляли 6-бромпиридин-3-сульфонамид (5,5 г, 23,2 ммоль), и диоксан (150 мл), и воду (15 мл) при к. т. В данный раствор добавляли одной порцией $Pd(dppf)Cl_2$ (1,7 г, 2,32 ммоль), Cs2CO3 (15,1 г, 46,4 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан (8,45 г, 46,4 ммоль) при к. т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 81,2%) в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 213 (M+1).

Стадия 4: 6-изобутилпиридин-3-сульфонамид

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу добавляли 6-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиридин-3-сульфонамид (4 г, 18,8 ммоль) и MeOH (100 мл) при к. т. в атмосфере азота. В данный перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (влажный, 10 вес. %, 900 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали; осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт указанного в заголовке соединения (3,8 г) применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. MS-ESI: 215 (M+1).

На **стадиях 5-7** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения **81** из соединения **221''**. MS-ESI: 328 (M+1).

Таблица 13. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения **217''** в промежуточное соединение **81**, показанных на схеме 51, из подходящих исходных материалов.

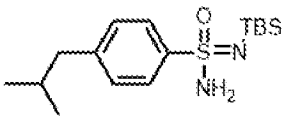
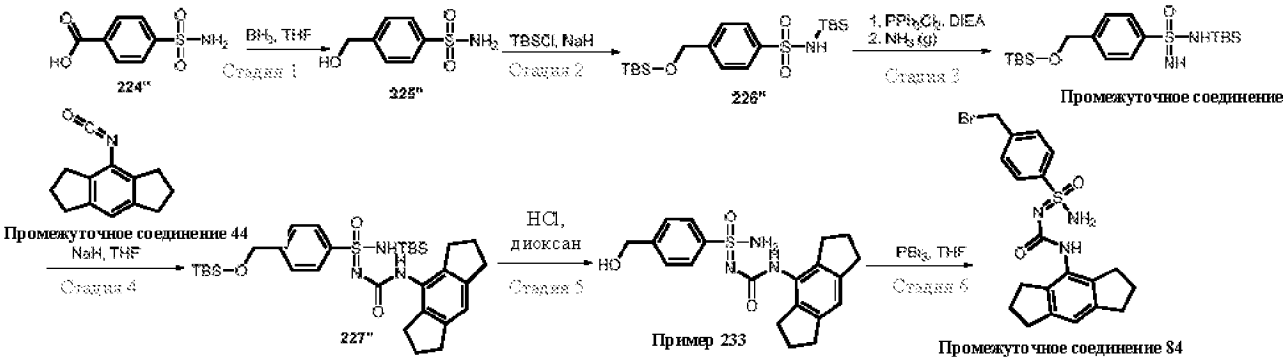
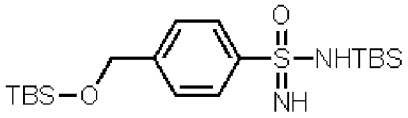
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 82		N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-4-изобутилбензолсульфонимидамид	327

Схема 52

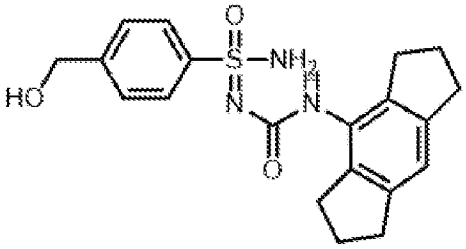


Промежуточное соединение 83



N-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)бензолсульфонимидамид

Пример 233 (соединение 342)



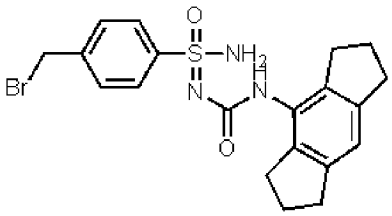
N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)бензолсульфонимидамид

Стадия 1: 4-(гидроксиметил)бензолсульфонамид

В 100-мл круглодонную колбу помещали 4-сульфамоилбензойную кислоту (1,0 г, 4,97 ммоль) в THF (15 мл). За этим следовало добавление по каплям BH_3-THF (14,3 мл, 149 ммоль) с перемешиванием при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления по каплям HCl (50 мл, 2 М) в ледяной бане и перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Смесь экстрагировали с помощью 8×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли и концентрировали. Это обеспечивало получение 800 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 188 (M+1).

На **стадиях 2-3** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения **83** из соединения **225''**. MS-ESI: 415 (M+1). На стадиях 4-5 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **166''** в промежуточное соединение **67**, показанные на **схеме 40A**, с получением соединения из **примера 233** из промежуточного соединения **83**. MS-ESI: 386 (M+1).

Промежуточное соединение 84

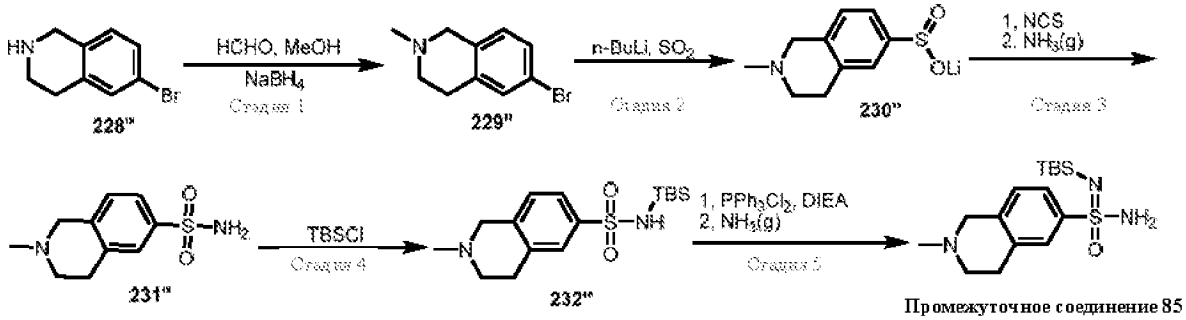


4-(Бромметил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид

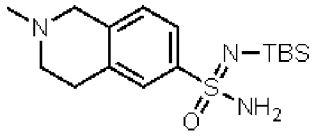
Стадия 6: 4-(бромметил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1-[амино[4-(гидроксиметил)фенил]оксо-λ^6-сульфанилиден]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевину (1,0 г, 2,59 ммоль) в THF (50 мл). В перемешиваемый раствор добавляли порциями PBr_3 (702 мг, 2,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 500 мг (43%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 449/411 (M+1).

Схема 53



Промежуточное соединение 85



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-сульфонимидамид

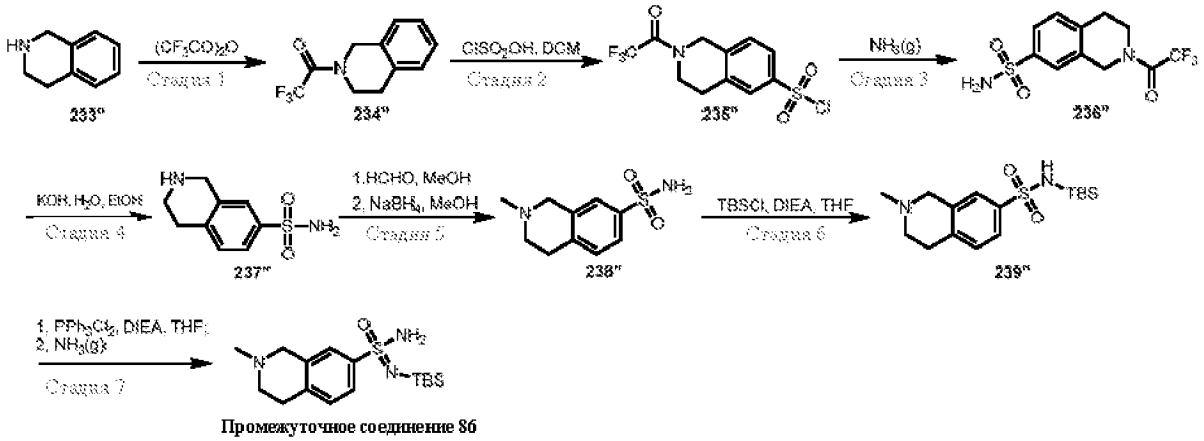
Стадия 1: 6-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

В 250-мл круглодонную колбу помещали 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (6,0 г, 28,3 ммоль) в MeOH (100 мл) в атмосфере N_2. В перемешиваемый раствор добавляли порциями HCHO (1,02 г, 34 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч., затем добавляли порциями $NaBH_3CN$ (3,56 г, 56,6 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл) и экстрагировали с помощью 3×150 мл этилацетата. Органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт элюировали из колонки с силикагелем с помощью ацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 5 г

(78,2%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 226/228 (M+1).

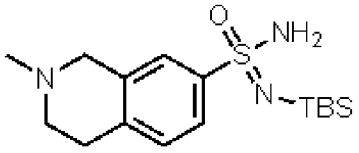
На **стадиях 2-5** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **185''** в промежуточное соединение **173''**, показанные на **схеме 44**, с получением промежуточного соединения **85** из соединения **229**. MS-ESI: 238 (M+1).

Схема 54



Промежуточное соединение 86

Промежуточное соединение 86



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонимидамид

Стадия 1: 1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2,2,2-трифторэтанон

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (8,0 г, 60,1 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (25,2 г, 120 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 10 г (72,6%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 230 (M+1).

На **стадиях 2-3** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **158''** в промежуточное соединение **61**, показанные на **схеме 38**, с получением соединения **236''** из соединения **234''**. MS-ESI: 309 (M+1).

Стадия 4: 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонамид

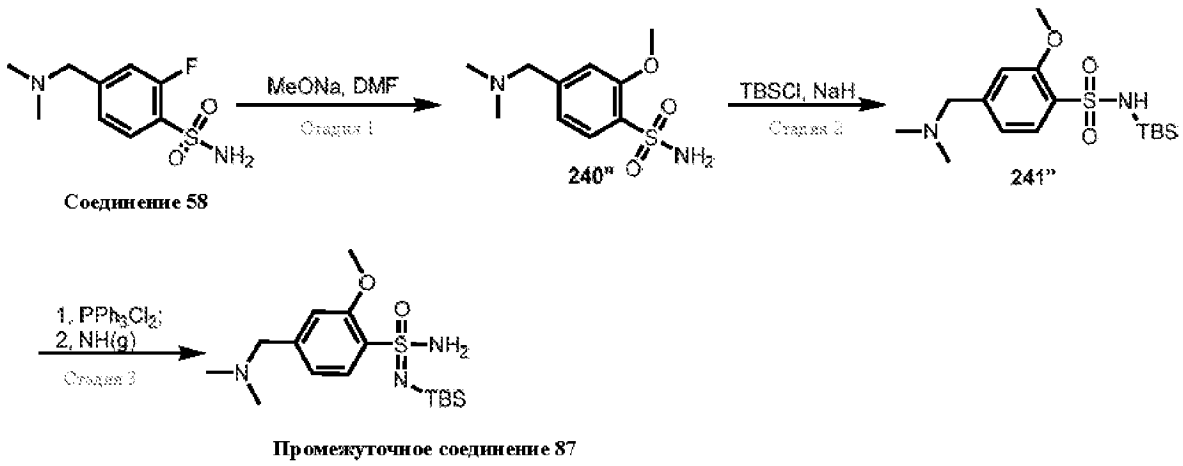
В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-(2,2,2-трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонамид (8,0 г, 26 ммоль) в этаноле (12 мл) и H_2O (60 мл). В перемешиваемый раствор добавляли одной порцией KOH (7,28 г, 123 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт наносили на колонку с силикагелем с

применением DCM/MeOH (10:1). Это обеспечивало получение 5,0 г (90,8%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

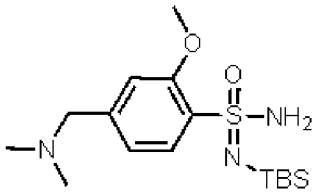
На **стадии 5** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **228''** в соединение **229''**, показанные на **схеме 53**, с получением соединения **238''** из соединения **237''**. MS-ESI: 227 (M+1).

На **стадиях 6-7** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на **схеме 36**, с получением промежуточного соединения **86** из соединения **238''**. MS-ESI: 340 (M+1).

Схема 55



Промежуточное соединение 87



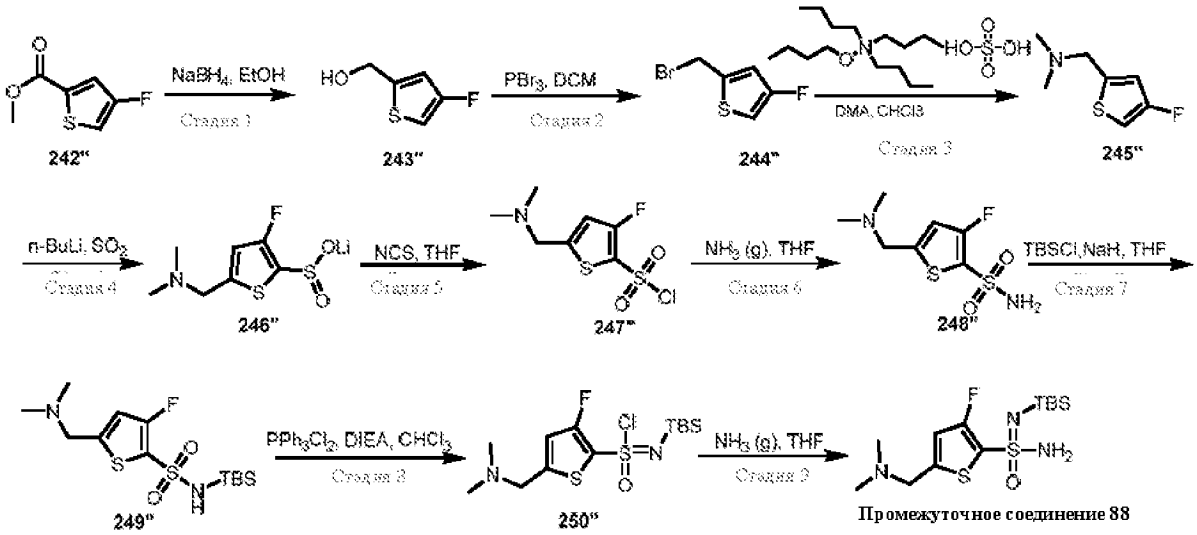
N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонимидамид

Стадия 1: 4-((диметиламино)метил)-2-метоксибензолсульфонамид

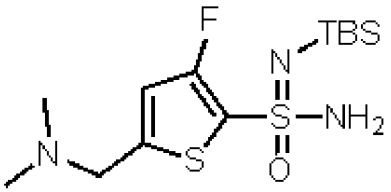
В 50-мл круглодонную колбу помещали 4-[(диметиламино)метил]-2-фторбензол-1-сульфонамид (1 г, 4,31 ммоль) и DMF (10 мл, 0,14 ммоль). Затем к вышеуказанному добавляли метоксид натрия (2,16 г, 40 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл воды. Остаток элюировали из колонки C18 с помощью ACN:H_2O (3:7). Это обеспечивало получение 800 мг (76,1%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 245 (M+1).

На **стадиях 2-3** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на **схеме 36**, с получением промежуточного соединения **87** из соединения **240''**. MS-ESI: 358 (M+1).

Схема 56



Промежуточное соединение 88



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонимидамид

Стадия 1: (4-фтортиофен-2-ил)метанол

В 1000-мл круглодонную колбу помещали метил-4-фтортиофен-2-карбоксилат (10 г, 62,4 ммоль) в этаноле (300 мл). Затем к вышеуказанному раствору добавляли порциями $NaBH_4$ (4,62 г, 125 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C, и затем обеспечивали осуществление реакции в реакционном растворе в течение дополнительных 16 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Затем смесь концентрировали и экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 6,4 г (77,6%) указанного в заголовке соединения в виде белого масла. MS-ESI: 133 (M+1).

Стадия 2: 2-(бромметил)-4-фтортиофен

В 250-мл круглодонную колбу помещали (4-фтортиофен-2-ил)метанол (8,5 г, 64,3 ммоль) в DCM (70 мл). В перемешиваемый раствор добавляли по каплям PBr_3 (19,2 г, 70,8 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 12 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Затем смесь концентрировали и экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (15/85). Это обеспечивало получение 7,0 г (55,8%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 194/196 (M+1).

Стадия 3: 1-(4-фтортиофен-2-ил)-N, N-диметилметанамин

В 250-мл круглодонную колбу помещали 2-(бромметил)-4-фтортиофен (7,4 г, 37,9 ммоль) в $CHCl_3$ (50 мл). В вышеуказанный раствор добавляли бутокситрибутил-l4-азансульфат (6,76 г, 19 ммоль) и DMA (37 мл, 425 ммоль) с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Затем смесь концентрировали и экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (17/83). Это обеспечивало получение 6,0 г (99,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 160 (M+1).

Стадия 4: 5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфинат лития

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор [(4-фтортиофен-2-ил)метил]диметиламина (6,2 г, 38,9 ммоль) в THF (60 мл). За этим следовало добавление по каплям n-BuLi/THF (18,7 мл, 2,5 M) с перемешиванием при -78°C в бане жидкий азот/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C. В вышеуказанное вводили SO_2 (газ.) в реакционный раствор при -78°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 10 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 222 (M-1).

Стадия 5: 5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонилхлорид

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-сульфиновой кислоты (10 г, 44,8 ммоль) в THF (100 мл). В вышеуказанный раствор добавляли NCS (7,18 г, 53,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C, и затем обеспечивали осуществление реакции в течение дополнительных 2 ч. при к. т. Данный реакционный раствор применяли для следующей стадии без очистки.

Стадия 6: 5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонамид

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-сульфонилхлорида (10 г, 38,8 ммоль) в THF (100 мл). В вышеуказанное вводили NH_3 (газ.) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (60/40). Это обеспечивало получение 2,1 г (22,7%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 239 (M+1).

Стадия 7: N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонамид

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-сульфонамида (1,8 г, 7,55 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере N_2. В

вышеуказанный раствор добавляли NaH (60 вес. % масляной дисперсии, 640 мг, 15 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. при 0°C. За этим следовало добавление TBSCl (1,37 г, 9,09 ммоль) при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 15 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды. Затем смесь концентрировали и экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 2,0 г (75,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 353 (M+1).

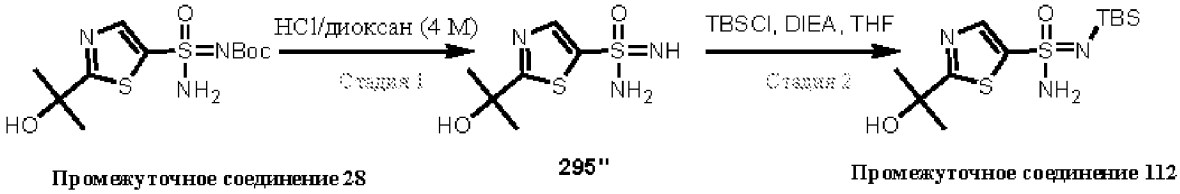
Стадия 8: N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонимидоилхлорид

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (29,5 г, 88,7 ммоль) в $CHCl_3$ (50 мл). В вышеуказанный раствор добавляли по каплям DIEA (17,2 г, 133 ммоль) в ледяной/водяной бане. Раствор перемешивали при к. т. в течение 20 минут. За этим следовало добавление N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-сульфонамида (15,7 г, 44,4 ммоль) в $CHCl_3$ (30 мл) при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 30 мин. при 0°C. Затем реакционный раствор применяли для следующей стадии без очистки.

Стадия 9: N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонимидамид

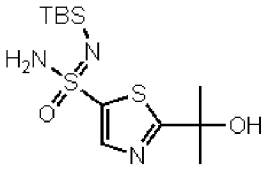
В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали [(трет-бутилдиметилсилил)имино](хлор)[5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-ил]-λ^6-сульфанон (16,5 г, 44,4 ммоль) в $CHCl_3$ (80 мл). В вышеуказанное вводили NH_3 (газ.) при 0°C в течение 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при 0°C, и затем обеспечивали осуществление реакции в течение дополнительных 15 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (60/40). Это обеспечивало получение 5,8 г (37,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 352(M+1).

Схема 68



Промежуточное соединение 28 **295"** **Промежуточное соединение 112**

Промежуточное соединение 112



N'-(*Трет*-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

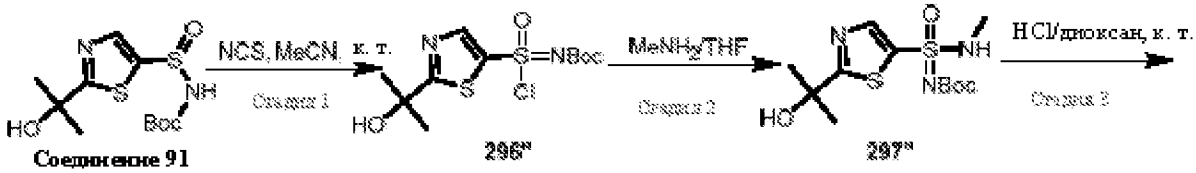
Стадия 1: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

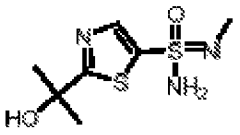
В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоилкарбамата (3,21 г, 10 ммоль) в HCl/диоксан (4 М, 50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, неочищенное желтое масло). MS-ESI: 222 (M+1).

Стадия 2: N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В 250-мл круглодонную колбу помещали 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (3,2 г, неочищенный, 10 ммоль) в THF (100 мл), добавляли DIEA (3,87 г, 30 ммоль) при к. т. Затем TBSCl (3,0 г, 20 ммоль) добавляли порциями в раствор. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Раствор концентрировали, и неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем с применением этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, выход 70%, желтое твердое вещество). MS-ESI: 336 (M+1).

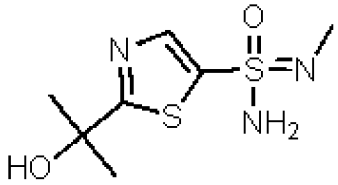
Схема 69





Промежуточное соединение 113

Промежуточное соединение 113



2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1: *трет*-бутил(хлор(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ^6-

сульфанилиден)карбамат

В 1-л круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]сульфинил]карбамат (100 г, 326 ммоль) в ACN (500 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NCS (65,4 г, 49 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор концентрировали. Это обеспечивало получение 120 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: *трет*-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(метиламино)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат

В 250-мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-N-[хлор[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]оксо-λ^6-сульфанилиден]карбамат (10 г, 29,3 ммоль) в THF (100 мл). В перемешиваемый раствор добавляли CH_3NH_2 (1,82 г, 58,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 6,1 г (62%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 336 (M+1).

Стадия 3: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиазол-5-сульфонимидамид

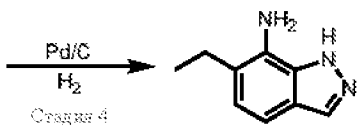
В 100-мл круглодонную колбу помещали одной порцией *трет*-бутил((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(метиламино)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат (3,0 г, 8,94 ммоль) в HCl (газ.) в 1,4-диоксане (8,0 мл, 26,3 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 60 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,10 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 236 (M+1).

На схемах ниже проиллюстрирован синтез промежуточных соединений **89-96**, **101-104**, **114-117A** и **118''-126''**, которые представляют собой изоцианат и его предшественников, а также других промежуточных соединений.

Схема 57

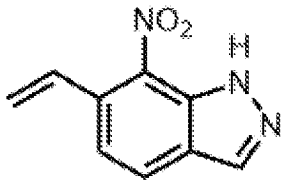


251'' **252''** **253''** **Промежуточное соединение 89**



Промежуточное соединение 90

Промежуточное соединение 89



7-Нитро-6-винил-1H-индазол

Стадия 1: 7-нитро-1H-индазол-6-ол

В 25-мл круглодонную колбу помещали 1H-индазол-6-ол (500 мг, 3,73 ммоль). За этим следовало добавление несколькими партиями H_2SO_4 (5,0 мл) при 0°C. К полученному добавляли порциями KNO_3 (377 мг, 3,73 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C в водяной/ледяной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды/льда. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 350 мг (52,4%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 180 (M+1).

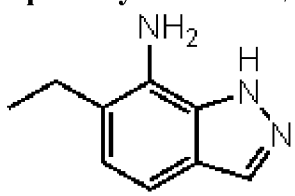
Стадия 2: 7-нитро-1H-индазол-6-илтрифторметансульфонат

В 50-мл круглодонную колбу помещали 7-нитро-1H-индазол-6-ол (350 мг, 1,95 ммоль) в DCM (10 мл), TEA (593 мг, 5,86 ммоль), Tf_2O (717 мг, 2,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 20 мл H_2O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это обеспечивало получение 80 мг (13,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 312 (M+1).

Стадия 3: 7-нитро-6-винил-1H-индазол

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 7-нитро-1H-индазол-6-илтрифторметансульфонат (100 мг, 0,32 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2,0 мл), Cs_2CO_3 (209 мг, 0,64 ммоль), 2-этенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (59,4 мг, 0,39 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (23,5 мг, 0,030 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 90°C в масляной бане. Затем смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это обеспечивало получение 50 мг (82,6%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 190 (M+1).

Промежуточное соединение 90

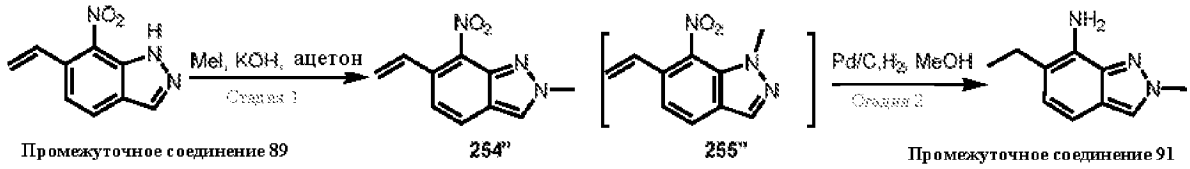


6-Этил-1H-индазол-7-амин

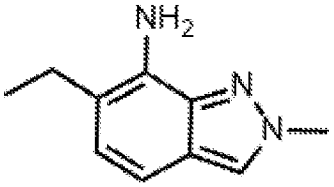
Стадия 4: 6-этил-1H-индазол-7-амин

В 50-мл круглодонную колбу помещали 6-этенил-7-нитро-1H-индазол (50 мг) в MeOH (10 мл) и Pd/C (10 вес. %, 5,0 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 44 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 162 (M+1).

Схема 58



Промежуточное соединение 91



6-Этил-2-метил-2H-индазол-7-амин

Стадия 1: 2-метил-7-нитро-6-винил-2H-индазол

В 50-мл круглодонную колбу помещали 6-этенил-7-нитро-1H-индазол (380 мг, 2,01 ммоль) в ацетоне (20 мл), KOH (225 мг, 4,02 ммоль). За этим следовало добавление по каплям MeI (342 мг, 2,41 ммоль) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C в водяной/ледяной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 20 мл H_2O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 210 мг (51,5%) **254"** в виде желтого твердого вещества и 180 мг (44%) **255"** в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 208 (M+1).

Стадия 2: 6-этил-2-метил-2H-индазол-7-амин

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью N_2 и выдерживали в его инертной атмосфере, помещали 6-этенил-1-метил-7-нитро-1H-индазол (210 мг, 1,03 ммоль) в MeOH (15 мл) и Pd/C (10 вес. %, 50 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 160 мг (88,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI:176 (M+1).

Таблица 14. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения **254"** в промежуточное соединение **91**, показанных на **схеме 58**, из **255"**.

№	Структура	Наименование согласно	Точная

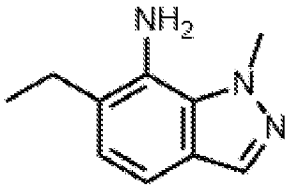
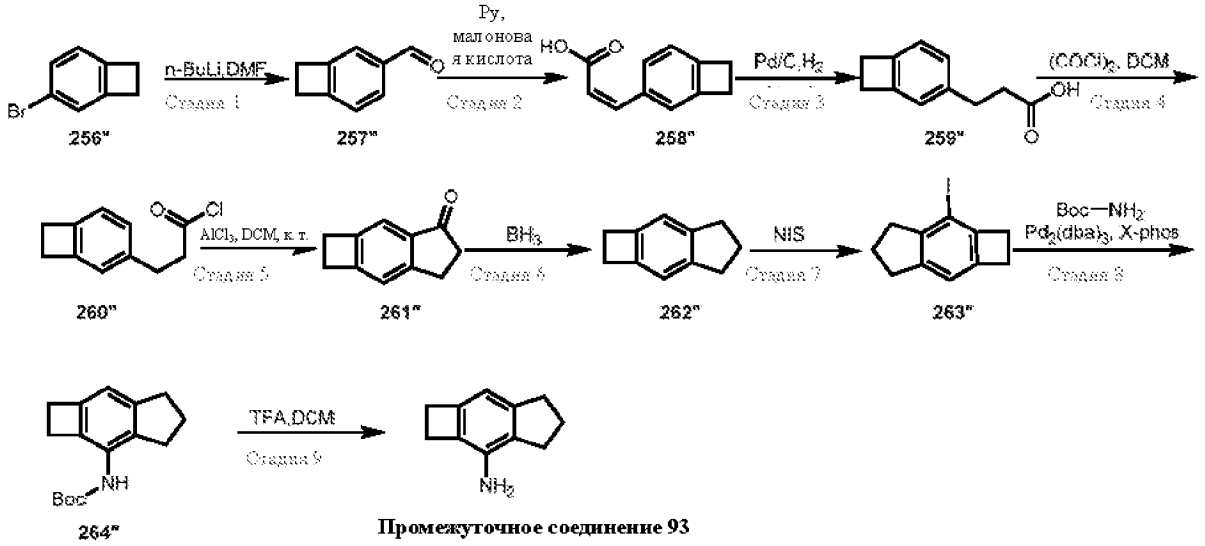
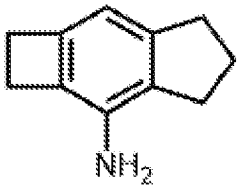
промежуточного соединения		IUPAC	масса $[M+H]^+$
Промежуточное соединение 92		6-Этил-1-метил-1H-индазол-7-амин	176

Схема 59



Промежуточное соединение 93



2,4,5,6-Тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амин

Стадия 1: бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбальдегид

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-бромбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен (70 г, 382 ммоль) в THF (300 мл). За этим следовало добавление по каплям n-BuLi (184 мл, 459 ммоль) с перемешиванием при приблизительно -70°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. В данный раствор добавляли по каплям DMF (36,3 г, 497 ммоль) с перемешиванием при -70°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -70°C в бане с жидким азотом. Реакционную смесь медленно нагревали до к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, и затем органические слои концентрировали. Это обеспечивало получение 50 г (98,9%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 133 (M+1).

Стадия 2: (Z)-3-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)акриловая кислота

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбальдегид (1,7 г, 12,9 ммоль) в пиридине (20 мл), пропандиовую кислоту (1,99 г, 19,2 ммоль) и пиперидин (110 мг, 1,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 2,1 г (93,7%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. MS-ESI: 173 (M-1).

Стадия 3: 3-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)пропановая кислота

В 250-мл круглодонную колбу помещали 2-(Z или E)-3-[бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил]проп-2-еновую кислоту (2,1 г, 12,1 ммоль) и Pd/C (10 вес. %, 200 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,1 г (98,9%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. MS-ESI: 175 (M-1).

Стадия 4: 3-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)пропаноилхлорид

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-[бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил]пропановую кислоту (10 г, 56,8 ммоль) в DCM (100 мл). За этим следовало добавление по каплям оксалилхлорида (7,2 г, 56,8 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C в водяной/ледяной бане. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 10 г (90,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Стадия 5: 1,2,5,6-тетрагидро-4H-циклобута[f]инден-4-он

В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-[бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил]пропаноилхлорид (5,0 г, 25,7 ммоль) в DCM (50 мл). За этим следовало добавление порциями $AlCl_3$ (3,4 г, 25,7 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C в водяной/ледяной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:15). Это обеспечивало получение 3,5 г (86,1%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,18-3,00 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 2H).

Стадия 6: 2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1,2,5,6-тетрагидроциклобута[f]инден-4-он (20 г, 126 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление по каплям BH_3-Me_2S (25,3 мл, 253 ммоль, 10 M) при 0°C в ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 70°C в масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл

MeOH. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:50). Это обеспечивало получение 15 г (82,3%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,95 (s, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,88 (t, J=7,4 Гц, 4H), 2,03 (p, J=7,4 Гц, 2H).

Стадия 7: 3-йод-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден

В 500-мл круглодонную колбу помещали уксусную кислоту (100 мл), 2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден (15 г, 104 ммоль) и NIS (35,1 г, 156 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 50°C в масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:80). Это обеспечивало получение 5,0 г (17,8%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 8: *трет*-бутил(2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамат

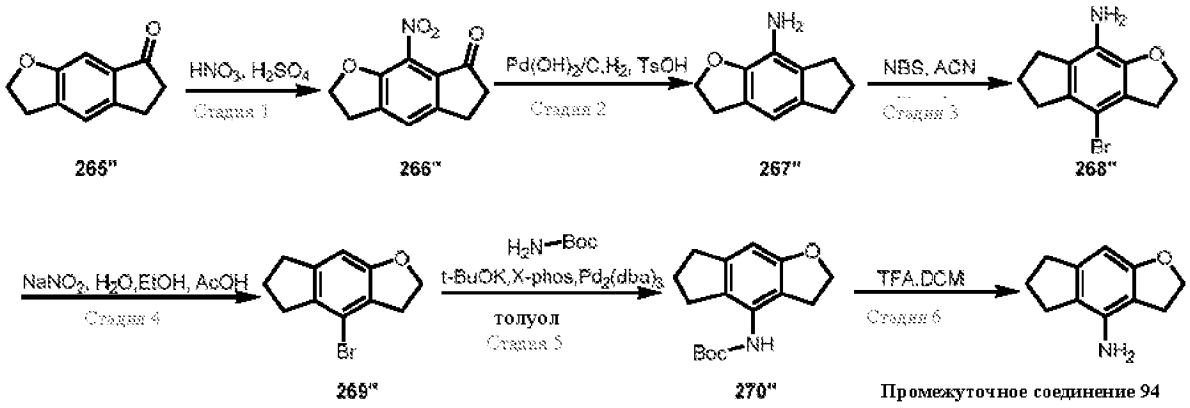
В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-йод-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден (5,0 г, 18,5 ммоль) в толуоле (100 мл), трет-бутилкарбамат (6,5 г, 55,5 ммоль), X-phos (900 мг, 1,85 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (800 мг, 0,93 ммоль), t-BuOK (6,2 г, 55,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:20). Это обеспечивало получение 3,0 г (83,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 260 (M+1).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,72 (s, 1H), 6,13 (br, 1H), 3,26 (d, J=4,5 Гц, 2H), 3,01 (d, J=4,5 Гц, 2H), 2,90 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,75 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,06 (p, J=7,4 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H).

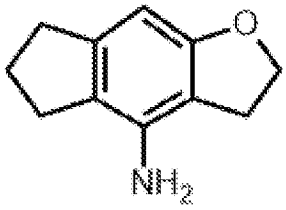
Стадия 9: 2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амин

В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-илкарбамат (3,0 г, 11,6 ммоль) в DCM (20 мл), 2,2,2-трифторуксусной кислоте (5,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 50 мл воды. Значение pH раствора регулировали до 10 с помощью насыщ. водного раствора Na_2CO_3. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Это обеспечивало получение 1,5 г (81,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 160 (M+1).

Схема 60



Промежуточное соединение 94



3,5,6,7-Тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-4-амин

Стадия 1: 8-нитро-2,3,5,6-тетрагидро-7H-индено[5,6-b]фуран-7-он

В 100-мл круглодонную колбу помещали 2H,3H,5H,6H,7H-индено[5,6-b]фуран-7-он (4 г, 23 ммоль) в H_2SO_4 (20 мл). За этим следовало добавление по каплям HNO_3 (2,13 г, 23 ммоль, 68%) с перемешиванием при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл воды/льда. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 4,0 г (79,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. MS-ESI: 220 (M+1).

Стадия 2: 3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-амин

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 8-нитро-2H,3H,5H,6H,7H-индено[5,6-b]фуран-7-он (4,0 г, 18,3 ммоль) в MeOH (50 мл), TsOH (1,0 мл), $Pd(OH)_2/C$ (20 вес. %, 1 г). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в 50 мл EA. Полученную смесь промывали с помощью 2×50 мл $NaHCO_3$ и 3×40 мл H_2O. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:9). Это обеспечивало получение 1,1 г (34,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 176 (M+1).

Стадия 3: 4-бром-3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-амин

В 50-мл круглодонную колбу помещали 2H,3H,5H,6H,7H-индено[5,6-b]фуран-8-амин (1,1 г, 6,28 ммоль) в ACN (30 мл) и NBS (1,34 г, 7,53 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:8).

Это обеспечивало получение 83 мг (52%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 254 (M+1).

Стадия 4: 4-бром-3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран

В 50-мл круглодонную колбу помещали 4-бром-2H,3H,5H,6H,7H-индено[5,6-b]фуран-8-амин (500 мг, 1,97 ммоль) в этаноле (15 мл) и уксусной кислоте (3,0 мл, 0,050 ммоль). В вышеуказанный раствор добавляли по каплям $NaNO_2$ (1,36 г, 19,7 ммоль) в H_2O (3 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 30 мл H_2O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это обеспечивало получение 100 мг (21,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 239 (M+1).

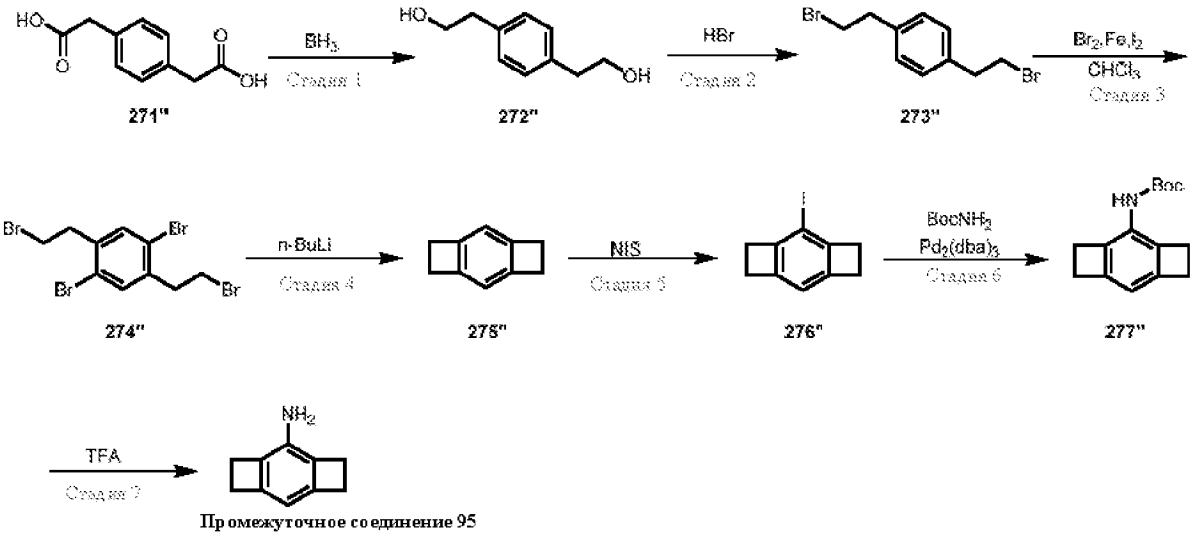
Стадия 5: *трет*-бутил(3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-4-ил)карбамат

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 4-бром-2H,3H,5H,6H,7H-индено[5,6-b]фуран (120 мг, 0,50 ммоль) в толуоле (15 мл), t-BuOK (282 мг, 2,51 ммоль), трет-бутилкарбамат (588 мг, 5,02 ммоль), Xphos (47,8 мг, 0,10 ммоль) и $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (104 мг, 0,10 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Это обеспечивало получение 80 мг (57,9%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 276 (M+1).

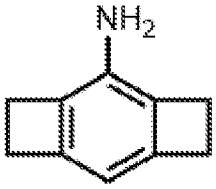
Стадия 6: 3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-4-амин

В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[2H,3H,5H,6H,7H-индено[5,6-b]фуран-4-ил]карбамат (80 мг, 0,29 ммоль) в DCM (8 мл) и TFA (3,0 мл, 0,030 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в 15 мл DCM. Полученную смесь промывали с помощью 2×15 мл NaOH (водн.). Органический слой высушивали с помощью Na_2SO_4 и затем концентрировали. Это обеспечивало получение 50 мг (98,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 176(M+1).

Схема 61



Промежуточное соединение 95



Трицикло[6.2.0.$0^{3,6}$]дека-1,3(6),7-триен-2-амин

Стадия 1: 2,2'-(1,4-фенилен)бис(этан-1-ол)

В 1,0-л круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-(карбоксиметил)фенил]уксусную кислоту (40 г, 200 ммоль) в THF (500 мл). За этим следовало добавление BH_3-Me_2S (60 мл, 600 ммоль, 10 М) по каплям с перемешиванием при 0°С. Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×150 мл этилацетата. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 28 г (81,8%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 167 (M+1).

Стадия 2: 1,4-бис(2-бромэтил)бензол

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в его инертной атмосфере, помещали 2-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]этан-1-ол (28 г, 168 ммоль) в водн. HBr (300 мл, 40% вес.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при 100°С в масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 500 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли, затем концентрировали. Это обеспечивало получение 40 г (81,4%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 291, 293, 295 (M+1).

Стадия 3: 1,4-дибром-2,5-бис(2-бромэтил)бензол

В 500-мл круглодонную колбу помещали 1,4-бис(2-бромэтил)бензол (30 г, 103 ммоль) в трихлорметане (200 мл). В вышеуказанный раствор добавляли I_2 (0,78 г, 3,08

ммоль), железный порошок (0,75 г, 13,4 ммоль), Br_2 (41 г, 257 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора Na_2SO_3. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Это обеспечивало получение 40 г (86,6%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 449/451/453 (M+1).

Стадия 4: трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен

В 1000-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1,4-дибром-2,5-бис(2-бромэтил)бензол (40 г, 88,9 ммоль) в THF (400 мл). За этим следовало добавление по каплям n-BuLi (74,7 мл, 187 ммоль, 2,5 М) с перемешиванием при -78°С в бане с жидким азотом. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°С. Затем реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали с помощью 2×200 мл DCMDCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Это обеспечивало получение 8,0 г (69,1%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5: 2-йодтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен (8 г, 61,45 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) и NIS (20,7 г, 92,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 50°С в масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Затем реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора Na_2SO_3. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:100). Это обеспечивало получение 2,5 г (18,2%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: *трет*-бутилтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамат

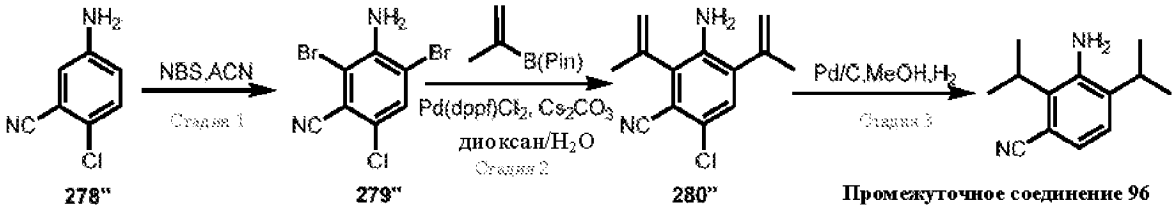
В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-йодтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен (2,5 г, 9,76 ммоль) в толуоле (50 мл). В перемешиваемый раствор добавляли трет-бутилкарбамат (3,43 г, 29,3 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (447 мг, 0,49 ммоль), Xphos (466 мг, 0,98 ммоль) и t-BuOK (3,29 г, 29,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 100°С в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:30). Это обеспечивало получение 1,5 г (62,6%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 246 (M+1).

Стадия 7: трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амин

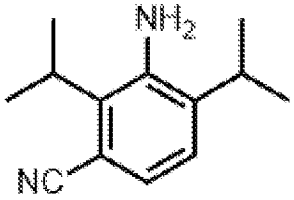
В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-[трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-

триен-2-ил]карбамат (1,5 г, 6,1 ммоль) в DCM (20 мл) и 2,2,2-трифторуксусной кислоте (4,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 800 мг (90,1%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 146 (M+1).

Схема 62A



Промежуточное соединение 96



3-Амино-2,4-диизопропилбензонитрил

Стадия 1: 3-амино-2,4-дибром-6-хлорбензонитрил

В 500-мл круглодонную колбу помещали 5-амино-2-хлорбензонитрил (10 г, 65,8 ммоль), ACN (200 мл) и NBS (17,6 г, 98,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:15 до 1:5). Это обеспечивало получение 18 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 310, 312 (M+1).

Стадия 2: 3-амино-6-хлор-2,4-ди(проп-1-ен-2-ил)бензонитрил

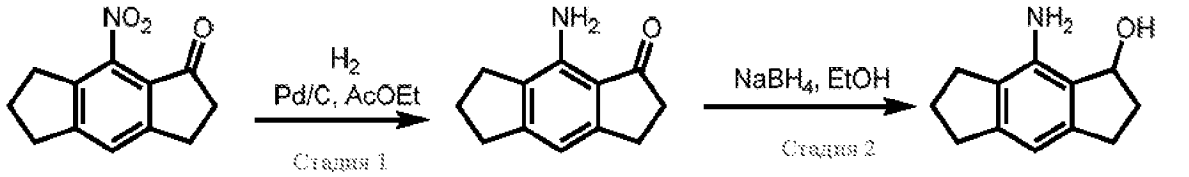
В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-амино-2,4-дибром-6-хлорбензонитрил (15 г, 48 ммоль) в диоксане (200 мл) и H_2O (20 мл), 2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-ен-1-илий (17,6 г, 106 ммоль), Cs_2CO_3 (47 г, 144 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,5 г, 4,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:0 до 1:25). Это обеспечивало получение 10 г указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 233 (M+1).

Стадия 3: 3-амино-2,4-диизопропилбензонитрил

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-амино-6-хлор-2,4-бис(проп-1-ен-2-ил)бензонитрил (10 г, 43 ммоль) в MeOH (50 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес. %, 2,0 г). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 8,0 г

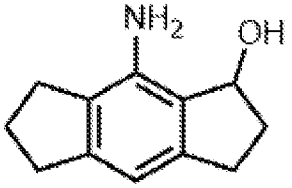
указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 203 (M+1).

Схема 65



соединение 114" **Промежуточное соединение 100** **Промежуточное соединение 101**

Промежуточное соединение 101



8-Амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-ол

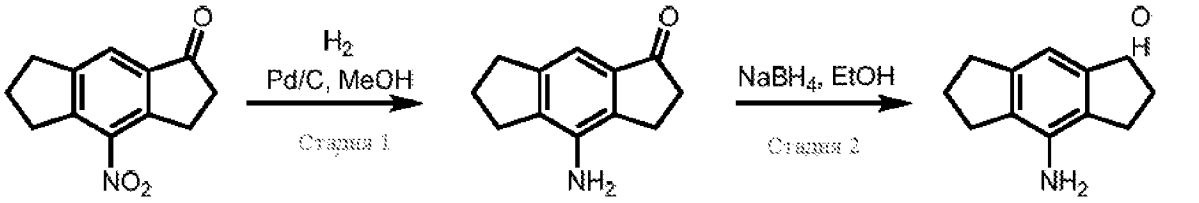
Стадия 1: 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью водорода и выдерживали в инертной атмосфере водорода, помещали раствор 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (700 мг, 3,22 ммоль) в MeOH (10 мл) и Pd/C (10 вес. %, 100 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 550 мг (91,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 188 (M+1).

Стадия 2: 8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-ол

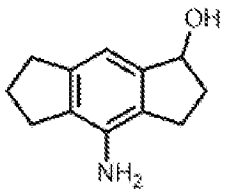
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1-(2H)-она (2,0 г, 10,7 ммоль) в этаноле. В данный раствор добавляли $NaBH_4$ (1,9 г, 50 ммоль) при перемешивании порциями при 0°C в ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,5 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 189 (M+1).

Схема 66



Соединение 115" **Промежуточное соединение 102** **Промежуточное соединение 103**

Промежуточное соединение 103



4-Амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-ол

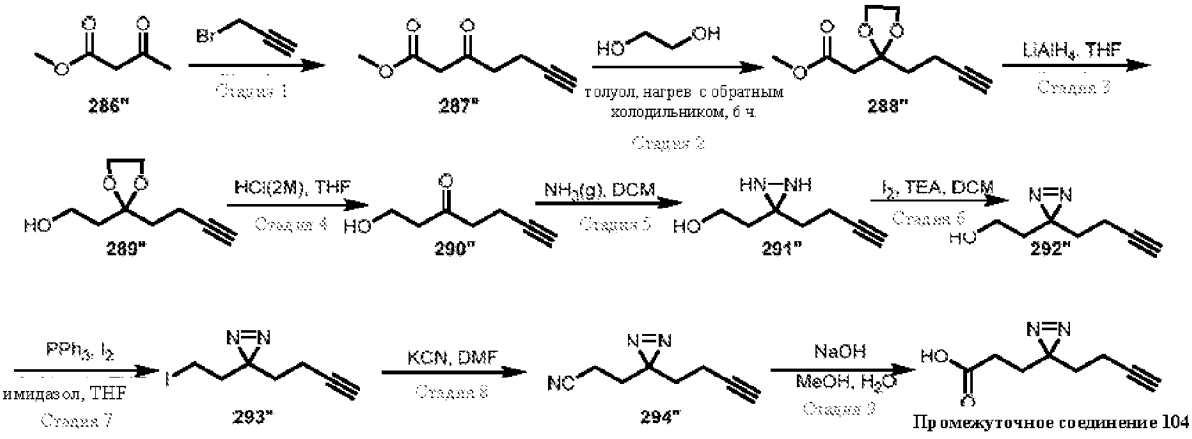
Стадия 1: 4-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью водорода и выдерживали в инертной атмосфере водорода, помещали раствор 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (3,0 г, 13,8 ммоль) в MeOH (30 мл) и Pd/C (10 вес. %, 500 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/MeOH (10:1). Это обеспечивало получение 2,2 г (85,1%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 187 (M+1).

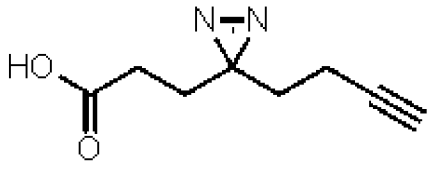
Стадия 2: 4-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-ол

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-она (2,0 г, 10,7 ммоль) в этаноле (20 мл) и $NaBH_4$ (1,9 г, 50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,36 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 190 (M+1).

Схема 67



Промежуточное соединение 104



3-(3-(Бут-3-инил)-3H-диазирин-3-ил)пропановая кислота

Стадия 1: метил-3-оксогепт-6-иноат

В 2000-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали метил-3-оксобутаноат (20 г, 172 ммоль) в THF (200 мл). В вышеуказанный раствор добавляли по каплям LDA (200 мл, 400 ммоль, 2 М) при -20°С в бане с сухим льдом. Затем обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси при -20°С в течение 30 мин. Затем 3-бромпроп-1-ин (20,5 г, 172 ммоль) добавляли порциями в реакционный раствор при -20°С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при -20°С в бане с сухим льдом. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл раствора NH_4Cl. Значение pH раствора регулировали до 3 с помощью HCl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (2,0 г, 7,53%) в виде белого масла.

Стадия 2: метил-2-(2-(бут-3-инил)-1,3-диоксолан-2-ил)ацетат

В 500-мл круглодонную колбу помещали метил-3-оксогепт-6-иноат (20 г, 130 ммоль) в толуоле (200 мл), этан-1,2-диол (40,2 г, 649 ммоль) и TsOH (2,23 г, 13 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 120°С в масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл Et_2O. Полученную смесь промывали с помощью 3×100 мл $NaHCO_3$ и 3×100 мл насыщенного раствора NaCl. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (20 г, 77,9%) в виде желтого масла.

Стадия 3: 2-(2-(бут-3-инил)-1,3-диоксолан-2-ил)этанол

В 1,0-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали метил-2-[2-(бут-3-ин-1-ил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат (90 г, 454 ммоль) в THF (300 мл). В данный вышеуказанный раствор добавляли порциями $LiAlH_4$ (17,9 г, 472 ммоль) с перемешиванием при 0°С в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (80 г, неочищенное вещество), и его применяли на следующей стадии непосредственно. MS-ESI: 169 (M-1).

Стадия 4: 1-гидроксигепт-6-ин-3-он

В 3,0-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[2-(бут-3-ин-1-ил)-1,3-диоксолан-2-ил]этан-1-ол (80 г, 470 ммоль) в THF (1,0 л) и HCl (500 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 1,0 л воды. Смесь экстрагировали с помощью 3×1,0 л этилацетата, и органический слой объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 20 г

указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 125 (M-1).

Стадия 5: 2-(3-(бут-3-инил)диазиридин-3-ил)этанол

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1-гидроксигепт-6-ин-3-он (20 г, 159 ммоль) в DCM (250 мл). В вышеуказанный раствор вводили NH_3 (газ.) в течение 15 мин. при -40°C на бане с жидким азотом/этанолом. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -40°C, и затем обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 18 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 141 (M+1).

Стадия 6: 2-(3-(бут-3-инил)-3H-диазирин-3-ил)этанол

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[3-(бут-3-ин-1-ил)диазиридин-3-ил]этан-1-ол (14,4 г, 114 ммоль) в DCM (200 мл), TEA (34,6 г, 342 ммоль), I_2 (58 г, 228 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления $Na_2S_2O_3$. Полученную смесь гасили с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 6,0 г (38%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 139 (M+1).

Стадия 7: 3-(бут-3-инил)-3-(2-йодэтил)-3H-диазирин

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[3-(бут-3-ин-1-ил)-3H-диазирин-3-ил]этан-1-ол (5,0 г, 36,2 ммоль) в THF (20 мл), имидазол (3,7 г, 54,3 ммоль), I_2 (9,18 г, 36,2 ммоль), PPh_3 (14,2 г, 54,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл насыщенного раствора $Na_2S_2O_3$. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 5,0 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 248 (M+1).

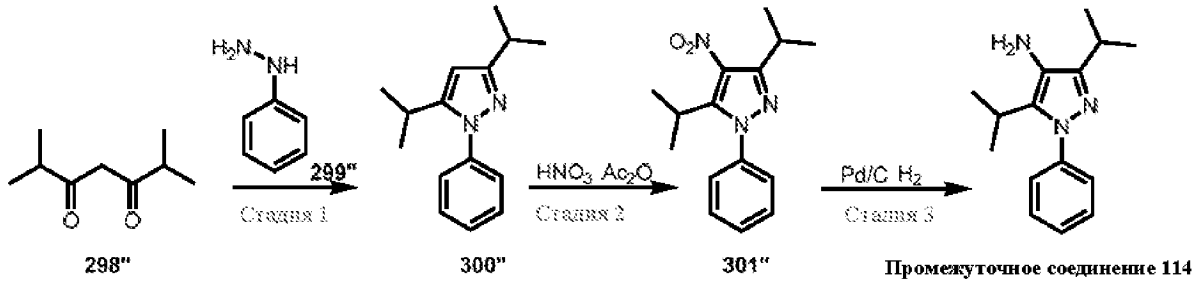
Стадия 8: 3-(3-(бут-3-инил)-3H-диазирин-3-ил)пропаннитрил

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-(бут-3-ин-1-ил)-3-(2-йодэтил)-3H-диазирин (5,0 г, 20,2 ммоль) в DMF (250 мл), KCN (2,62 г, 40,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 60°C в масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл раствора $FeSO_4$. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 2,0 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. MS-ESI: 148 (M+1).

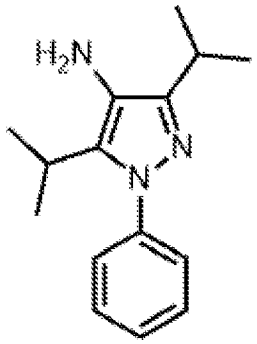
Стадия 9: 3-(3-(бут-3-инил)-3H-диазирин-3-ил)пропановая кислота

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-[3-(бут-3-ин-1-ил)-3H-диазирин-3-ил]пропаннитрил (1,0 г, 3,40 ммоль) в MeOH (40 мл), NaOH (272 мг, 6,79 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 90°C в масляной бане. Полученный раствор концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 400 мг неочищенного (26,6%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 167 (M+1).

Схема 70



Промежуточное соединение 114



<u>3,5-Диизопропил-1-фенил-1H-пиразол-4-амин</u>

Стадия 1: 3,5-диизопропил-1-фенил-1H-пиразол

В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-пропанол (50 мл), фенилгидразин (3,81 г, 35,2 ммоль) и 2,6-диметилгептан-3,5-дион (5,0 г, 32,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 85°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в 100 мл этилацетата. Полученную смесь промывали с помощью 50 мл H_2O. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Это обеспечивало получение 6,9 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 229 (M+1).

Стадия 2: 3,5-диизопропил-4-нитро-1-фенил-1H-пиразол

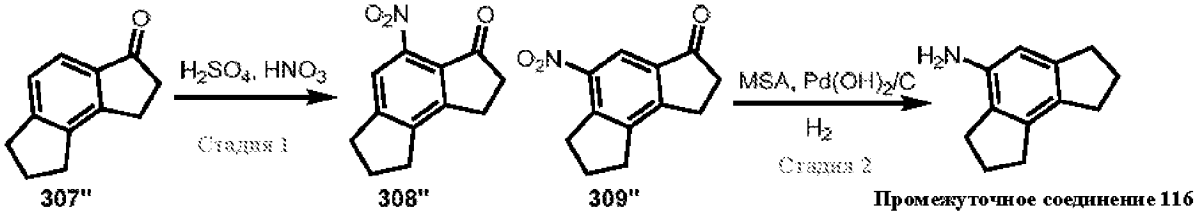
В 100-мл круглодонную колбу помещали 1-фенил-3,5-бис(пропан-2-ил)-1H-пиразол (6,9 г, 30 ммоль) в Ac_2O (50 мл). За этим следовало добавление по каплям HNO_3 (4,07 мл, 91 ммоль) с перемешиванием при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Остаток растворяли в 150 мл этилацетата. Полученную смесь промывали с помощью 2×100 мл H_2O. Смесь высушивали над

безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Это обеспечивало получение 3,7 г (44,8%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 274 (M+1).

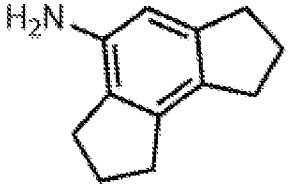
Стадия 3: 3,5-диизопропил-1-фенил-1H-пиразол-4-амин

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-нитро-1-фенил-3,5-бис(пропан-2-ил)-1H-пиразол (3,7 г, 13,5 ммоль) в MeOH (100 мл), в перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (10 вес. %, 400 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,7 г (82%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 244 (M+1).

Схема 72



Промежуточное соединение 116



1,2,3,6,7,8-Гексагидро-as-индацен-4-амин

Стадия 1: 4-нитро-1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-он (308) и 5-нитро-1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-он (309")

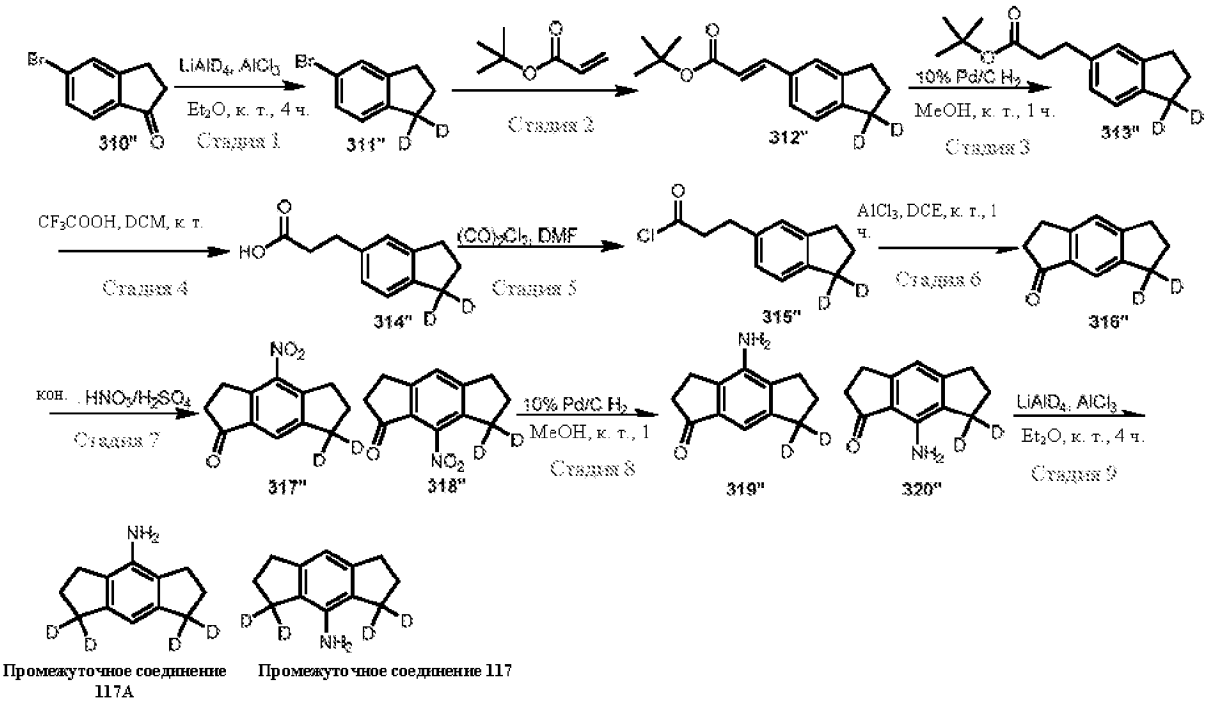
В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-она (соед. **307"** выделяли из **113"** на **схеме 23** с помощью хроматографии) (9,8 г, 46,5 ммоль) в H_2SO_4 (50 мл). Затем HNO_3 (5,85 г, 92,9 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь медленно добавляли в смесь воды/льда (100 мл) и DCM (50 мл) с охлаждением на ледяной бане. Органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 11 г (89%) смеси соед. **308"** и соед. **309"** в виде желтого твердого вещества. Смесь контролировали с помощью TLC (этилацетат/петролейный эфир=1/10, R_f=0,4).

Стадия 2: 1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-амин (116)

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор смеси 4-нитро-1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-она и 5-нитро-1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-она (2,17 г, 10 ммоль) в MeOH (30 мл). В раствор добавляли MSA (1,15 г, 12 ммоль). Затем добавляли $Pd(OH)_2/C$ (20 вес. %, 550 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм). Твердые вещества отфильтровывали и промывали с

помощью MeOH. Фильтрат и промывку MeOH разбавляли с помощью воды (50 мл), и pH регулировали до 10,6 с помощью 2 н. NaOH. Полученную смесь фильтровали, и неочищенные твердые вещества перекристаллизовывали из MeOH/вода (9:1) при нагревании. Это обеспечивало получение 1,38 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 174 (M+1).

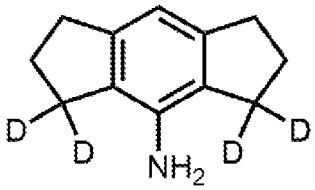
Схема 73



Промежуточное соединение 117A

Промежуточное соединение 117

Промежуточное соединение 117



1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-3,3,5,5-d_4-4-амин

Стадия 1: 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1,1-d_2

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор $LiAlD_4$ (1,57 г, 37 ммоль) в Et_2O (150 мл). За этим следовало добавление порциями $AlCl_3$ (10,1 г, 76 ммоль) при 0°C в течение 5 мин. К полученному добавляли порциями 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (4,0 г, 19 ммоль) при 0°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с помощью водяной/ледяной бани. Затем реакционную смесь гасили путем осторожного добавления 10 мл воды. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 3,5 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 199/201 (M+1).

Стадия 2: трет-бутил-(E)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d_2)акрилат

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в

инертной атмосфере азота, помещали раствор 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1,1-d_2 (7,0 г, 35 ммоль) в DMF (80 мл), в перемешиваемый раствор добавляли трис(4-метилфенил)фосфан (1,07 г, 3,52 ммоль), трет-бутилпроп-2-еноат (4,0 мл), триэтиламин (5,0 мл) и $Pd(OAc)_2$ (395 мг, 1,76 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 5,7 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 247 (M+1).

Стадия 3: трет-бутил-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d_2)пропаноат

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-(E)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d_2)акрилата (5,8 г, 24 ммоль) в MeOH (40 мл), в перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (580 мг, 10 вес. %). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 5,7 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 249 (M+1).

Стадия 4: 3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d_2)пропановая кислота

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d_2)пропаноата (4,3 г, 17,3 ммоль) в DCM (50 мл), в перемешиваемый раствор добавляли CF_3COOH (5,5 мл, 74 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 3,1 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 191 (M-1).

Стадия 5: 3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d_2)пропаноилхлорид

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d_2)пропановой кислоты (9,0 г, 41,7 ммоль) в DCM (40 мл). За этим следовало добавление дихлорида щавелевой кислоты (8,0 мл) при 0°C. К полученному добавляли DMF (0,5 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 4,0 г (41%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

Стадия 6: 3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d_2

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d_2)пропаноилхлорида (3,9 г, 18 ммоль) в DCE (40 мл). За этим следовало добавление порциями $AlCl_3$ (3,3 г, 25 ммоль) при 0°C в течение 2 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления

200 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (2:100). Это обеспечивало получение 1,5 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 175 (M+1).

Стадия 7: 8-нитро-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d_2 (соед. 318", основное) и 4-нитро-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d_2 (соед. 317", второстепенное)

В 25-мл круглодонную колбу помещали 3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d_2 (120 г). За этим следовало добавление H_2SO_4 (8,0 мл) при 0°C. К полученному добавляли HNO_3 (2,0 мл) при 0°C в течение 2 мин. В смесь добавляли H_2SO_4 (2,0 мл) при 0°C в течение 2 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, высушивали в печи при пониженном давлении. Остаток разделяли на силикагеле, элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (3:100). Это обеспечивало получение 870 мг **соед. 318"** и 290 мг **соед. 317"**, оба в виде желтых твердых веществ. **Соед. 317"**: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (s, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,42 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,22 (t, J=7,6 Гц, 2H). Соед. 318": ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46 (s, 1H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,20 (t, J=7,5 Гц, 2H).

Стадия 8: 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d_2

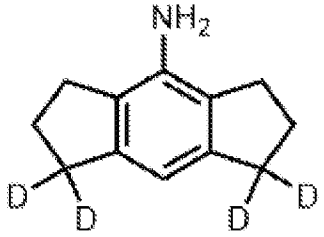
В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 8-нитро-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d_2 (870 мг) в MeOH (100 мл), в перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (87 мг, 10 вес. %). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 700 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 190 (M+1).

Стадия 9: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-3,3,5,5-d_4-4-амин

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор $LiAlD_4$ (160 мг, 3,8 ммоль) в Et_2O (40 мл). За этим следовало добавление порциями $AlCl_3$ (634 мг, 4,8 ммоль) при 0°C в течение 2 мин. В данный раствор добавляли 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d_2 (600 мг, 3,17 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор разбавляли с помощью 20 мл EtOAc. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (5:1). Это обеспечивало получение

470 мг (78%) промежуточного соединения 117 в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 178 (M+1).

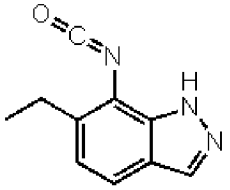
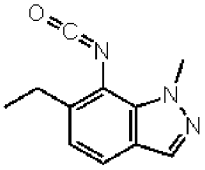
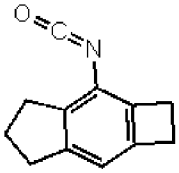
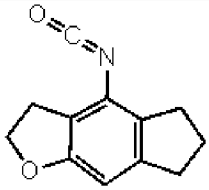
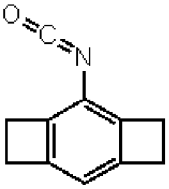
Промежуточный продукт 117A

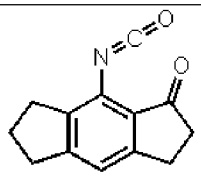
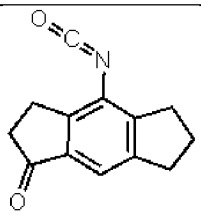
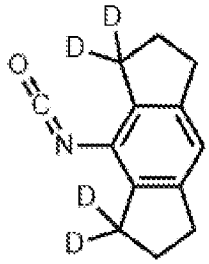
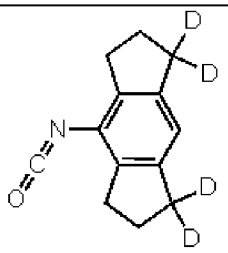


1,2,3,5,6,7-Гексагидро-s-индацен-1,1,7,7-d_4-4-амин

Промежуточное соединение 117A получали исходя из соединения **317"** и с применением такой же процедуры, как показанная на **схеме 73** выше для превращения соединения **318"** в **промежуточное соединение 117**. MS-ESI: 178 (M+1).

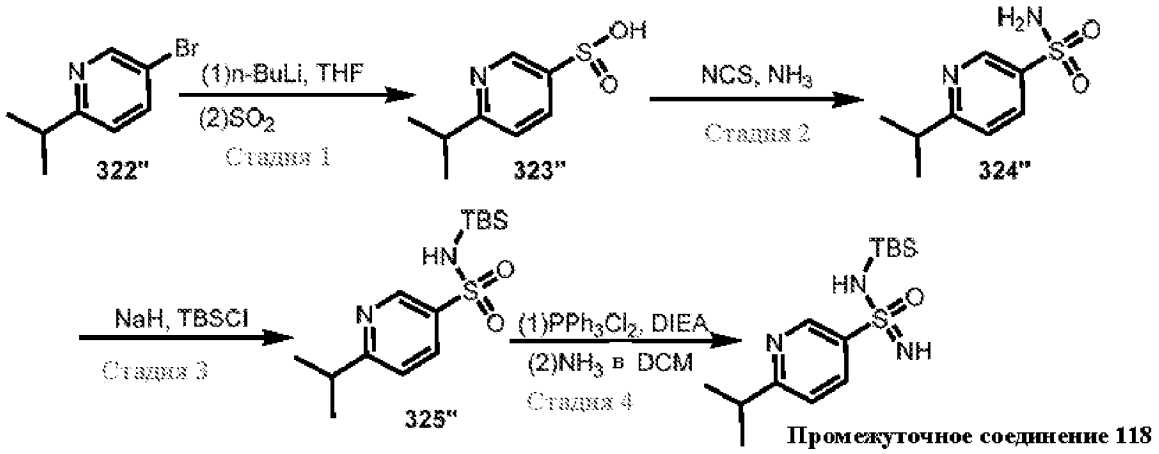
Таблица 15. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедуры, аналогичной показанной на **схеме 30** выше для превращения соединения **130"** в промежуточное соединение **44**.

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC
Промежуточное соединение 118"		6-Этил-7-изоцианато-1H-индазол
Промежуточное соединение 119"		6-Этил-7-изоцианато-1-метил-1H-индазол
Промежуточное соединение 120"		3-Изоцианато-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден
Промежуточное соединение 121"		4-Изоцианато-3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран
Промежуточное соединение 122"		2-Изоцианатотрицикло[6.2.0.03,6]дека-1,3(6),7-триен

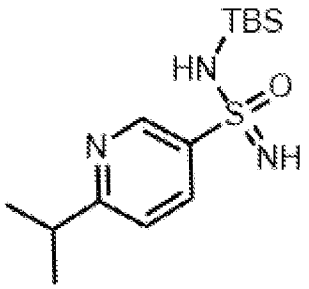
Промежуточное соединение 123"		8-Изоцианато-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(5H)-он
Промежуточное соединение 124"		4-Изоцианато-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(5H)-он
Промежуточное соединение 125"		4-Изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-3,3,5,5-d_4
Промежуточное соединение 126"		4-Изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1,1,7,7-d_4

На схемах ниже представлен синтез сульфонимидамидных **промежуточных соединений 118-123**.

Схема 74



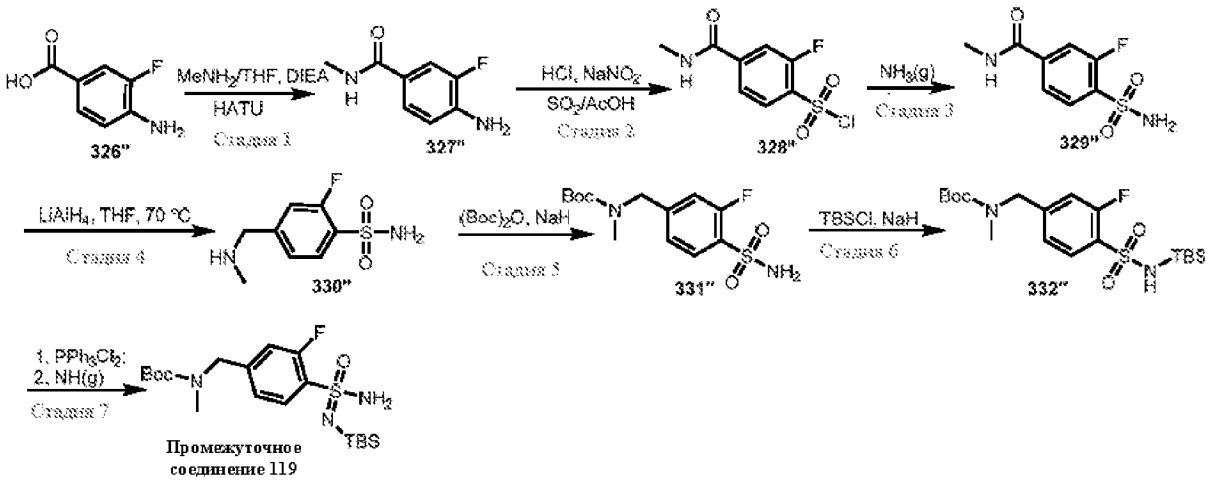
Промежуточное соединение 118



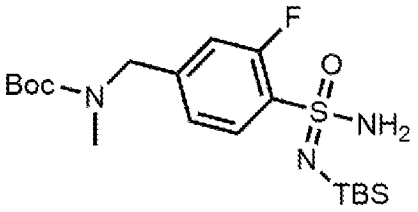
N-(Трет-бутилдиметилсилил)-6-изопропилпиридин-3-сульфонимидамид

На **стадиях 1-4** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **245''** в промежуточное соединение **88**, показанные на **схеме 56**, с получением промежуточного соединения **118** из соединения **322''**. MS-ESI: 314 (M+1).

Схема 75



Промежуточное соединение 119



Стадия 1: 4-амино-3-фтор-N-метилбензамид

В 500-мл круглодонную колбу добавляли 4-амино-3-фторбензойную кислоту (15 г, 97 ммоль) и DMF (100 мл) при к. т. В перемешиваемый раствор добавляли HATU (74 мг, 0,19 ммоль) и DIEA (25 мг, 0,19 ммоль) при 0°C. В вышеуказанную смесь добавляли одной порцией $MeNH_2$/THF (2 M, 97 мл, 194 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при к. т. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью петролейный эфир/EtOAc (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (16 г, 98%) в виде желтого масла. MS-ESI: 169 (M+1).

На **стадиях 2-3** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **27** в промежуточное соединение **29**, показанные на **схеме 9**, с получением соединения

329'' из соединения **327''**. MS-ESI: 233 (M+1).

Стадия 4: 2-фтор-4-((метиламино)метил)бензолсульфонамид

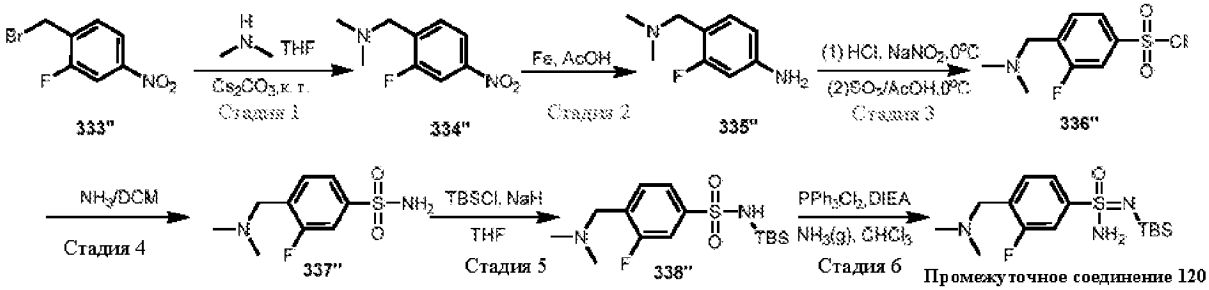
В 250-мл круглодонную колбу помещали 3-фтор-N-метил-4-сульфамоилбензамид (1,2 г) в THF (40 мл) при 0°C. В перемешиваемый раствор добавляли порциями $LiAlH_4$ (543 мг, 14 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь гасили водой (2 мл). Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (EtOAc/MeOH=25:1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 219 (M+1).

Стадия 5: трет-бутил-(3-фтор-4-сульфамоилбензил)(метил)карбамат

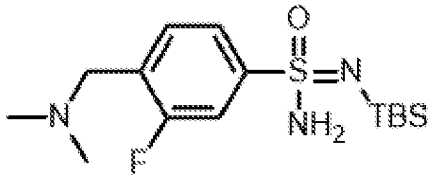
В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-фтор-4-[(метиламино)метил]бензол-1-сульфонамид (800 мг, 3,7 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C. К перемешиваемому раствор добавляли $(Boc)_2O$ (1,5 г, 6,89 ммоль) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 319 (M+1).

На **стадиях 6-7** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **248''** в промежуточное соединение **88**, показанные на **схеме 56**, с получением промежуточного соединения **119** из соединения **331''**. MS-ESI: 432 (M+1).

Схема 76



Промежуточное соединение 120



N'-(Трет-бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)-3-фторбензолсульфонимидамид

Стадия 1: 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-N, N-диметилметанамин

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-(бромметил)-2-фтор-4-нитробензола (8,0 г, 34 ммоль) в MeOH (50 мл). За этим следовало добавление по каплям диметиламина (2 M, 21 мл) с перемешиванием при 0°C в течение 5 мин. Полученный

раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 7,0 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 199 (M+1).

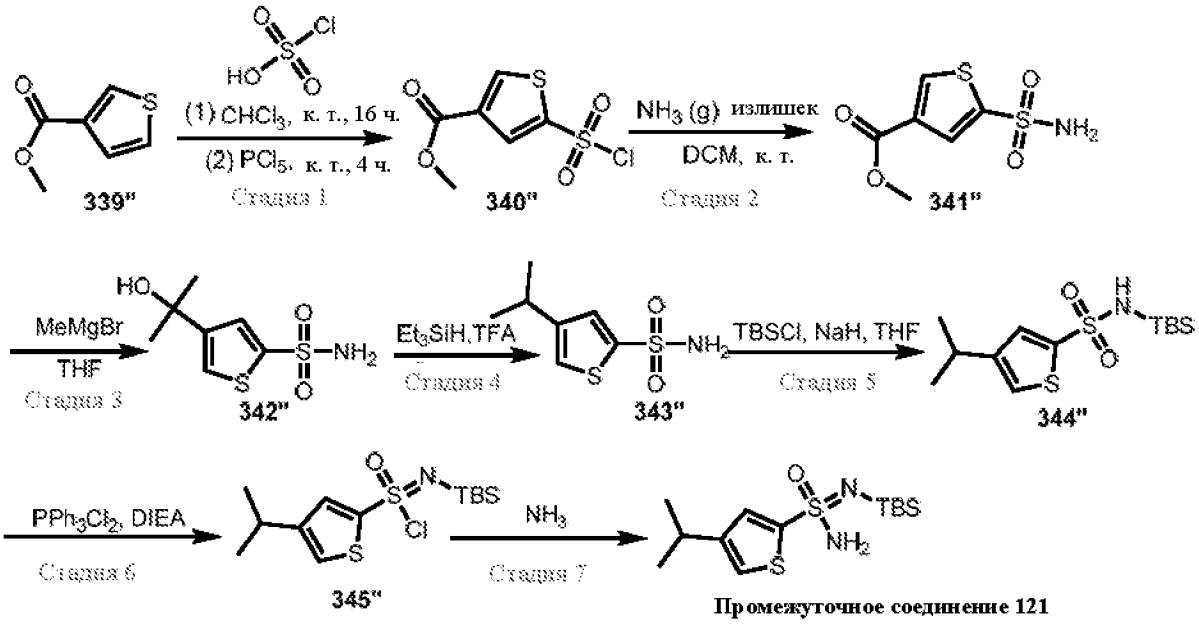
Стадия 2: 4-((диметиламино)метил)-3-фторанилин

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор [(2-фтор-4-нитрофенил)метил]диметиламина (7,0 г, 35 ммоль) в AcOH (20 мл), в перемешиваемый раствор добавляли железный порошок (10 г, 179 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/MeOH (9:1). Это обеспечивало получение 6,5 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 169 (M+1).

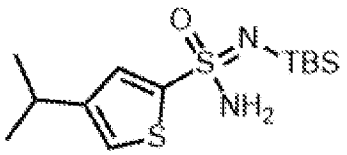
На **стадиях 3-4** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **145''** в соединение **147''**, показанные на схеме 36, с получением соединения **337''** из соединения **335''**. MS-ESI: 233 (M+1).

На **стадиях 5-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на **схеме 36**, с получением промежуточного соединения **120** из соединения **337''**. MS-ESI: 233 (M+1).

Схема 77



Промежуточное соединение 121



N'-(Трет-бутилдиметилсилил)-4-изопропилтиофен-2-сульфонимидамид

На **стадиях 1-2** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **158''** в промежуточное соединение **61**, показанные на **схеме 38**, с получением соединения **341''** из соединения **339''**. MS-ESI: 221 (M+1).

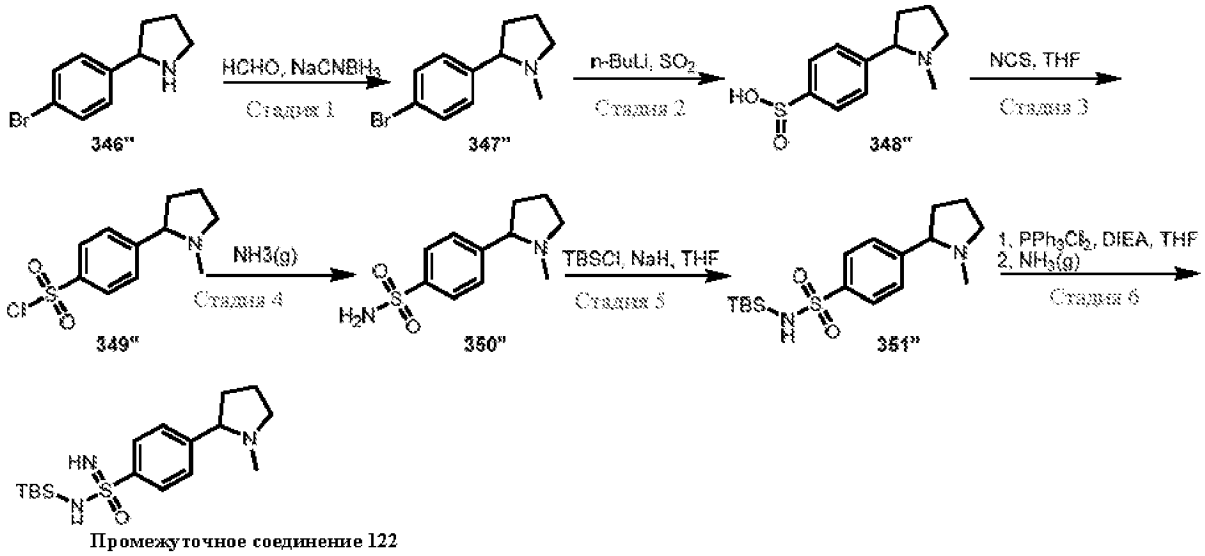
На **стадии 3** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **147''** в соединение **148''**, показанные на **схеме 36**, с получением соединения **342''** из соединения **341''**. MS-ESI: 221 (M+1).

Стадия 4: 4-изопропилтиофен-2-сульфонамид

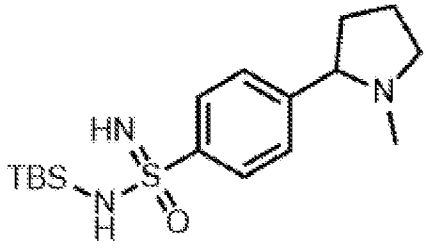
В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (1,5 г, 6,79 ммоль) в DCM (20 мл). В перемешиваемый раствор добавляли TFA (3,9 г, 34 ммоль) и Et_3SiH (2,32 г, 20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 1,1 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 206 (M+1).

На **стадиях 5-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **148''** в промежуточное соединение **59**, показанные на **схеме 36**, с получением промежуточного соединения **121** из соединения **344''**. MS-ESI: 319 (M+1).

Схема 78



Промежуточное соединение 122



N-(Трет-бутилдиметилсилил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонимидамид

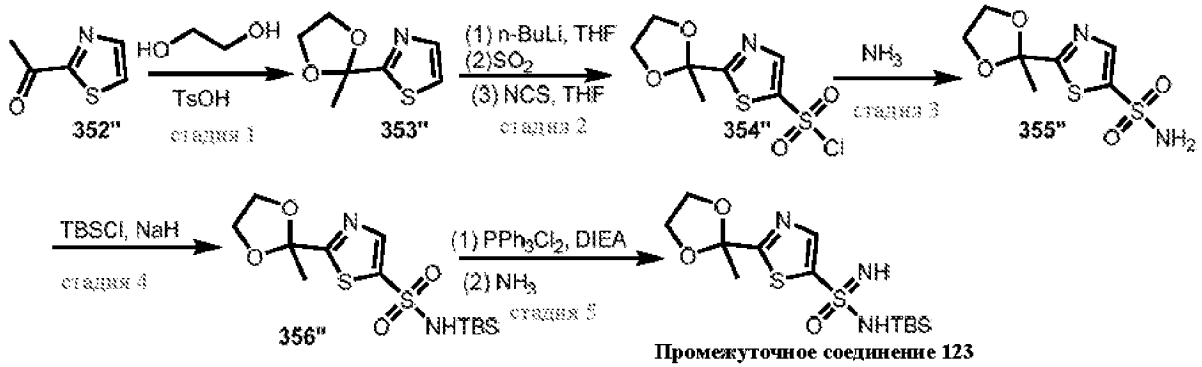
Стадия 1: 2-(4-бромфенил)-1-метилпирролидин

В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-(4-бромфенил)пирролидин (3,0 г, 13,3 ммоль) в HCHO (3,23 г, 37 вес. %), в перемешиваемый раствор добавляли $NaBH_3CN$ (2,5 г, 40 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. и

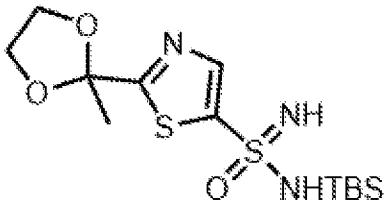
концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 2,8 г (88%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 240/242 (M+1).

На **стадиях 2-6** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **245''** в промежуточное соединение **88**, показанные на **схеме 56**, с получением промежуточного соединения **122''** из соединения **347''**. MS-ESI: 354 (M+1).

Схема 79



Промежуточное соединение 123



N-(Трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1: 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол

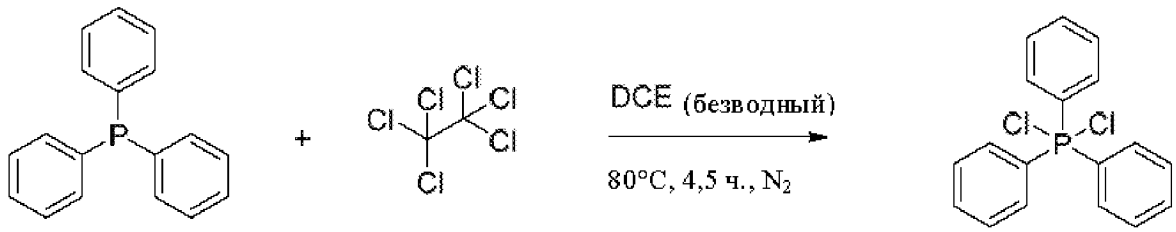
В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1-(1,3-тиазол-2-ил)этан-1-он (27 г, 212 ммоль) в толуоле (300 мл), в перемешиваемый раствор добавляли TsOH (2,0 г, 11,6 ммоль) и этан-1,2-диол (40 г, 644 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 110°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 36 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 172 (M+1).

На **стадиях 2-5** применяли аналогичные процедуры для превращения соединения **245''** в промежуточное соединение **88**, показанные на **схеме 56**, с получением промежуточного соединения **123** из соединения **353''**. MS-ESI: 363 (M+1).

Реагент 1

Дихлортрифенилфосфоран

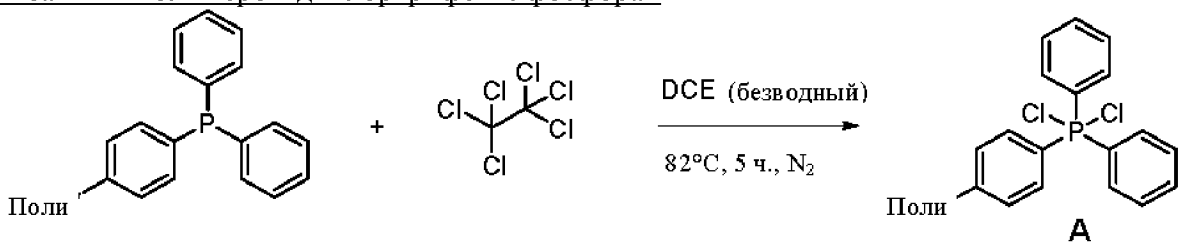
Данный реагент либо приобретали, либо получали с применением следующей процедуры:



Высушенный в печи 40 мл флакон, оснащенный магнитным мешальником, закрывали резиновой мембраной и заполняли азотом. При комнатной температуре раствор PPh_3 (0,85 г, 3,2 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (5 мл) вводили *с помощью* шприца. Реакционный сосуд погружали в ледяную/водяную баню и охлаждали в течение 5 мин. Раствор гексахлорэтана (0,76 г, 3,2 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (5 мл) вводили по каплям *с помощью* шприца. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 5 мин. и затем помещали в предварительно нагретый блок, установленный на 80°C. Нагревание продолжали в течение 4,5 ч., после чего реакцию считали завершенной. Светло-золотистый прозрачный раствор охлаждали до температуры окружающей среды. Полученный таким образом реагент переносили *с помощью* шприца в последующие реакции без какой-либо обработки или очистки. Общий объем реакционной смеси составлял 11 мл для молярных расчетов на следующих стадиях. Данный раствор, содержащий PPh_3Cl_2, хранили в атмосфере азота при комнатной температуре до момента его использования.

Реагент 2

Связанный полимером дихлортрифенилфосфоран



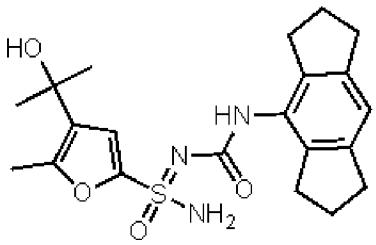
A

Связанный полистиролом PPh_3 (0,32 г, 0,32 ммоль) суспендировали в безводном дихлорэтане (6 мл) и взбалтывали на шейкере в течение 5 мин. Затем его фильтровали и процесс повторяли снова для набухания полимера. Отфильтрованную смолу суспендировали в безводном дихлорэтане (6 мл) третий раз и суспензию полностью переносили в высушенный в печи 40 мл флакон с магнитным мешальником с помощью пипетки. Флакон закрывали резиновой мембраной и подсоединяли к устойчивому потоку азота. Реакционный сосуд погружали в ледяную/водяную баню и охлаждали в течение 10 мин. Раствор гексахлорэтана (0,076 г, 0,32 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (2 мл) вводили по каплям с помощью шприца. После завершения добавления реакционную смесь погружали на 5 ч. в уже нагретый блок, установленный на 82°C. На данный момент реакцию считали завершенной. Обеспечивали постепенное достижение ею комнатной температуры и применяли на следующей стадии в том виде, как ее получили. Данный

реагент применяли в количестве 1,5 эквив. по отношению к сульфонамиду на следующей стадии.

Примеры синтеза

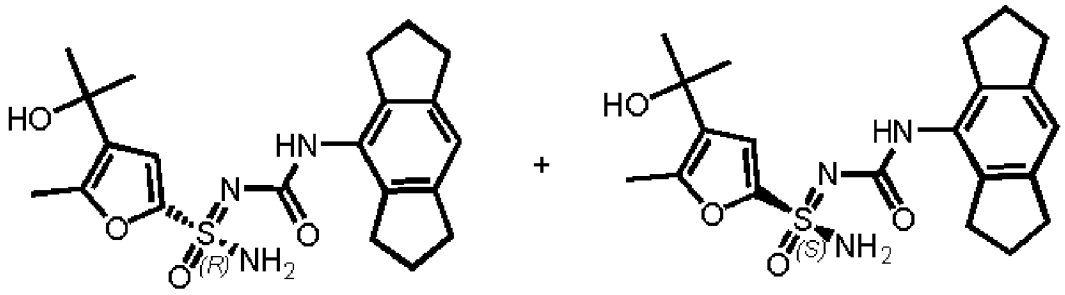
Пример 1



Пример 1 (181): N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид

Пример 1 синтезировали в соответствии с общим способом, показанным на **схеме 1**, которая проиллюстрирована ниже.

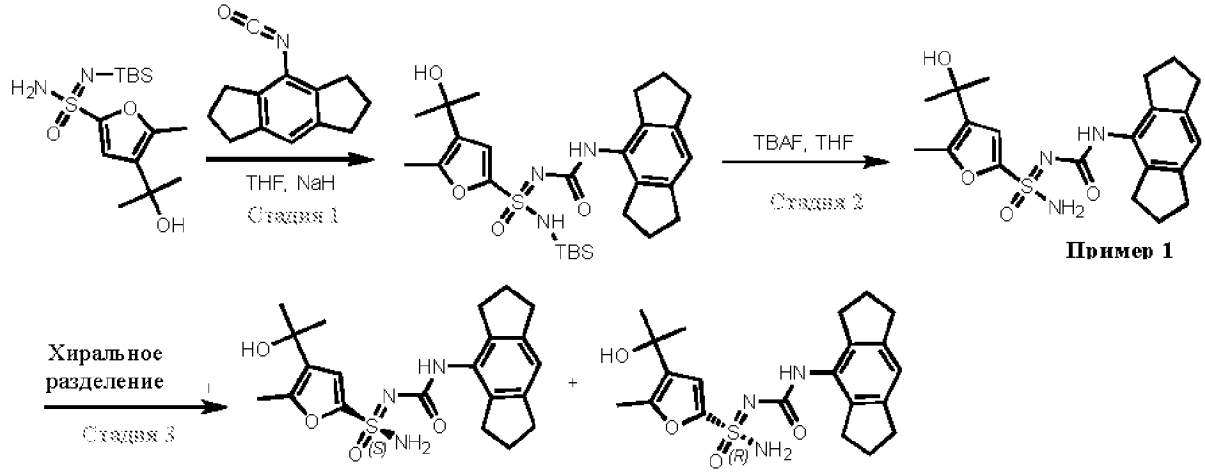
Примеры 2 и 3



Примеры 2 и 3

Примеры 2 (181a) и 3 (181b): (S)- и (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид

Примеры 2 и 3 получали посредством хирального разделения **примера 1**, как проиллюстрировано ниже.



Примеры 2 и 3

Стадия 1: N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-

илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид

В 50-мл круглодонную колбу помещали N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (200 мг, 0,6 ммоль), THF (10 мл), NaH (60 вес. %, 48 мг, 1,2 ммоль). За этим следовало добавление по каплям раствора 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (120 мг, 0,6 ммоль) в THF (1 мл) с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл NH_4Cl (нас.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 140 мг (43,8%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 532,0 (M-1).

Стадия 2: N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид

В 50-мл круглодонную колбу помещали N'-(*трет*-бутилдиметилсилил)-N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (130 г, 0,2 ммоль), THF (10 мл) и TBAF (300 мг, 0,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением способа E, при этом элюировали с градиентом 30~60% ACN. Это обеспечивало получение 82 мг (80,3%) примера 1 в виде белого твердого вещества.

Пример 1: MS-ESI: 418,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,79 (t, J=7,4 Гц, 4H), 2,71-2,63 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,94 (tt, J=7,4 и 7,4 Гц, 4H), 1,40 (s, 6H).

Стадия 3: хиральное разделение

Продукт, полученный как описано на предыдущей стадии (70 мг), разделяли с помощью Chiral-Prep-HPLC, применяя следующие условия: колонка, ChiralPak ID, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза Hex и EtOH (удерживание 20% EtOH в течение 18 мин.); скорость потока 20 мл/мин.; детектор, УФ 254/220 нм. Это обеспечивало получение 26,8 мг примера 2 (первый пик, 99% ee) в виде белого твердого вещества и 27,7 мг (второй пик, 99,3% ee) примера 3 в виде белого твердого вещества.

Пример 2: MS-ESI: 418,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,78 (t, J=7,2 Гц, 4H), 2,73-2,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,93 (tt, J=7,2 и 7,2 Гц, 4H), 1,39 (s, 6H).

Пример 3: MS-ESI: 418,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,78 (t, J=7,2 Гц, 4H), 2,73-2,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,93 (tt, J=7,2 и 7,2 Гц, 4H), 1,39 (s, 6H).

Проводили рентгеноструктурный анализ монокристаллов соединения **181a**. На фиг. 1 представлены шаростержневые модели асимметричной единицы, содержащей две

кристаллографически независимые молекулы соединения **181a**, причем атомы водорода опущены для упрощения. В таблице М ниже представлены фракционные координаты атомов соединения **181a**.

Таблица М.

Фракционные координаты атомов ($\times10^4$) и эквивалентные изотопные параметры смещения атомов ($Å^2\times10^3$) для примера 2. U_{eq} определяется как 1/3 следа ортогонализированного тензора U_{IJ}.				
Атом	**x**	**y**	**z**	**U (eq)**
S1	722,5(7)	5368,3(5)	6903,3(4)	14,52(18)
S2	4304,8(7)	505,4(5)	3262,9(4)	16,15(18)
O1	2143(2)	6680,8(16)	8220,2(13)	16,1(4)
O2	-195(2)	4624,4(17)	6478,0(14)	21,9(5)
O5	2874(2)	1624,4(17)	1805,2(15)	22,8(5)
O6	5238(2)	-141,6(18)	3795,4(15)	25,6(5)
O3	1492(3)	5769,7(18)	5397,8(14)	25,5(5)
O7	2974(2)	2151,0(17)	3638,1(14)	24,6(5)
N1	51(2)	7218,5(19)	8513,8(16)	14,6(5)
N2	59(3)	5986,0(18)	7536,5(16)	15,3(5)
O4	2422(3)	8513(2)	4297,8(17)	34,3(6)
N4	4956(2)	2247(2)	1576,1(16)	16,9(5)
O8	2771(3)	3430(2)	6070,3(18)	36,7(6)
N5	4980(3)	1071,7(19)	2602,6(17)	16,6(5)
N3	2120(3)	4817(2)	7347,5(17)	16,3(5)
C13	854(3)	6633(2)	8105,0(18)	12,9(6)
C1	605(3)	7947(2)	9133,7(19)	14,4(6)
N6	2978(3)	-121(2)	2801,8(19)	20,2(6)
C22	4388(3)	2952(2)	936,5(19)	16,2(6)
C24	5733(3)	2203(2)	-207(2)	18,3(6)
C34	4164(3)	1656(2)	1979(2)	16,6(6)
C11	-695(3)	7200(2)	10304,5(19)	17,2(6)
C12	267(3)	7915(2)	9953,6(19)	14,2(6)
C23	4754(3)	2918(2)	127(2)	17,0(6)
C27	4221(3)	3614(2)	-494(2)	18,1(6)
C8	800(3)	8626(2)	10566(2)	17,0(6)

C28	3315(3)	4357(2)	-324(2)	18,6(6)
C4	2436(4)	10034(2)	8218(2)	23,3(7)
C7	1688(3)	9377(2)	10382(2)	16,9(6)
C29	2969(3)	4399(2)	492(2)	18,0(6)
C9	237(3)	8445(2)	11388(2)	20,4(6)
C38	2557(3)	2633(3)	4320(2)	24,9(7)
C2	1458(3)	8717(2)	8931,9(19)	15,1(6)
C6	2005(3)	9409(2)	9557(2)	17,2(6)
C26	4804(3)	3424(2)	-1310(2)	21,8(7)
C31	2476(4)	5023(2)	1822(2)	24,4(7)
C5	2927(3)	10137(2)	9193(2)	19,6(6)
C16	2044(3)	7389(3)	5427(2)	22,4(7)
C25	5416(4)	2367(3)	-1181(2)	24,1(7)
C15	1514(3)	7144(2)	6188(2)	21,6(6)
C33	3503(3)	3713(2)	1124(2)	16,9(6)
C37	3005(3)	2117(3)	5067(2)	23,8(7)
C30	2028(3)	5128(2)	844(2)	20,5(6)
C10	-360(4)	7379(2)	11275(2)	23,9(7)
C36	3748(3)	1285(3)	4821(2)	24,5(7)
C17	2020(4)	6535(3)	4974(2)	28,3(7)
C14	1181(3)	6178(2)	6137,8(19)	19,0(6)
C35	3710(3)	1326(2)	3973(2)	23,7(7)
C19	2583(3)	8401(3)	5214(2)	26,0(7)
C3	1902(3)	8960(2)	8090(2)	19,0(6)
C32	3002(3)	3944(2)	1954(2)	21,0(6)
C40	2768(4)	2390(3)	5955(2)	33,7(8)
C20	1804(4)	9231(3)	5566(3)	34,6(8)
C39	1810(4)	3575(3)	4092(3)	35,7(8)
C42	1313(4)	2062(3)	6087(3)	40,3(9)
C21	4139(4)	8447(3)	5541(3)	40,0(9)
C18	2406(5)	6256(3)	4130(3)	44,7(10)
C41	3893(5)	1934(4)	6622(3)	54,3(12)

Проводили рентгеноструктурный анализ монокристаллов соединения **181b**. На фиг. 2 представлены шаростержневые модели асимметричной единицы, содержащей две

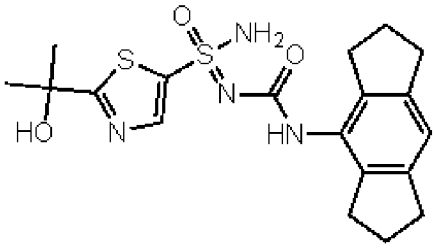
кристаллографически независимые молекулы соединения **181b**, причем атомы водорода опущены для упрощения. В таблице N ниже представлены фракционные координаты атомов соединения **181b**.

Таблица N.

Фракционные координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотопные параметры смещения атомов ($Å^2 \times 10^3$) для примера 3. U_{eq} определяется как 1/3 следа ортогонализированного тензора U_{IJ}.				
Атом	**x**	**y**	**z**	**U (eq)**
S1	9264,0(7)	4621,3(5)	3094,0(4)	16,15(17)
S2	5705,1(7)	9485,8(5)	6733,7(4)	19,00(17)
O1	7853(2)	3305,2(16)	1778,9(13)	18,6(4)
O7	7027(2)	7842,4(18)	6357,2(15)	26,4(5)
O2	10182(2)	5364,5(17)	3520,0(14)	23,6(5)
O5	7131(2)	8368,0(19)	8192,5(15)	25,5(5)
O3	8512(3)	4220,7(18)	4605,0(14)	26,6(5)
O6	4770(2)	10133,7(19)	6200,8(15)	28,4(5)
O8	7211(3)	6563(2)	3921,7(19)	38,6(7)
O4	7597(3)	1484(2)	5713,0(18)	37,3(6)
N2	9933(3)	4006,4(19)	2465,8(16)	17,8(5)
N1	9943(2)	2773(2)	1482,7(16)	16,3(5)
N4	5051(3)	7745(2)	8421,8(17)	20,2(5)
N3	7870(3)	5173(2)	2653,4(17)	18,4(5)
N5	5031(3)	8923(2)	7390,2(17)	19,9(5)
C14	9136(3)	3353(2)	1894,3(18)	15,8(6)
C1	9391(3)	2043(2)	864,7(19)	17,4(6)
N6	7031(3)	10109(2)	7191,6(19)	23,0(6)
C30	5618(3)	7045(2)	9058(2)	19,3(6)
C6	9205(3)	1370(2)	-570(2)	20,1(6)
C53	7446(4)	7363(3)	5675(2)	26,1(7)
C32	4273(3)	7792(2)	10199(2)	20,6(6)
C2	9731(3)	2078(2)	44,2(19)	16,8(6)
C43	5846(3)	8333(2)	8016(2)	20,2(6)
C3	10685(3)	2795(2)	-304(2)	20,3(6)
C37	7028(3)	5597(2)	9506(2)	21,2(6)

C7	8316(3)	620(2)	-386(2)	20,2(6)
C35	5773(3)	6383(2)	10493(2)	20,7(6)
C10	7573(4)	-36(3)	1780(2)	27,4(7)
C36	6681(3)	5639(2)	10322(2)	21,2(6)
C22	8481(3)	2845(3)	3816(2)	23,0(6)
C8	8002(3)	584(2)	440(2)	20,3(6)
C39	7525(4)	4977(3)	8177(2)	28,0(7)
C31	5248(3)	7078(2)	9867(2)	19,6(6)
C52	6981(3)	7875(3)	4927(2)	24,2(7)
C12	8541(3)	1280(2)	1066,4(19)	18,0(6)
C34	5191(4)	6574(3)	11302(2)	24,8(7)
C51	6252(4)	8707(3)	5170(2)	26,7(7)
C33	4585(4)	7630(3)	11175(2)	27,6(7)
C24	7990(4)	3461(3)	5032(2)	30,5(8)
C23	7962(3)	2603(3)	4580(2)	24,0(7)
C50	6302(4)	8662(3)	6020(2)	25,4(7)
C9	7077(3)	-142(2)	804(2)	23,6(7)
C38	7972(3)	4873(2)	9155(2)	23,5(7)
C5	9763(4)	1551(3)	-1391(2)	24,9(7)
C41	6502(3)	6286(2)	8872(2)	20,5(6)
C21	8811(3)	3816(2)	3866,6(19)	20,4(6)
C4	10356(4)	2619(3)	-1277(2)	28,3(7)
C11	8099(3)	1036(2)	1909(2)	22,6(6)
C40	7006(3)	6055(3)	8044(2)	24,5(6)
C25	7419(4)	1599(3)	4793(2)	26,8(7)
C58	8189(4)	6425(3)	5905(3)	37,6(9)
C54	7221(4)	7601(3)	4036(2)	34,1(8)
C27	8195(4)	774(3)	4438(3)	38,1(9)
C29	7607(6)	3737(3)	5874(3)	46,7(10)
C56	8674(4)	7924(3)	3907(3)	42,4(10)
C28	5872(4)	1551(3)	4471(3)	44,2(10)
C57	6101(6)	8060(4)	3369(3)	58,9(14)

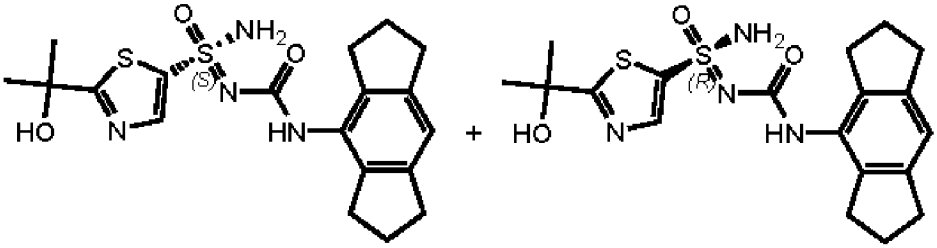
Пример 4



Пример 4 (101'): N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Пример 4 (выше) синтезировали в соответствии с общими способами на **схемах 2 и 3**, как проиллюстрировано на изображении **пути 1** и **пути 2** ниже.

Примеры 5 и 6

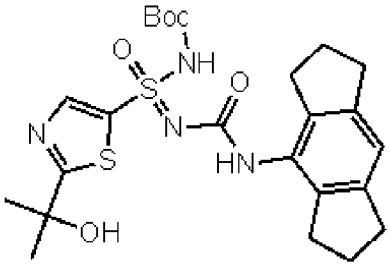


Примеры 5 и 6 (стереохимия не установлена)

Примеры 5 (101) и 6 (102): (S)- и (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Примеры 5 и 6 (выше) синтезировали в соответствии с общими способами, показанными на **схемах 2 и 3**, как проиллюстрировано в **пути 1** и **пути 2** ниже.

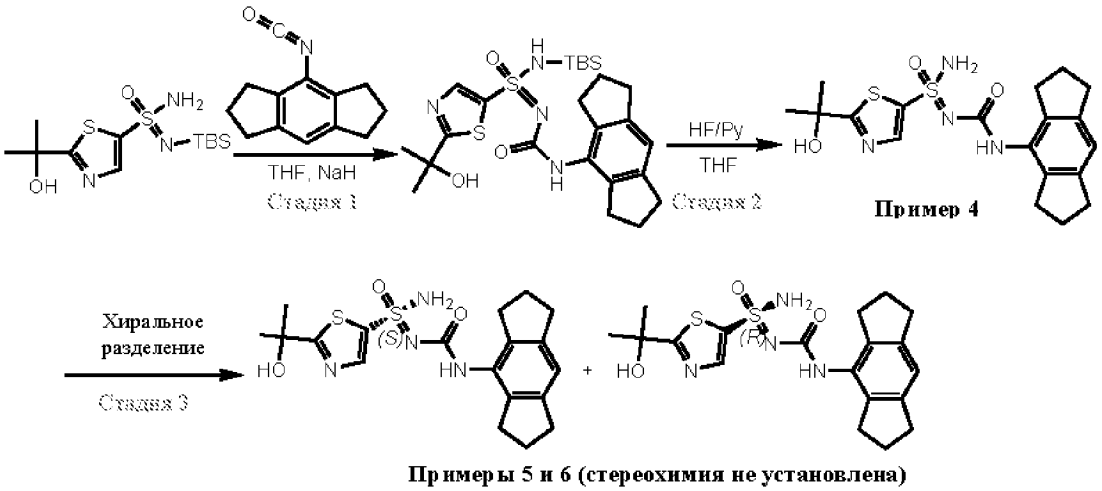
Пример 7



Пример 7 (194): трет-бутил-N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоилкарбамат

Пример 7 синтезировали в соответствии с общим способом, показанным на **схеме 3**, как проиллюстрировано в **пути 2** ниже.

Путь 1



Примеры 5 и 6 (стереохимия не установлена)

Стадия 1: N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (336 мг, 1,0 ммоль) в THF (10 мл). В данный раствор добавляли порциями NaH (60 вес. %, 80 мг, 2,0 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 15 минут, после чего следовало добавление по каплям раствора 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (209 мг, 1,1 ммоль) в THF (5 мл) с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл NH_4Cl (нас.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл DCM и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 535 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 535,0 (M+1).

Стадия 2: N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (535 мг, неочищенный, 1,0 ммоль) в THF (10 мл). В данный раствор добавляли по каплям HF/Py (70 вес. %, 143 мг, 5,0 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл этилацетата и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением способа E с градиентом ACN/вода (от 20% до 60% за 10 минут). Это обеспечивало получение 189 мг (45%, 2 стадии) примера 4 в виде белого твердого вещества.

Пример 4: MS-ESI: 421,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (br s, 2H), 6,86 (s, 1H) 6,28 (s, 1H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,49 (s, 6H).

Стадия 2: хиральное разделение

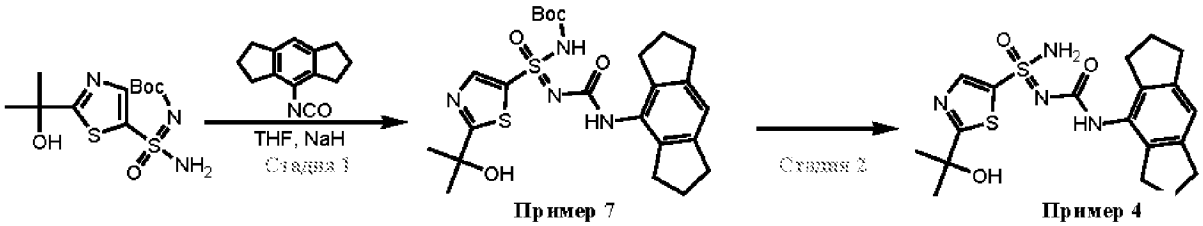
Продукт, полученный как описано на предыдущей стадии (189 мг), разделяли с

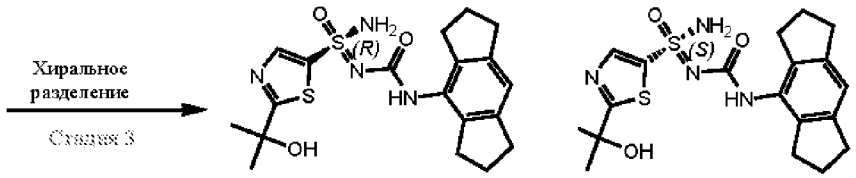
помощью Chiral-Prep-HPLC, применяя следующие условия: колонка, CHIRAL Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза Hex (0,1% DEA) и EtOH (удерживание 20% EtOH в течение 16 мин.); скорость потока 20 мл/мин.; детектор, УФ 254/220 нм. Это обеспечивало получение 70 мг примера 5 (первый пик, 99% ее **101**) в виде белого твердого вещества и 65 мг примера 6 (второй пик, 97,5% ее **102**) в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия этих двух изомеров не была установлена.

Пример 5: MS-ESI: 421,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (br s, 2H), 6,87 (s, 1H) 6,29 (s, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Пример 6: MS-ESI: 421,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 6,87 (s, 1H) 6,27 (s, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Путь 2:





Примеры 5 и 6 (стереохимия не установлена)

Стадия 1: трет-бутил-N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоилкарбамат

Трет-бутил(амино(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамат (12 г, 37 ммоль) растворяли в высушенном THF (200 мл). В раствор добавляли порциями NaH (17,7 г, 60%, 44 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Свежеприготовленный 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (7,4 г, 37 ммоль) растворяли в высушенном THF (50 мл) и раствор добавляли по каплям к первой смеси при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакцию гасили ледяной водой (100 мл) и значение pH полученного раствора регулировали до 6 с помощью HCO_2H. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл), объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 17,5 г примера 7 в виде неочищенного серого твердого вещества.

Пример 7: MS-ESI: 521,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD-d_4) δ 8,14 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,00-2,60 (m, 8H), 2,20-1,90 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 2: N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Неочищенный трет-бутил(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат (неочищенный, 17,5 г) растворяли в THF (200 мл). В раствор добавляли HCl (200 мл, 4 М в 1,4-диоксане) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с SiO_2-гелем, элюировали с помощью MeOH/DCM (5%) и дополнительно очищали с помощью колонки с обращенной фазой с градиентом MeOH/вода (от 50% до 80% за 50 минут) с получением 12 г **примера 4** (51%, 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

Пример 4: MS-ESI: 421,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (br s, 2H), 6,86 (s, 1H) 6,28 (s, 1H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,49 (s, 6H).

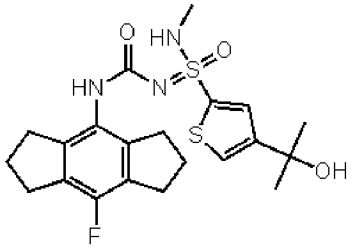
Стадия 3: хиральное разделение

Продукт, полученный как описано на предыдущей стадии (12 г), разделяли с помощью Chiral-Prep-SFC, применяя следующие условия: колонка, CHIRALPAK IF, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2: 60, подвижная фаза B: MeOH (2 мМ NH_3-MeOH): 40; скорость потока: 40 мл/мин.; детектор, УФ 220 нм. Это обеспечивало получение 3,8 г примера 6 (первый пик, 99% ее **102**) в виде белого твердого вещества и 4,6 г примера 5 (второй пик, 97,5% ее **101**) в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия этих двух изомеров не была установлена.

Пример 5: MS-ESI: 421,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (br s, 2H), 6,87 (s, 1H) 6,29 (s, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Пример 6: MS-ESI: 421,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 6,87 (s, 1H) 6,27 (s, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Пример 8



Пример 8 (270): N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфонимидамид (схема 4)

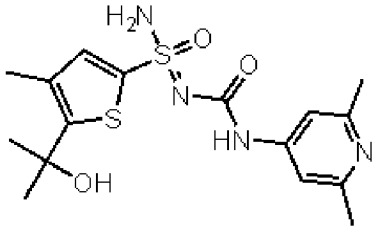
Пример 8 синтезировали в соответствии с общим способом, показанным на **схеме 4**.

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-фтор-8-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-

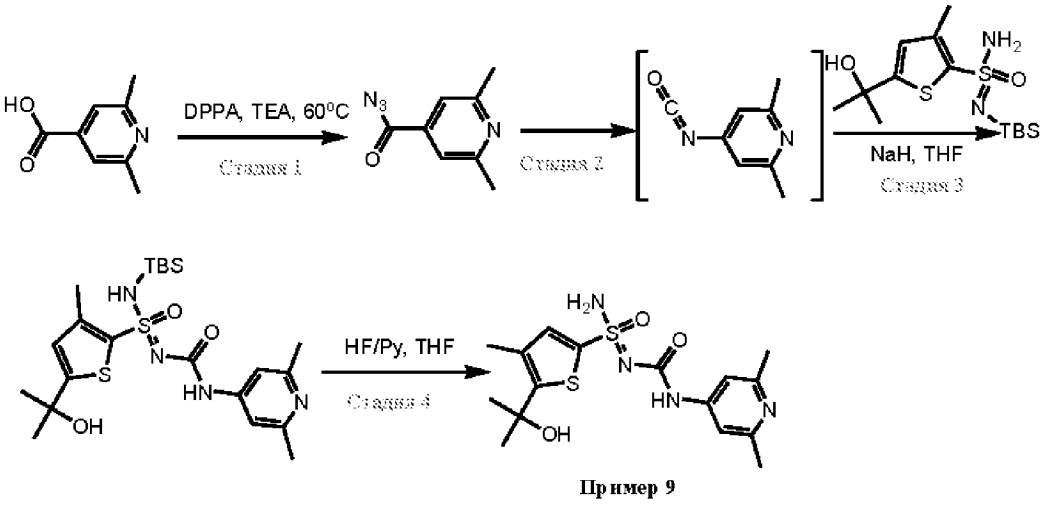
индацена (110 мг, 0,51 ммоль) в DCM (5 мл). В раствор добавляли TEA (153 мг, 1,51 ммоль) и 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиофен-2-сульфонимидамид (120 мг, 0,51 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением способа E, при этом элюировали с градиентом 30~74% ACN. Это обеспечивало получение 80 мг (35%) примера 8 в виде белого твердого вещества.

Пример 8: MS-ESI: 450,1 (M-1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 2,84-2,69 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 1,99 (t, J=7,2 Гц, 4H), 1,42 (d, J=2,8 Гц, 6H)

Пример 9 (204)



N'-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (схема 5)



Пример 9

Стадия 1: 4-азидо-2,6-диметилпиридин

Раствор 2,6-диметилпиридин-4-карбоновой кислоты (151 мг, 1,0 ммоль) в высушенном толуоле (15 мл). В раствор добавляли DPPA (825 мг, 3,0 ммоль) и TEA (303 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Раствор концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 900 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2 и 3: N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид

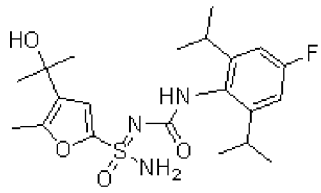
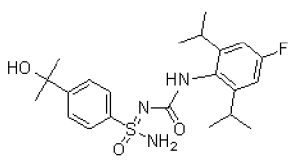
4-Азидо-2,6-диметилпиридин (900 мг, неочищенный) растворяли в THF (20 мл). В раствор добавляли N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид (349 мг, 1,0 ммоль) и NaOH (120 мг, 3,0 ммоль). Смесь

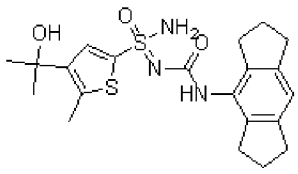
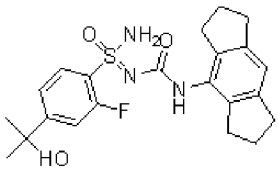
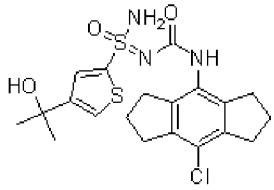
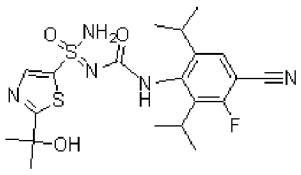
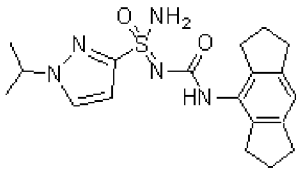
перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Раствор разбавляли с помощью 20 мл воды, затем полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 500 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 497,0 (M+1).

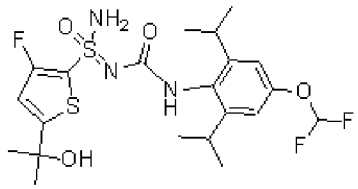
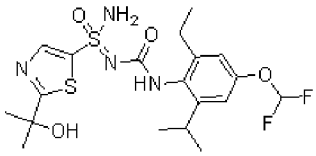
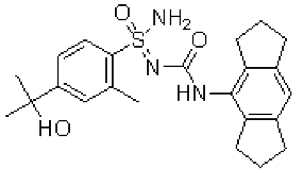
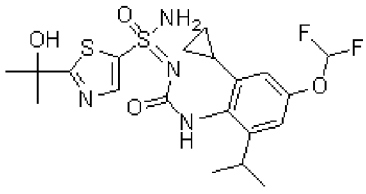
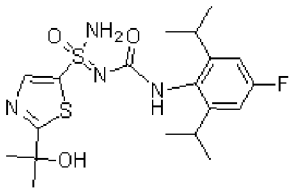
Стадия 4: N'-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид

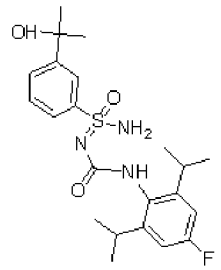
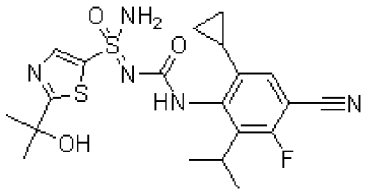
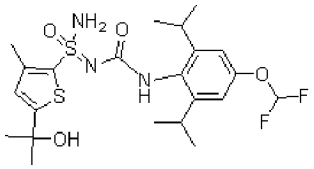
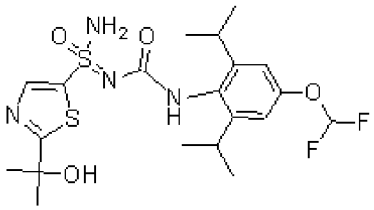
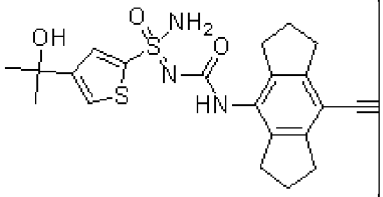
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-N'-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамида (500 мг, неочищенный) в THF (10 мл), в данный раствор добавляли по каплям HF/Py (70 вес. %, 143 мг, 5,0 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл этилацетата и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением способа E, при этом элюировали с градиентом ACN/вода (от 10% до 30% за 10 минут). Это обеспечивало получение 15 мг (4%, 4 стадии) примера 9 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 383,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (s, 1H), 7,53 (br s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

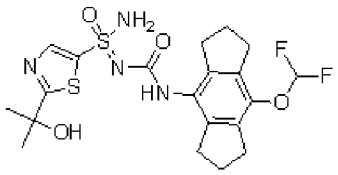
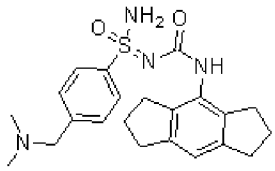
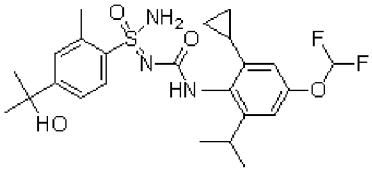
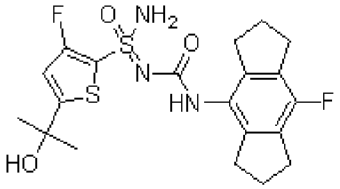
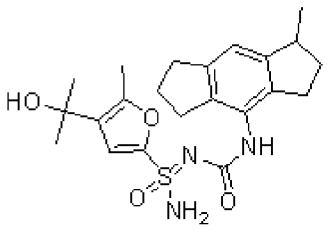
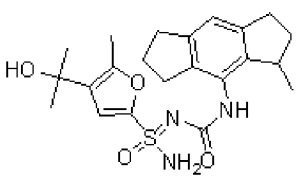
Таблица 16. Примеры из следующей таблицы получали с применением условий, аналогичных описанным в **примере 1** и на **схеме 1**, из соответствующих исходных материалов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
10	180		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	440,2
11	190		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидам	436,2

			ид	
12	182		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимидамид	434,1
13	191		2-фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	432,2
14	177		N'-(8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	452,0(M-1)
15	185		N'-(4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	468,2
16	186		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	388,1

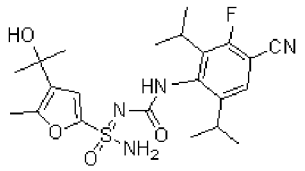
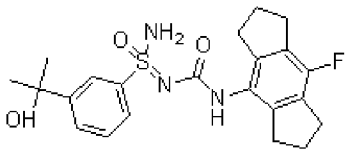
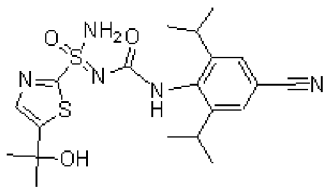
17	187		N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	508,2
18	188		N'-(4-(дифторметокси)-2-этил-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	477,1
19	192		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензолсульфонимидамид	426,2(M-1)
20	189		N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	487,1(M-1)
21	178		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	441,1(M-1)

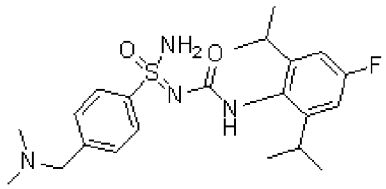
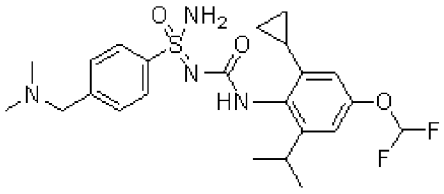
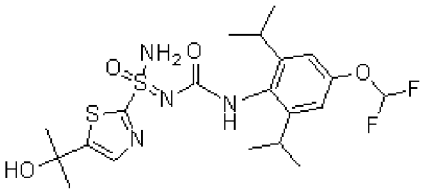
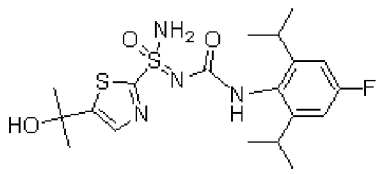
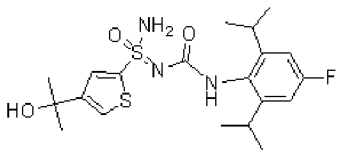
22	193		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	436,1
23	170		N'-(4-циано-6-циклопропил-3-фтор-2-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	466,1
24	168		N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид	504,3
25	171		N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	491,1
26	122		N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	443,1 (M-1)

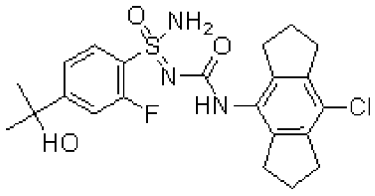
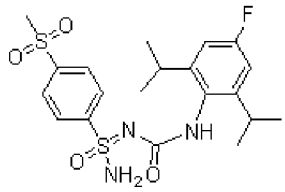
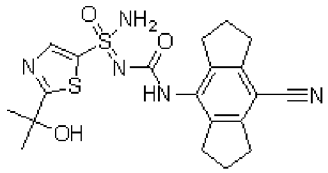
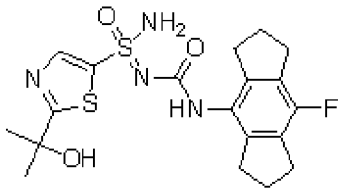
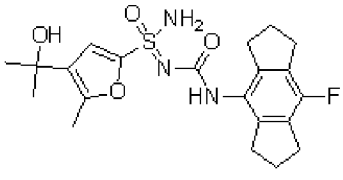
27	120		N'-(8-(дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	487,1
28	125		4-((диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	413,3
29	129		N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензолсульфонимидамид	496,2
30	213		3-фтор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	456,1
31	207		4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фуран-2-сульфонимидамид	432,2
32	195		4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фуран-2-	432,2

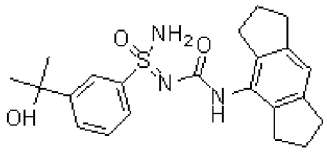
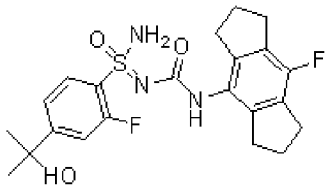
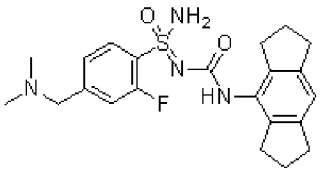
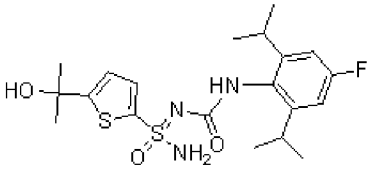
			сульфонимидамид	

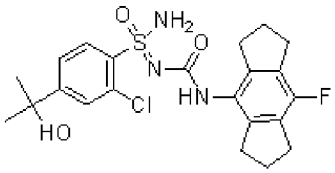
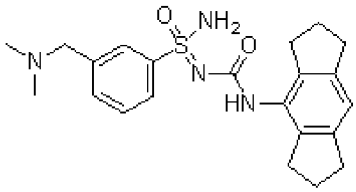
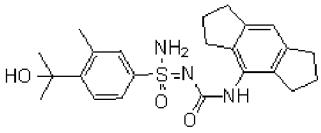
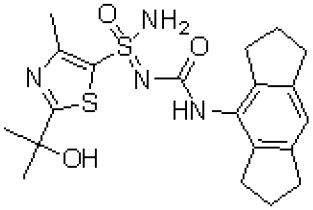
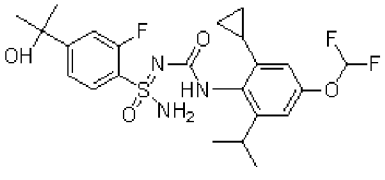
Таблица 17. Примеры из следующей таблицы получали с применением условий, аналогичных описанным в **примере 4, путь 1**, и на **схеме 2**, из соответствующих исходных материалов.

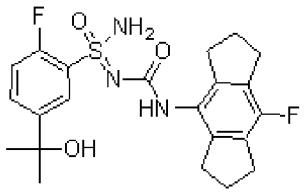
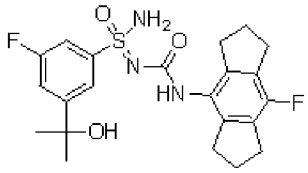
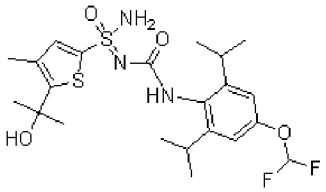
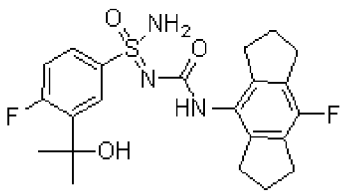
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
33	179		N'-(4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	465,2
34	105		N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	432,2
35	121		N'-(4-циано-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	448,1 (M-1)

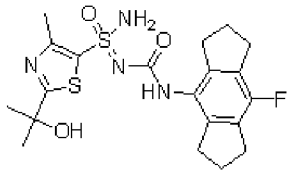
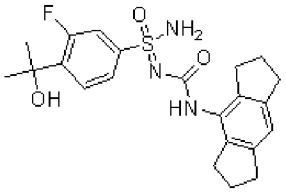
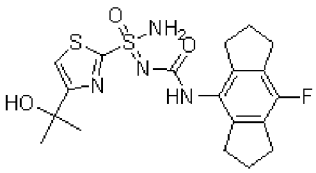
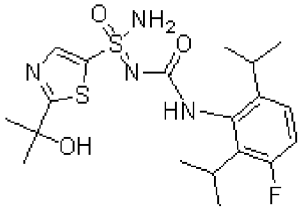
36	145		4-((диметиламино)метил)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)бензолсульфонимидамид	435,2
37	131		N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид	481,3
38	132		N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	489,1 (M-1)
39	144		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	441,1 (M-1)
40	149		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	440,1 (M-1)

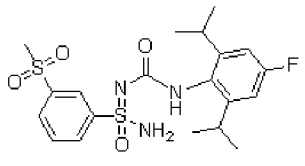
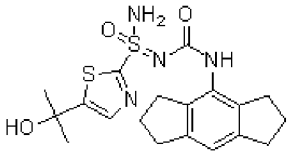
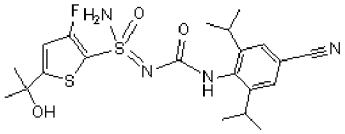
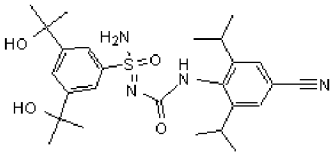
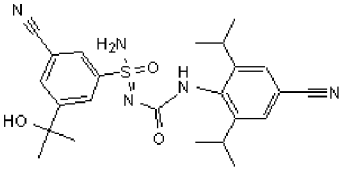
41	152		N'-(8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	466,2
42	150		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	454,1 (M-1)
43	167		N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	444,2 (M-1)
44	106		N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	437,1 (M-1)
45	107		N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-	436,2

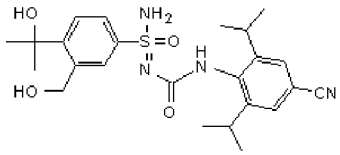
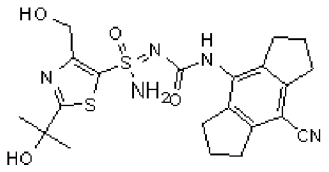
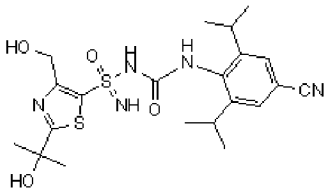
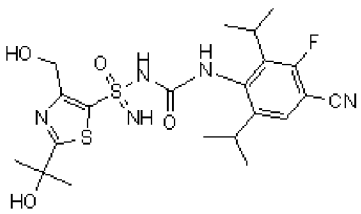
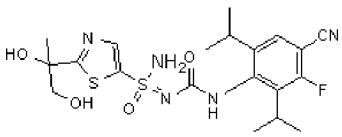
			илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	
46	110		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	414,2
47	151		2-фтор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	448,1 (M-1)
48	154		4-((диметиламино)метил)-2-фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	431,2
49	148		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	442,2

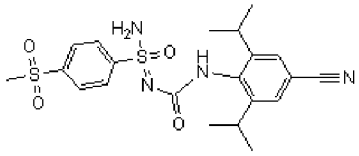
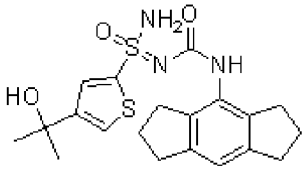
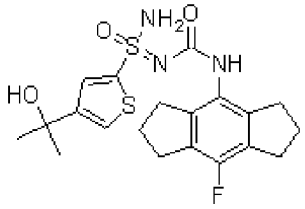
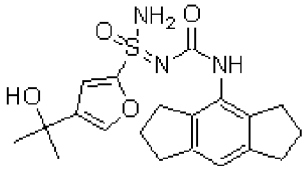
50	153		2-хлор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	464,1 (M-1)
51	109		3-((диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	411,1 (M-1)
52	135		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилбензолсульфонимидамид	428,2
53	134		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидамид	435,1
54	130		N'-((2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенил)ка	500,2

			рбамоил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	
55	212		2-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	450,2
56	205		3-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	450,2
57	143		N'-((4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиофен-2-сульфонимидамид	504,2
58	206		4-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-(2-	450,2

			гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	
59	108		N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидамид	453,1
60	202		3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	432,2
61	208		N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	439,1
62	197		N'-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	443,2

63	196		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	456,1
64	124		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	421,1
65	173		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	467,2
66	172		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3,5-бис(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	501,2
67	174		3-циано-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	468,2

68	158		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-(гидроксиметил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	473,2
69	220		N'-((8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	476,1
70	157		N-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	480,2
71	161		N-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	498,2
72	159		N'-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)	484,1

			карбамоил)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	
73	165		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	463,1
74	183		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	418,1(M-1)
75	176		N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	438,0
76	136		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид	404,2

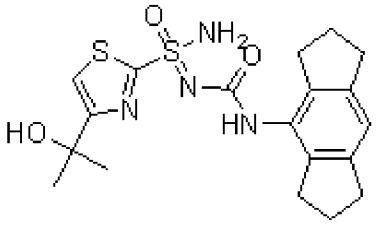
77	209		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	421,1

Таблица 18. Примеры из следующей таблицы получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 9 и на схеме **5**, из соответствующих исходных материалов.

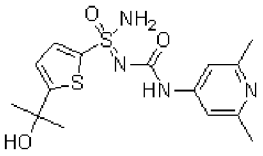
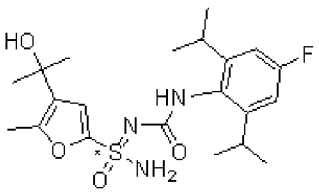
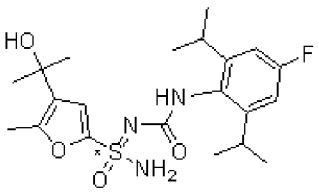
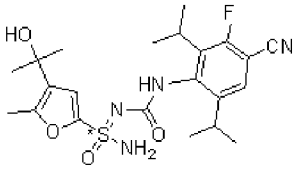
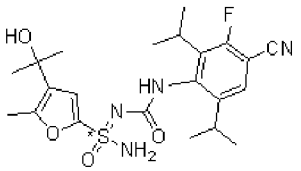
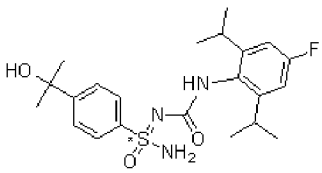
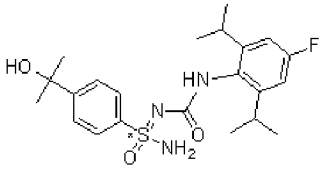
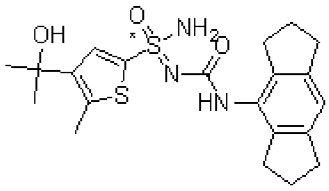
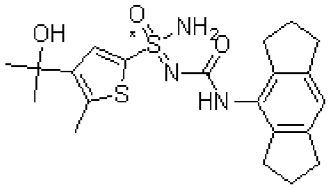
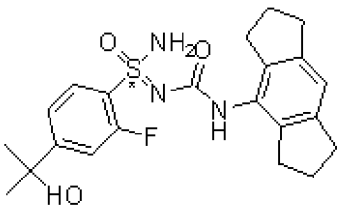
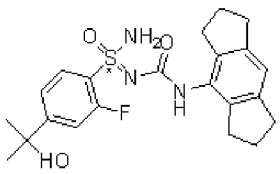
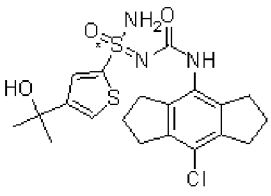
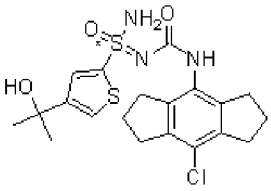
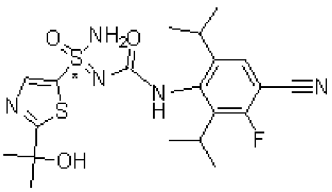
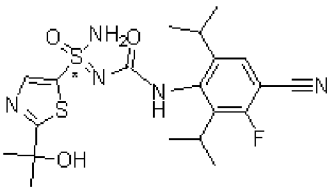
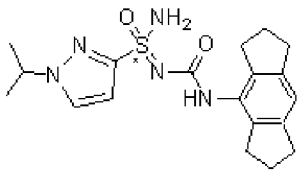
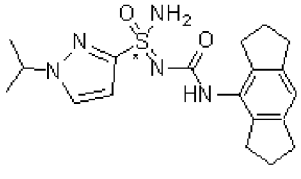
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
78	203		N-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	369,1

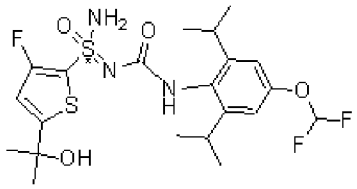
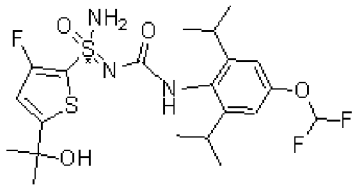
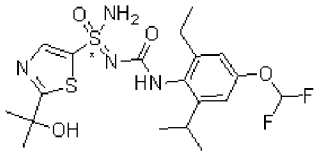
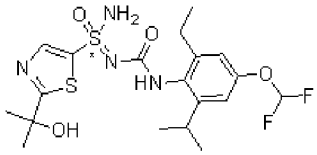
Таблица 19. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических примеров, описанных выше, посредством хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * в хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия в данном центре не была определена.

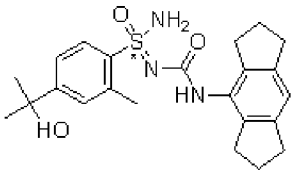
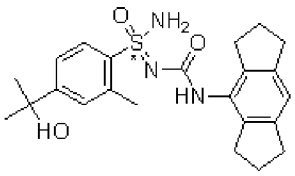
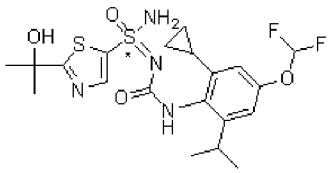
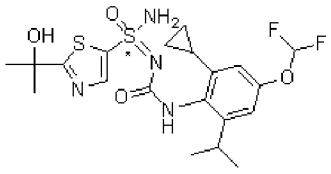
№ прим.	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS $[M+H]^+$
79	180a или 180b		(S)- или (R)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	440,3

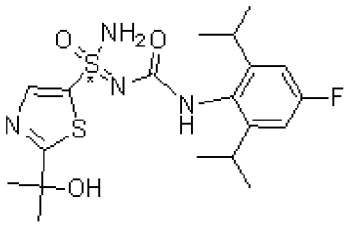
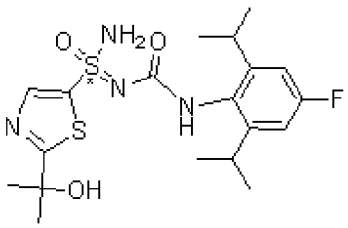
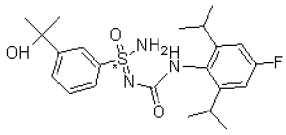
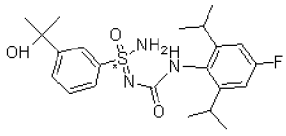
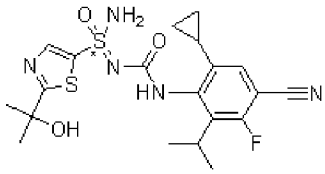
			гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид			
80	180b или 180a		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	440,3
81	179a или 179b		(S)- или (R)-N'-(4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	23% EtOH в Hex	465,3
82	179b или 179a		(R)- или (S)-N'-(4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	23% EtOH в Hex	465,3
83	190a или 190b		(S)- или (R)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	436,2
84	190b или 190a		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	436,2

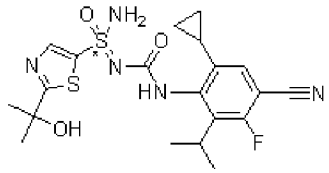
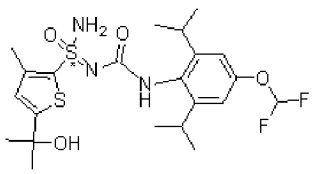
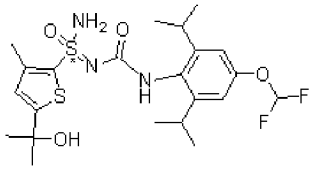
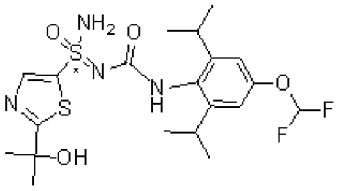
			гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид			
85	182a или 182b		(S)- или (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	434,1
86	182b или 182a		(R)- или (S)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	434,1
87	191a или 191b		(S)- или (R)-2-фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	430,1 (M-1)
88	191b или 191a		(R)- или (S)-2-фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	430,1 (M-1)
89	177a или 177b		(S)- или (R)-N'-(8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1%	452,0 (M-1)

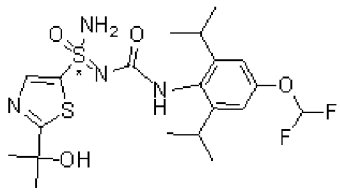
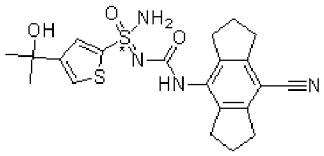
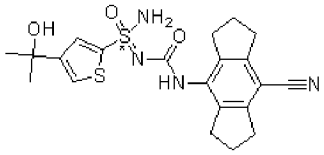
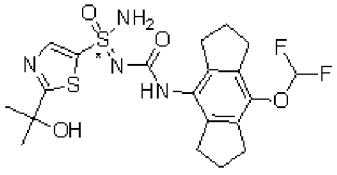
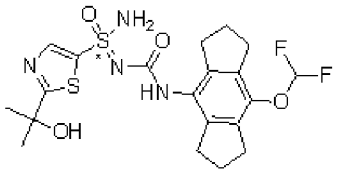
			гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид		DEA)	
90	177b или 177a		(R)- или (S)-N'-(8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	452,0 (M-1)
91	185a или 185b		(S)- или (R)-N'-(4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	466,1 (M-1)
92	185b или 185a		(R)- или (S)-N'-(4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	466,1 (M-1)
93	186a или 186b		(S)- или (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	388,1
94	186b или 186a		(R)- или (S)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	388,1

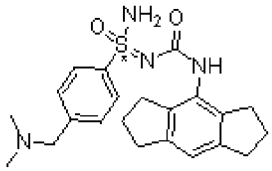
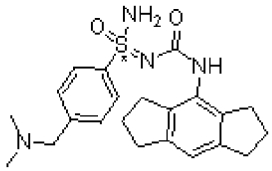
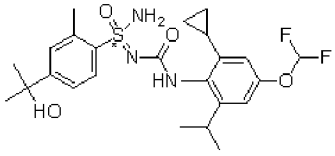
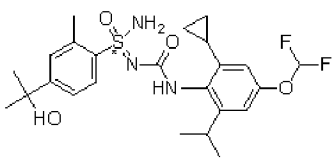
			3-сульфонимидамид			
95	187a или 187b		(S)- или (R)-N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	508,2
96	187b или 187a		(R)- или (S)-N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	508,2
97	188a или 188b		(S)- или (R)-N'-(4-(дифторметокси)-2-этил-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	477,2
98	188b или 188a		(R)- или (S)-N'-(4-(дифторметокси)-2-этил-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	477,2

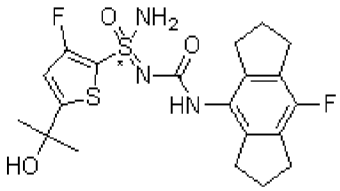
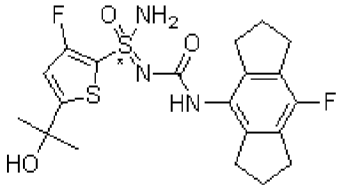
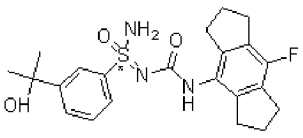
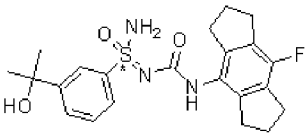
99	192a или 192b		(S)- или (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	428,2
100	192b или 192a		(R)- или (S)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	428,2
101	189a или 189b		(S)- или (R)-N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% DEA)	489,3
102	189b или 189a		(R)- или (S)-N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% DEA)	489,2

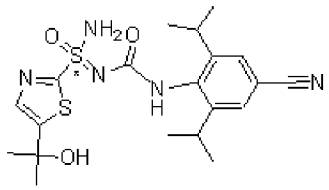
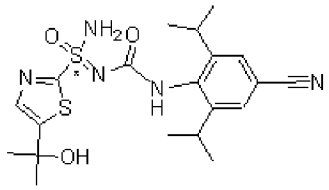
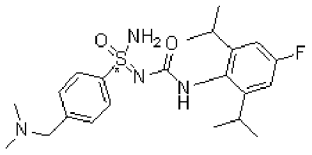
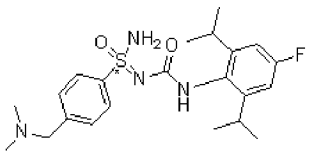
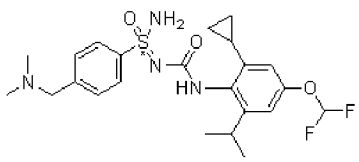
103	178a или 178b		(S)- или (R)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA (0,1% DEA) в Hex:DCM=3:1	443,2
104	178b или 178a		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA (0,1% DEA) в Hex:DCM=3:1	443,1
105	193a или 193b		(S)- или (R)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	20% IPA в Hex (0,1% DEA)	436,2
106	193b или 193a		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	20% IPA в Hex (0,1% DEA)	436,2
107	170a или 170b		(S)- или (R)-N'-(4-циано-6-циклопропил-3-фтор-2-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	466,1

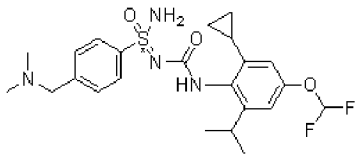
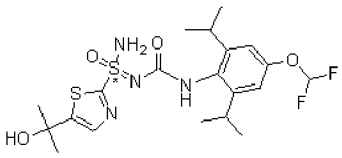
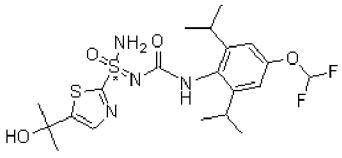
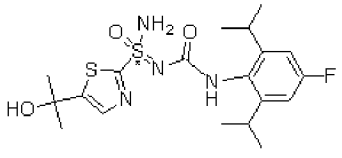
			сульфонимидамид			
108	170b или 170a		(R)- или (S)-N'-(4-циано-6-циклопропил-3-фтор-2-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	466,1
109	168a или 168b		(S)- или (R)-N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	504,2
110	168b или 168a		(R)- или (S)-N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	504,2
111	171a или 171b		(S)- или (R)-N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DCM=1:1	489,1 (M-1)

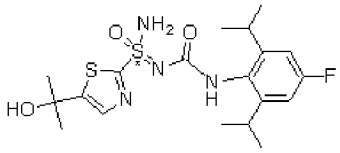
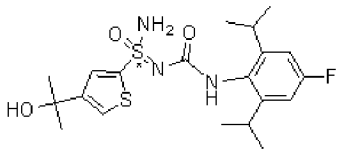
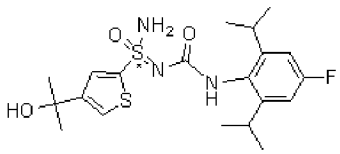
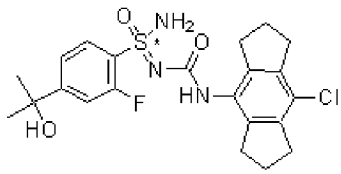
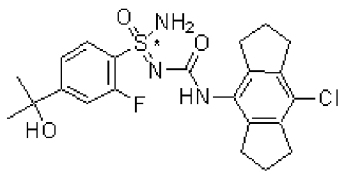
112	171b или 171a		(R)- или (S)-N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DCM=1:1	489,1 (M-1)
113	122a или 122b		(S)- или (R)-N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	443,1 (M-1)
114	122b или 122a		(R)- или (S)-N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	443,1 (M-1)
115	120a или 120b		(S)- или (R)-N'-(8-(дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	Chiral ART Cellulose-SB 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	485,1 (M-1)
116	120b или 120a		(R)- или (S)-N'-(8-(дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-	Chiral ART Cellulose-SB 2 * 25 см,	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	485,1 (M-1)

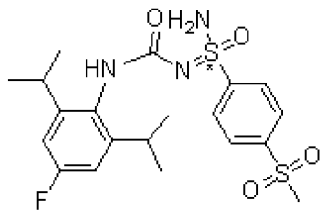
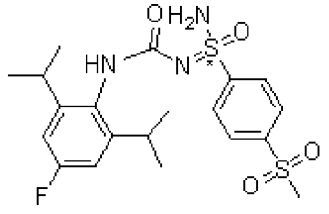
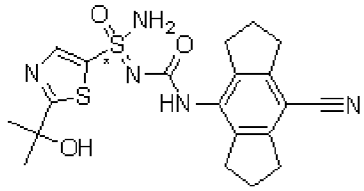
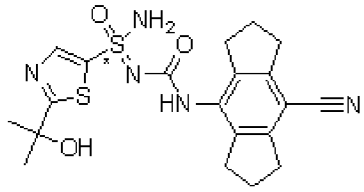
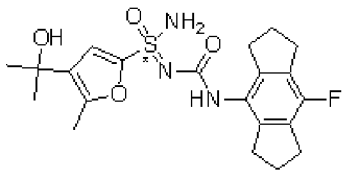
			гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	5 мкм		
117	125a или 125b		(S)- или (R)-4-((диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DCM=3:1	413,2
118	125b или 125a		(R)- или (S)-4-((диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DCM=3:1	413,2
119	129a или 129b		(S)- или (R)-N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DCM=3:1	496,2
120	129b или 129a		(R)- или (S)-N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DCM=3:1	496,2

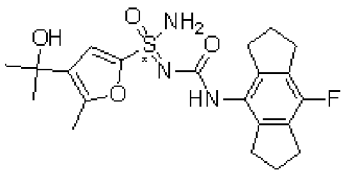
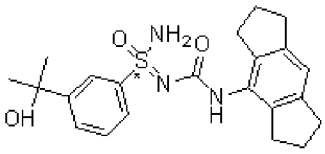
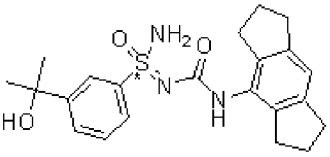
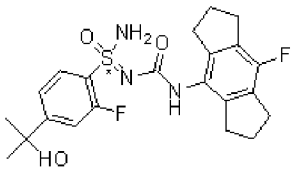
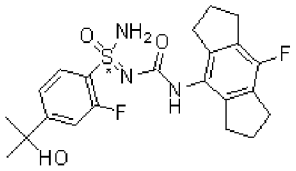
			метилбензолсульфонимидамид			
121	112a или 112b		(S)- или (R)-3-фтор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	456,1
122	112b или 112a		(R)- или (S)-3-фтор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	456,1
128	105a или 105b		(S)- или (R)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	432,1
129	105b или 105a		(R)- или (S)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	432,1

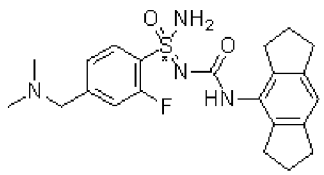
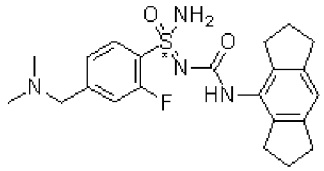
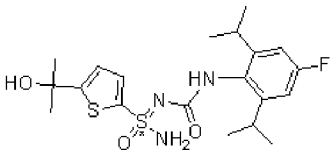
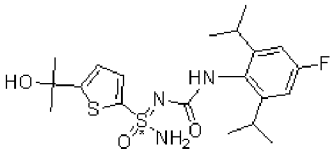
130	121a или 121b		(S)- или (R)-N'-(4-циано-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	448,1 (M-1)
131	121b или 121a		(R)- или (S)-N'-(4-циано-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	448,1 (M-1)
132	145a или 145b		(S)- или (R)-4-((диметиламино)метил)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	435,2
133	145b или 145a		(R)- или (S)-4-((диметиламино)метил)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	435,2
134	131a или 131b		(S)- или (R)-N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидами	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex	481,2

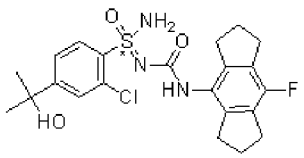
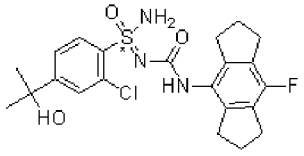
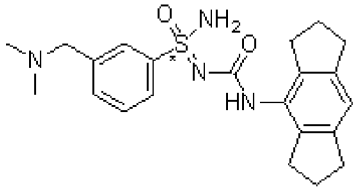
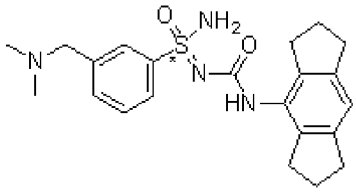
			д			
135	131b или 131a		(R)- или (S)-N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex	481,2
136	225a или 225b		(S)- или (R)-N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	20% MeOH (0,1% TFA) в CO_2	489,1 (M-1)
137	225b или 225a		(R)- или (S)-N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	20% MeOH (0,1% TFA) в CO_2	489,1 (M-1)
138	144a или 144b		(S)- или (R)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	20% MeOH (0,1% TFA) в CO_2	443,2

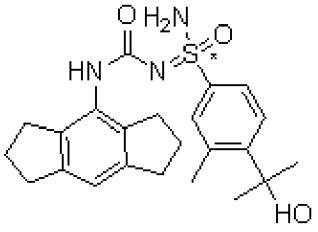
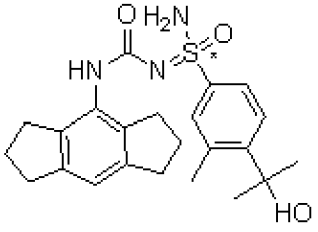
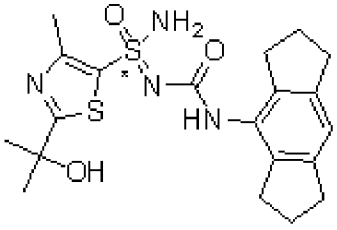
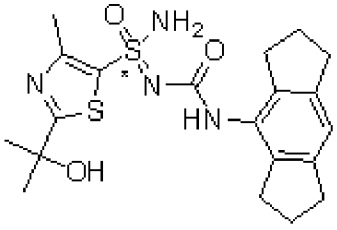
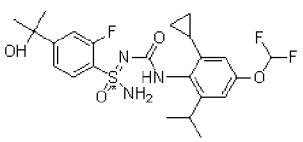
139	144b или 144a		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	20% MeOH (0,1% TFA) в CO_2	443,1
140	149a или 149b		(S)- или (R)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	440,1 (M-1)
141	149b или 149a		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	440,1 (M-1)
142	152a или 152b		(S)- или (R)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	466,2
143	152b или 152a		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	466,2

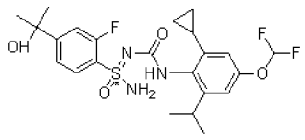
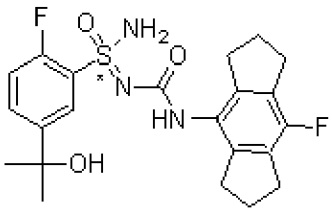
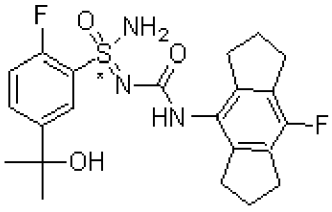
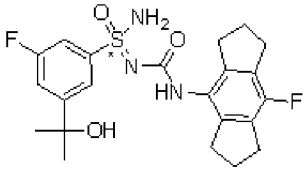
144	151a' или 151b'		(S)- или (R)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	Lux 5u Cellulose-4, AXIA Packed, 2,12 * 25 см, 5 мкм	35% MeOH (2 мМ NH_3) в CO_2	454,1 (M-1)
145	151b' или 151a'		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	Lux 5u Cellulose-4, AXIA Packed, 2,12 * 25 см, 5 мкм	35% MeOH (2 мМ NH_3) в CO_2	454,1 (M-1)
146	167a или 167b		(S)- или (R)-N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	444,1 (M-1)
147	167b или 167a		(R)- или (S)-N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	444,1 (M-1)
148	107a или 107b		(S)- или (R)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex	434,1 (M-1)

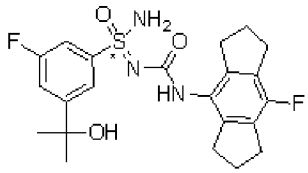
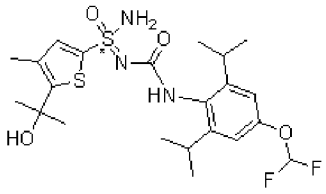
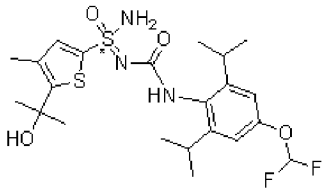
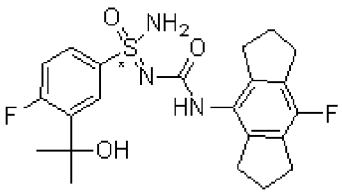
149	107b или 107a		(R)- или (S)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex	434,1 (M-1)
150	110a или 110b		(S)- или (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	412,1 (M-1)
151	110b или 110a		(R)- или (S)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	412,1 (M-1)
152	151a или 151b		(S)- или (R)-2-фтор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	448,1 (M-1)
153	151b или 151a		(R)- или (S)-2-фтор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	448,1 (M-1)

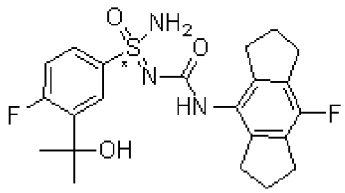
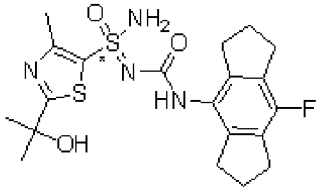
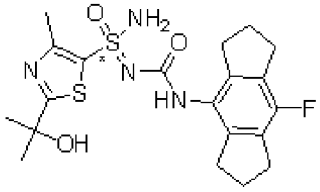
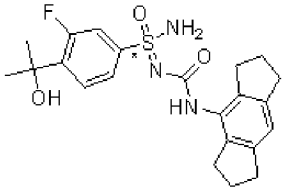
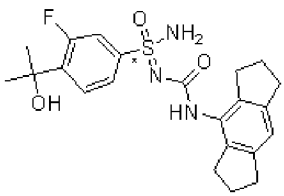
			ил)бензолсульфонимидамид			
154	154a или 154b		(S)- или (R)-4-((диметиламино)метил)-2-фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	431,2
155	154b или 154a		(R)- или (S)-4-((диметиламино)метил)-2-фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	431,2
156	148a или 148b		(S)- или (R)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	442,1
157	148b или 148a		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	442,1

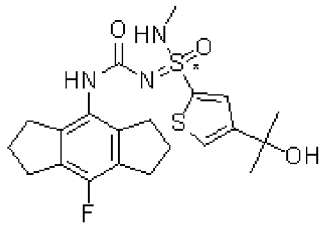
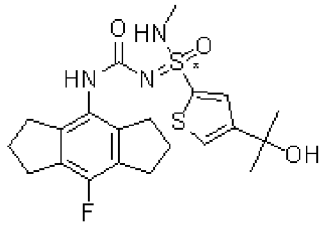
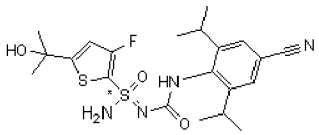
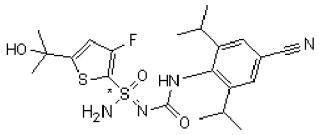
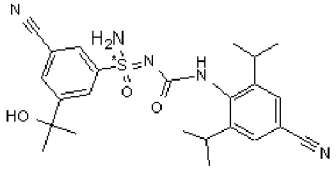
158	153a или 153b		(S)- или (R)-2-хлор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	464,1 (M-1)
159	153a или 153b		(R)- или (S)-2-хлор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	464,1 (M-1)
160	109a или 109b		(S)- или (R)-3-((диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% DEA)	413,1
161	109b или 109a		(R)- или (S)-3-((диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% DEA)	413,1

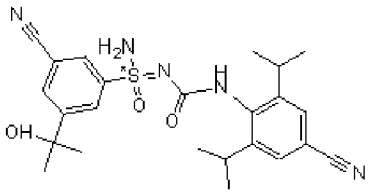
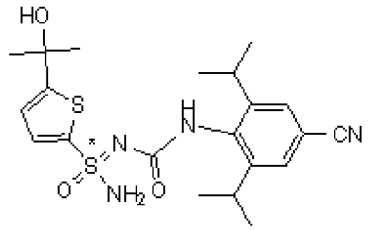
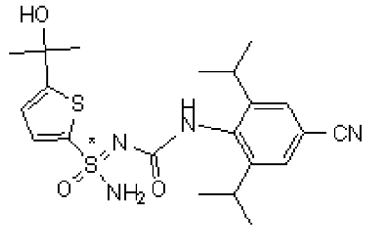
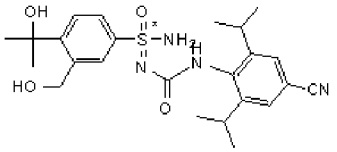
162	135a или 135b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилбензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	428,2
163	135b или 135a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилбензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	428,2
164	134a или 134b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	435,1
165	134b или 134a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	435,1
166	130a или 130b		(S)- или (R)-N'-((2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенил)карбамоил)-2-фтор-4-(2-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% IPA в Hex	500,2

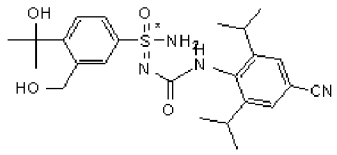
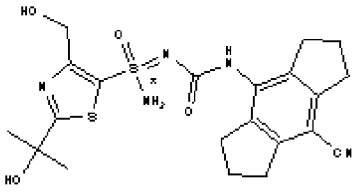
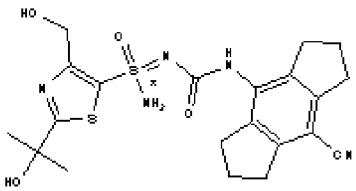
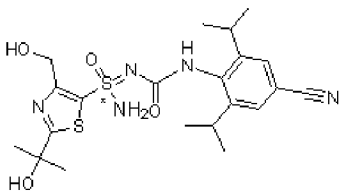
			гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид амид			
167	130b или 130a		(R)- или (S)-N'-((2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенил)карбамоил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид амид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% IPA в Hex	500,2
168	212a или 212b		(S)- или (R)-2-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид амид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	450,2
169	212b или 212a		(S)- или (R)-2-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид амид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	450,2
170	205a или 205b		(R)- или (S)-3-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид амид	Chiral ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	450,2

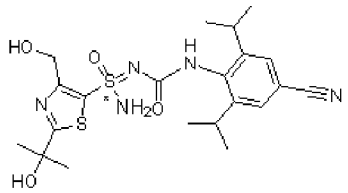
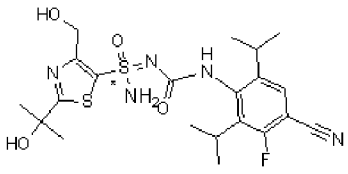
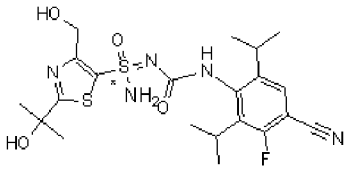
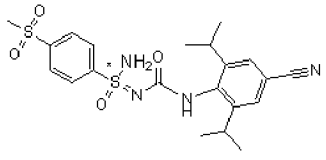
171	205a или 205b		(S)- или (R)-3-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	Chiral ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	450,2
172	143a или 143b		(S)- или (R)-N'-((4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	504,2
173	143b или 143a		(R)- или (S)-N'-((4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	504,2
174	206a или 206b		(S)- или (R)-4-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH_3. MeOH)	450,2

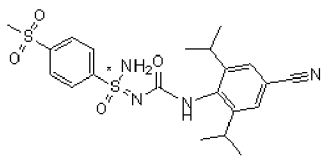
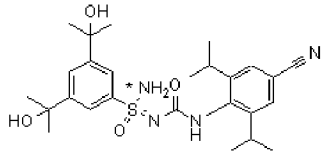
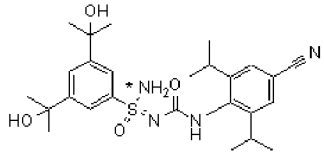
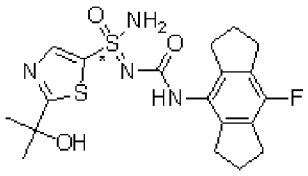
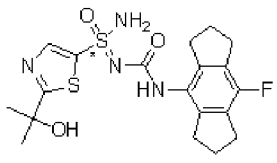
175	206b или 206a		(R)- или (S)-4-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH_3. MeOH)	450,2
176	108a или 108b		(S)- или (R)-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	453,1
177	108b или 108a		(R)- или (S)-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	453,1
178	202a или 202b		(S)- или (R)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	Chiral ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH_3. MeOH)	432,2
179	202b или 202a		(R)- или (S)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид	Chiral ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH_3. MeOH)	432,2

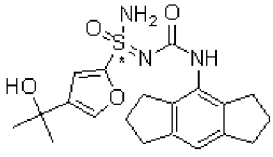
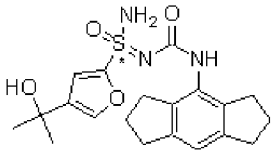
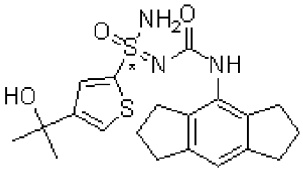
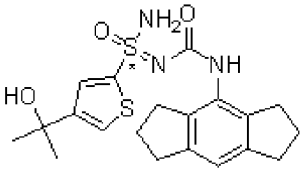
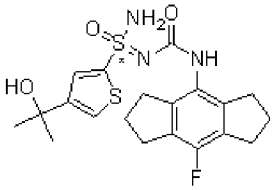
			амид			
180	116a или 116b		(S)- или (R)-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	452,1
181	116b или 116a		(R)- или (S)-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	452,1
182	173a или 173b		(S)- или (R)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	467,2
183	173b или 173a		(R)- или (S)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	467,2
184	174a или 174b		(S)- или (R)-3-циано-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	468,2

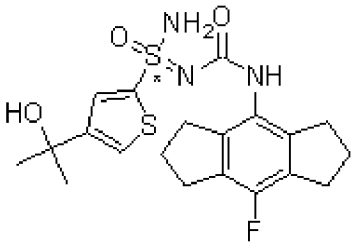
			ил)бензолсульфонимид амид			
185	174b или 174a		(R)- или (S)-3-циано-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид амид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	468,2
186	223a или 223b		(S)- или (R)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	449,2
187	223b или 223a		(R)- или (S)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	449,2
188	158a или 158b		(S)- или (R)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-(гидроксиметил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид амид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	473,2

189	158b или 158a		(R)- или (S)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-(гидроксиметил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	473,2
190	220a или 220b		(S)- или (R)-N'-((8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (0,1% DEA)	476,1
191	220b или 220a		(R)- или (S)-N'-((8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (0,1% DEA)	476,1
192	157a или 157b		(S)- или (R)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex	480,2

193	157b или 157a		(R)- или (S)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex	480,2
194	161a или 161b		(S)- или (R)-N'-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex	498,2
195	161b или 161a		(R)- или (S)-N'-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex	498,2
196	165a или 165b		(S)- или (R)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	463,1

197	165b или 165a		(R)- или (S)-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	463,1
198	172a или 172b		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3,5-бис(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	501,2
199	172b или 172a		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3,5-бис(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	501,2
200	106a или 106b		(R)- или (S)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak AD-H, 2 * 25 см, 5 мкм	25% EtOH в CO2	439,2
201	106b или 106a		(S)- или (R)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak AD-H, 2 * 25 см, 5 мкм	25% EtOH в CO_2	439,2

202	136a или 136b		(S)- или (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид	Chiral ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,2% DEA)	404,2
203	136b или 136a		(R)- или (S)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид	Chiral ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,2% DEA)	404,2
204	183a или 183b		(R)- или (S)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	418,1 (M-1)
205	183a или 183b		(S)- или (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	418,1 (M-1)
206	176a или 176b		(S)- или (R)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	438,2

207	176b или 176a		(R)- или (S)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	438,2

Пример 77: MS-ESI: 421,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (br s, 1H), 7,74 (br s, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,02-2,50 (m, 8H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,48 (s, 6H).

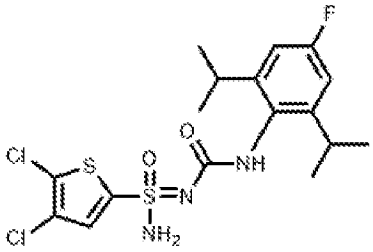
Пример 200: MS-ESI: 439,2 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (br, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (br, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,81 (t, J= 7,6 Гц, 4H), 2,70 (t, J= 6,8 Гц, 4H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Пример 203: MS-ESI: 404,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 2,90-2,72 (m, 4H), 2,72-2,60 (m, 4H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,46 (s, 6H).

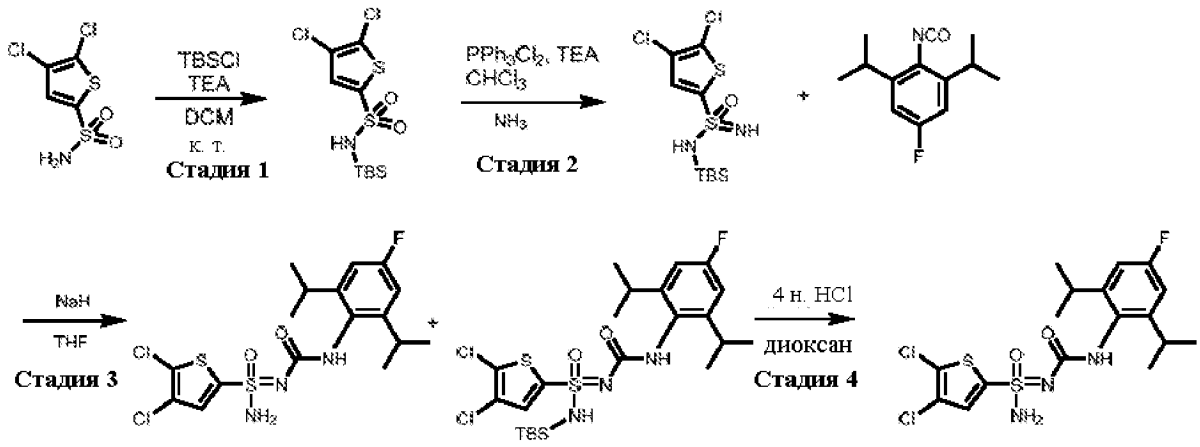
Пример 205: MS-ESI: 418,1 (M-1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (br s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,95-2,75 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 4H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,43 (s, 6H).

Пример 206: MS-ESI: 438,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (br s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 2,90-2,60 (m, 8H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,39 (s, 6H).

Пример 208 (соединение 221)



4,5-Дихлор-N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид



Стадия 1: N-(трет-бутилдиметилсилил)-4,5-дихлортиофен-2-сульфонамид

4,5-Дихлортиофен-2-сульфонамид (50 мг, 0,22 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (2 мл). Добавляли триэтиламин (0,090 мл, 0,65 ммоль) и TBSCl (38 мг, 0,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре или пока не завершится реакция, о чем свидетельствовала LCMS (способ F: масса/заряд=424,1 $[M+DMSO+H]^+$, время удерживания=3,70 мин.). Реакционную смесь применяли на следующей стадии в том виде, как ее получили.

Стадия 2: N-(трет-бутилдиметилсилил)-4,5-дихлортиофен-2-сульфонимидамид

В высушенном в печи флаконе, в атмосфере азота, получали раствор PPh_3Cl_2 (143 мг, 0,44 ммоль) в дихлорэтане (1,5 мл). Триэтиламин (0,120 мл, 0,86 ммоль) вводили в стационарном потоке с помощью шприца при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждали в ледяной/водяной бане в течение 2 мин. и быстро вводили по каплям реакционную смесь TBS-защищенного сульфонамида (получали в 2 мл DCM) со **стадии 1** *с помощью* шприца (продолжительность добавления < 30 секунд). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., после чего в реакционную смесь барботировали безводный аммиак в течение 45 секунд. Полученную таким образом суспензию перемешивали в ледяной/водяной бане в течение 30 мин. и затем нагревали до комнатной температуры и центрифугировали для удаления твердых веществ. Супернатант концентрировали in vacuo и высушивали под высоким вакуумом в течение 30 мин.

Стадия 3: 4,5-дихлор-N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид и N-(трет-бутилдиметилсилил)-4,5-дихлор-N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид

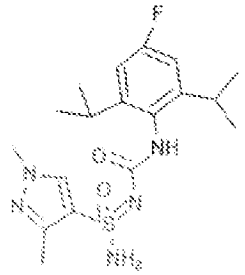
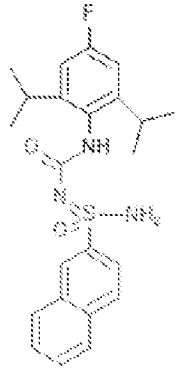
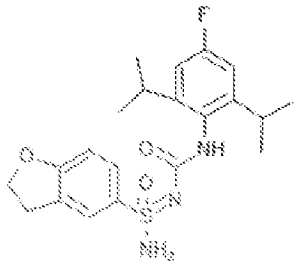
В неочищенную реакционную смесь со стадии 2 добавляли безводный THF (1,5 мл) и полученный раствор перемешивали в ледяной/водяной бане в течение 5 мин., после чего добавляли NaH (17 мг, 0,44 ммоль). После перемешивания в течение 2 мин. добавляли по каплям раствор 5-фтор-2-изоцианато-1,3-диизопропилбензола (36,5 мг, 0,165 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C. Обеспечивали достижение полученной смесью комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. с получением смеси неочищенных продуктов. LC-MS (способ F): масса/заряд=451,8 $[M+H]^+$, время удерживания=6,18 мин.;

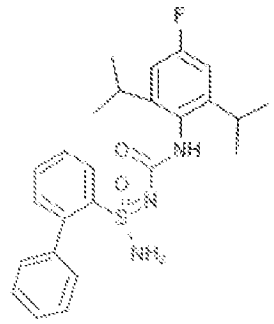
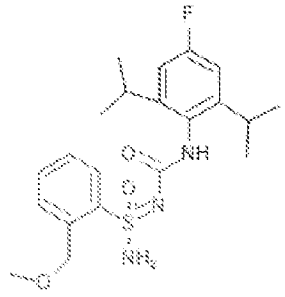
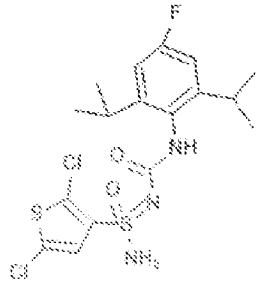
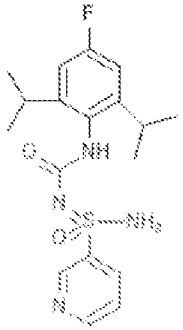
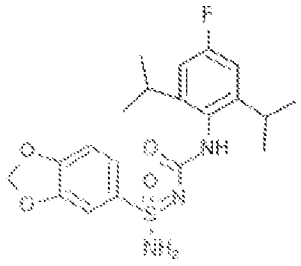
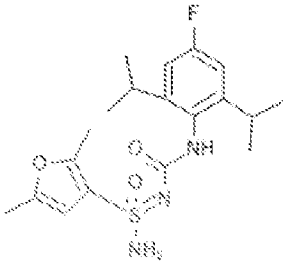
для TBS-защищенного продукта - 566,4 $[M+H]^+$, время удерживания=9,25 мин.

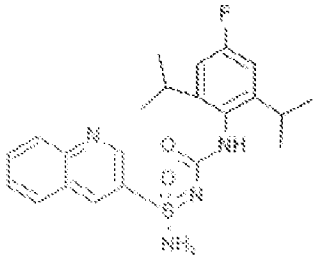
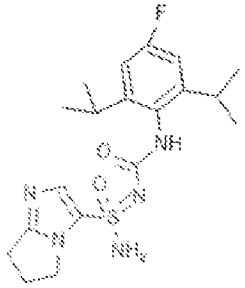
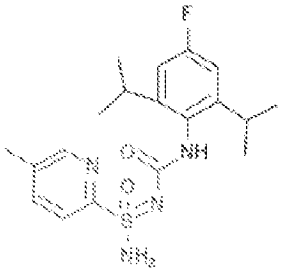
Стадия 4: 4,5-дихлор-N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид

В реакционную смесь со стадии 3 осторожно добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 30 мин. до завершения реакции, о чем свидетельствовал LCMS-анализ (способ F: 451,8 $[M+H]^+$, время удерживания=6,18 мин.). Затем реакционную смесь концентрировали in vacuo. К остатку добавляли DMSO (0,5 мл) и полученный раствор очищали на колонке для препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения. LC-MS: 451 $[M+H]^+$.

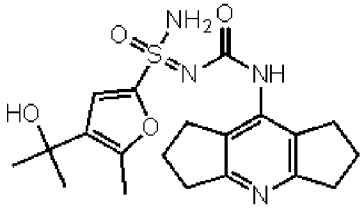
Таблица 20. Примеры из следующей таблицы получали с применением процедур, аналогичных описанным в **примере 208** выше, из соответствующих сульфонамидов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
209	219		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонимидамид	396,05
210	217		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил) нафталин-2-сульфонимидамид	428,17
211	216		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2,3-дигидробензофуран-5-сульфонимидамид	420,07

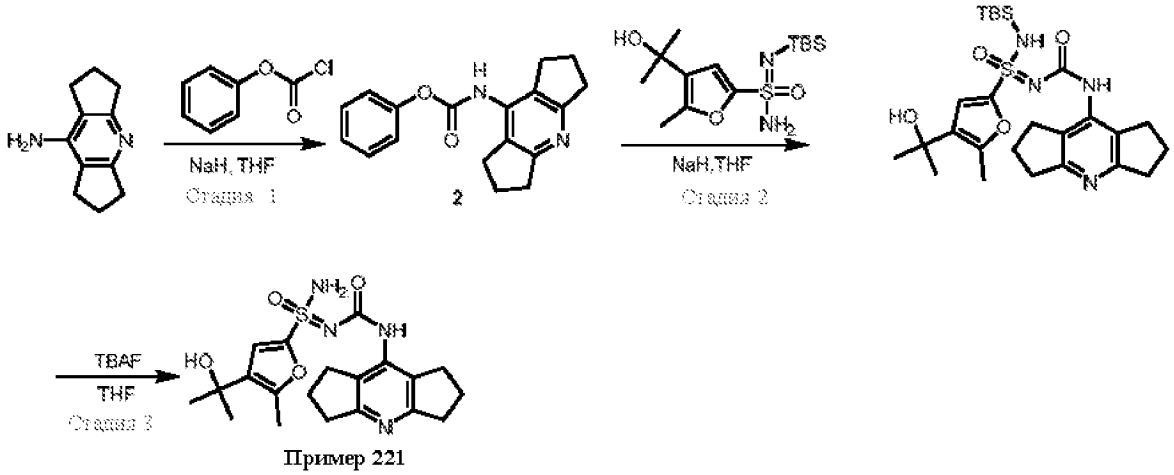
212	215		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонимидамид	454,28
213	218		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(метоксиметил)бензолсульфонимидамид	422,17
214	214		2,5-дихлор-N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)тиофен-3-сульфонимидамид	452,18
215	211		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)пиридин-3-сульфонимидамид	379,24
216	210		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)бензо[d][1,3]диоксол-5-сульфонимидамид	422,17
217	201		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2,5-диметилфуран-3-сульфонимидамид	396,40

218	200		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил) карбамоил)хинолин-3-сульфонимидамид	429,40
219	199		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-сульфонимидамид	408,40
220	198		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-метилпиридин-2-сульфонимидамид	393,40

Пример 221 (соединение 141)



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (**схема 31**)



Пример 221

Стадия 1: фенил(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамат

В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и

поддерживали в атмосфере азота, помещали 1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин (50 мг, 0,29 ммоль) в THF (10 мл), к полученному добавляли NaH (60 вес. % масляная дисперсия, 22,8 мг, 0,57 ммоль) при 0°C и затем добавляли по каплям фенилхлорформиат (67,4 мг, 0,43 ммоль) в THF (2,0 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Данный реакционный раствор непосредственно применяли для следующей стадии без какой-либо очистки.

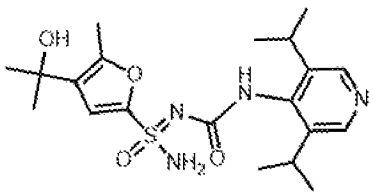
Стадия 2: N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид

В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфоноимидамид (96 мг, 0,29 ммоль) в THF (10 мл). К полученному добавляли NaH (60 вес. % масляная дисперсия, 23,2 мг, 0,58 ммоль) при 0°C с последующим добавлением с помощью шприца быстро по каплям неочищенного фенил(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамата (127 мг, 0,43 ммоль) в THF. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 4×10 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1). Это обеспечивало получение 50 мг (38,4%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 533(M+1).

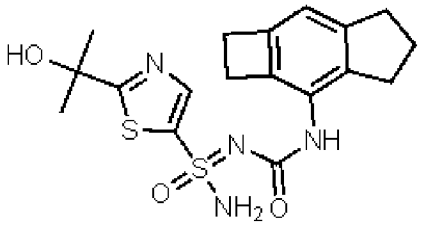
Стадия 3: N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид

В 50-мл круглодонную колбу помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (58 мг, 0,11 ммоль) в THF (10 мл), к полученному добавляли TBAF (28,8 мг, 0,11 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/MeOH (10:1). Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 25 мл/мин.; градиент: от 11% B до 40% B за 7 мин.; УФ 254/210 нм; Rt: 6 мин. Это обеспечивало получение 25 мг (54,87%) примера 221 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 419 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, ppm) δ: 8,82 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,82-2,78 (m, 4H), 2,76-2,67 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,39 (s, 6H).

Таблица 21. Примеры из следующей таблицы получали с применением условий, аналогичных описанным в примере **221** и на схеме **31**, из соответствующих исходных материалов.

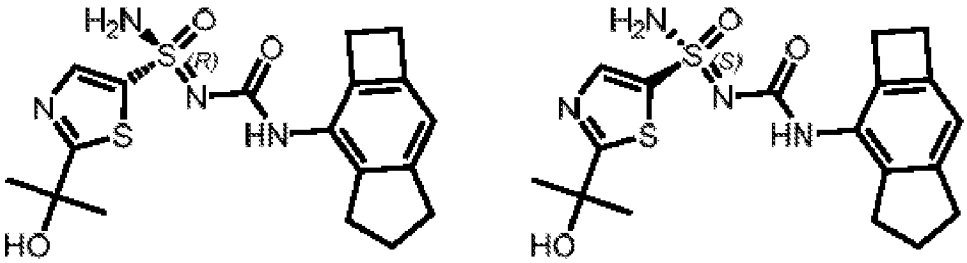
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
222	140		N'-((3,5-диизопропилпиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	423

Пример 223 (соединение 321)



2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема 3A)

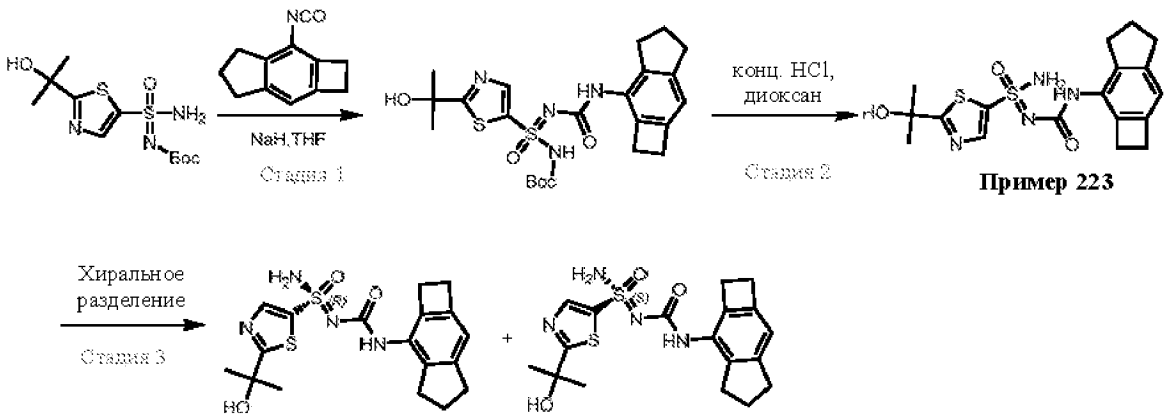
Примеры 224 и 225 (соединение 321b и 321a)



Примеры 224 и 224 (стереохимия предварительно установлена)

(R)- и (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид

Путь 1:



Примеры 224 и 224 (стереохимия предварительно установлена)

Стадия 1: *трет*-бутил(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали *трет*-бутил-N-[амино[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]оксо-λ^6-сульфанилиден]карбамат (1,39 г, 4,32 ммоль) в THF (50 мл). В данный раствор добавляли NaH (60 вес. % масляная дисперсия, 518 мг, 13 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением по каплям 3-изоцианато-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]индена (800 мг, 4,32 ммоль) в THF (5,0 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (от 1:5 до 1:1). Это обеспечивало получение 2,0 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 507 (M+1).

Стадия 2: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат (2,2 г, 4,34 ммоль) в диоксане (40 мл). К полученному добавляли по каплям конц. HCl (8 мл, 12 М) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HP-Flash (флэш-хроматографии высокого давления) при следующих условиях: колонка C18 с силикагелем; подвижная фаза: ACN:H_2O=25:75 с повышением до ACN:H_2O=55:45 за 25 мин.; детектор, УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 1,5 г (85%) примера 223. MS-ESI: 407 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,82-2,60 (m, 4H),

2,03-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

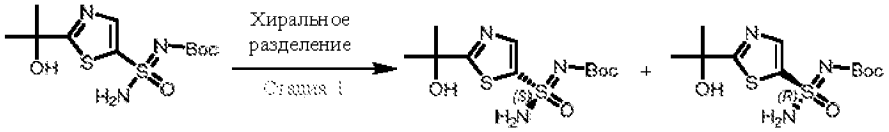
Стадия 3: хиральное разделение

Пример 223 (1,5 г) разделяли при следующих условиях: колонка: ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2: 60, подвижная фаза B: MeOH-----Препаративный: 40; скорость потока: 50 мл/мин.; 220 нм. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при 10°C. Это обеспечивало получение 546 мг (99% ee, 36,4%) примера 224 (RT_1: 3,47 мин.) в виде белого твердого вещества и 595 мг (99% ee, 39,6%) примера 225 (RT_2: 5,35 мин.) в виде белого твердого вещества. Абсолютную стереохимию устанавливали предварительно.

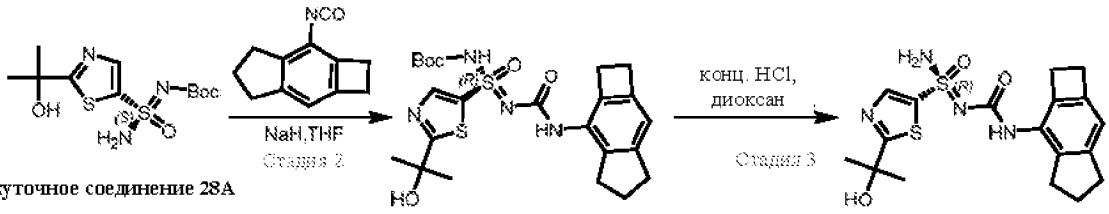
Пример 224: MS-ESI: 407,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,82-2,60 (m, 4H), 2,03-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

Пример 225: MS-ESI: 407,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,82-2,60 (m, 4H), 2,03-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

Путь 2:



Промежуточное соединение 28 **Промежуточное соединение 28A или 28B (стереохимия произвольно установлена)**



Промежуточное соединение 28A **Пример 224**

Стадия 1: хиральное разделение (R)- и (S)-трет-бутил(амино(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)карбамата

10 г продукта - **промежуточного соединения 28** - разделяли при следующем условии: колонка: CHIRALPAK IC, 5 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A:CO_2:55, подвижная фаза B: EtOH:HeX=1:1:45; скорость потока: 150 мл/мин.; УФ 220 нм; Rt_1: 5,13 (**промежуточное соединение 28A**); Rt_2: 5,65 (**промежуточное соединение 28B**). Это обеспечивало получение 3 г (99,5% ee, 60%) **28A** и 3 г (99,0% ee, 60%) **28B**.

Стадия 2: *трет*-бутил(R)-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат

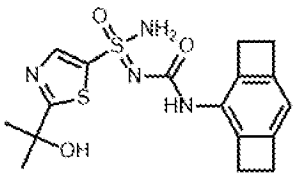
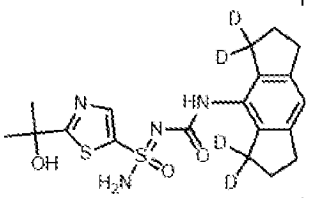
В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали **промежуточное соединение 28A** (>99% ee, 1,67 г, 5,20 ммоль) в THF (50 мл), добавляли NaH (60 вес. %. масляная дисперсия, 624 мг, 15,6 ммоль) при 0°C, за этим следовало добавление по каплям 3-изоцианато-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]индена (850 мг, неочищенный) в THF (5 мл) при 0°C. Полученный раствор

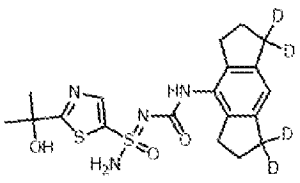
перемешивали в течение 14 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Это обеспечивало получение 2,2 г (83,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 507 (M+1).

Стадия 3: (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид

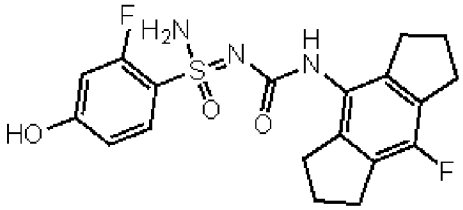
В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил(S)-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат (2,2 г, 4,34 ммоль) в диоксане (40 мл), к полученному добавляли по каплям конц. HCl (8 мл, 12 М) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч. при температуре ниже 10°C. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HP-Flash при следующих условиях: колонка C18 с силикагелем; подвижная фаза MeCN:вода=25:75 с повышением до MeCN:вода=55:45 за 30 мин.; детектор УФ 210 нм. Это обеспечивало получение 1,37 г (77,3%) примера 224 (99,4% ee) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 407 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,92 (d, J=3,9 Гц, 2H), 2,89 (d, J=3,9 Гц, 2H), 2,90-2,55 (m, 4H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,50 (s, 6H).

Таблица 22. Примеры из следующей таблицы получали с применением условий, аналогичных описанным в **примере 223, путь 1,** и на **схеме 3A**, из соответствующих исходных материалов.

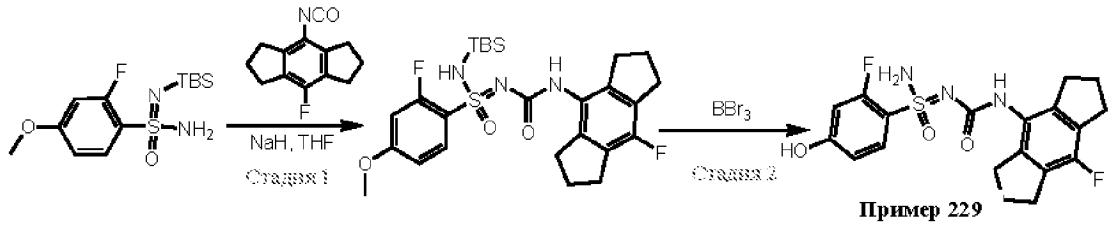
№ примера	№ конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
226	329		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-(трицикло[6.2.0.03,6]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	393
227	375		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил-3,3,5,5-d_4)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	425

228	376		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил-1,1,7,7-d_4)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	425

Пример 229 (соединение 307)



2-Фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидроксибензолсульфонимидамид (схема 3B)



Стадия 1: N-(*трет*-бутилдиметилсилил)-2-фтор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-метоксибензолсульфонимидамид

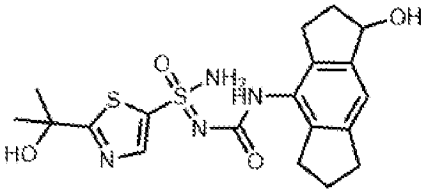
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-метоксибензол-1-сульфоноимидамида (139 мг, 0,44 ммоль) в THF (5,0 мл). В данный раствор добавляли NaH (60 вес. % масляная дисперсия, 35,2 мг, 0,44 ммоль) при 0°C. За этим следовало добавление по каплям 4-фтор-8-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (95 мг, 0,44 ммоль) в THF (5 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4, а затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (от 1:5 до 1:1). Это обеспечивало получение 120 мг (51,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 536 (M+1).

Стадия 2: 2-фтор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-гидроксибензолсульфонимидамид

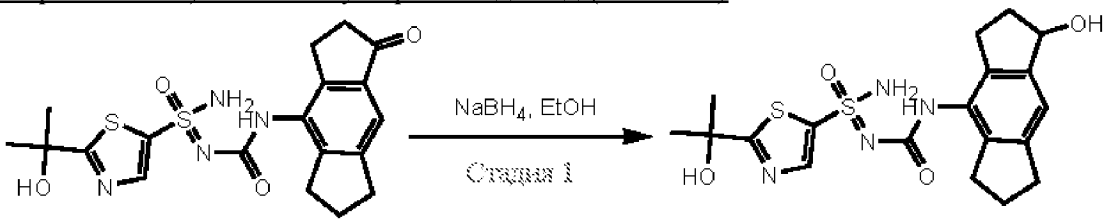
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-[[(*трет*-бутилдиметилсилил)имино](2-фтор-4-метоксибензол)сульфинил]-3-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины (120 мг, 0,22 ммоль) в ACN (5,0 мл), к данному раствору добавляли по каплям BBr_3 (561 мг, 2,24 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5 мл MeOH. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт (100 мг)

очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep OBD C18, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3) и ACN (градиент от 25% до 43% ACN за 7 мин.); детектор УФ. Это обеспечивало получение 17,7 мг (19,4%) примера 229 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 408 (M+1).

Пример 230 (соединение 323)



N'-((1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема 32)

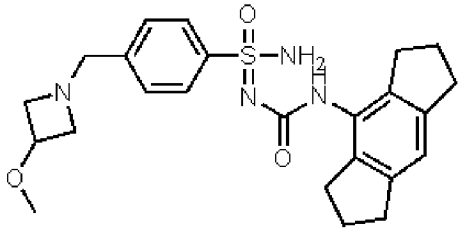


Пример 293 **Пример 230**

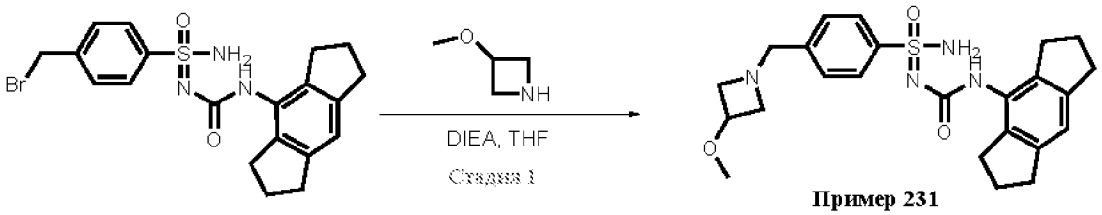
В 50-мл круглодонную колбу помещали 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (100 мг, 0,23 ммоль) в этаноле (10 мл). В данный раствор добавляли порциями $NaBH_4$ (17,4 мг, 0,46 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Неочищенный продукт (5 мл) очищали с помощью Flash-Prep-HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 10% до 28% B за 7 мин.; 210/254 нм; Rt: 6,00 мин. Это обеспечивало получение 180 мг указанного в заголовке соединения (пример 230) в виде твердого вещества. MS-ESI: 437,1 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (br s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,07 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,05-4,85 (m, 1H),2,95-2,75 (m, 2H), 2,75-50 (m, 4H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,51 (s, 6H).

Пример 231 (соединение 338)



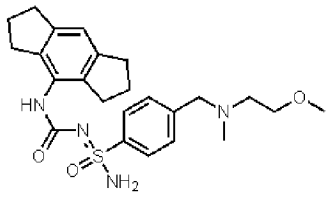
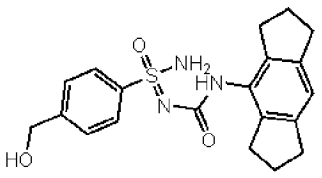
N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)бензолсульфонимидамид (схема 33A)

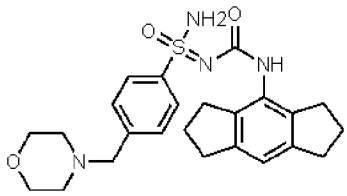
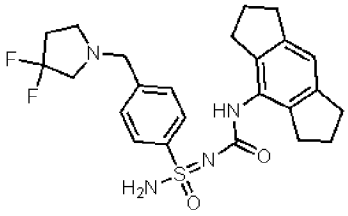
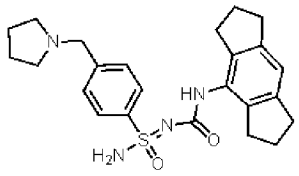
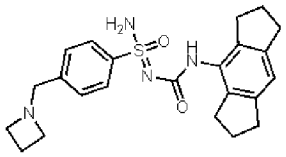
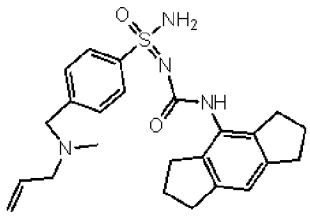
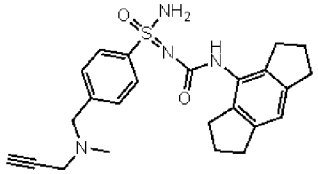
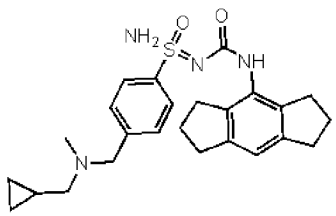


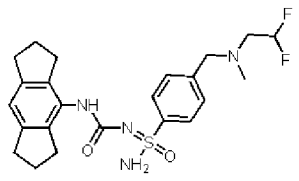
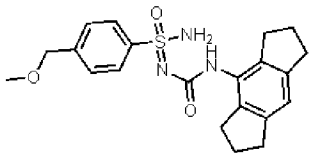
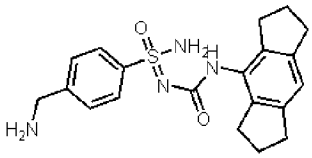
Пример 231

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали 1-[амино[4-(бромметил)фенил]оксо-λ^6-сульфанилиден]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевину (50 мг, 0,11 ммоль) в THF (5 мл). В данный раствор добавляли DIEA (28,4 мг, 0,22 ммоль) и 3-метоксиазетидин (10,5 мг, 0,12 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 65°C. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 × 100 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза A: вода (10 мМ NH_4HCO_3мМ+0,1% $NH_3{\cdot}H_2O$), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 25 мл/мин.; градиент: от 30% до 37% B за 9,5 мин.; 254/210 нм; Rt: 9,62 мин. Это обеспечивало получение 5 мг примера **231** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 455 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,27 (br s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,69-2,63 (m, 4H), 1,96-1,88 (m, 4H).

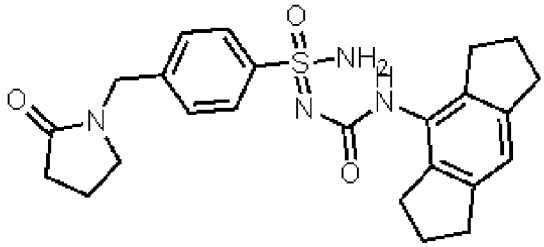
Таблица 23. Примеры из следующей таблицы получали с применением условий, аналогичных описанным в примере **231** и на схеме **33A**, из соответствующих исходных материалов.

№ примера	№ конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
232	341		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил) бензолсульфонимидамид	457
233	342		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(гидроксиметил)бензолсульфонимидамид	386

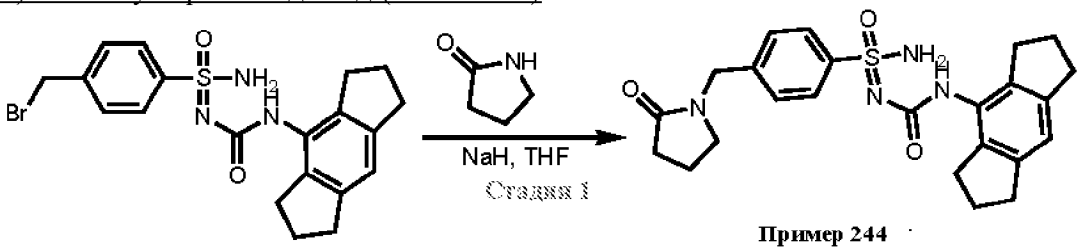
234	345		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(морфолинометил)бензолсульфонимидамид	455
235	346		4-((3,3-Дифторпирролидин-1-ил)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	475
236	347		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(пирролидин-1-илметил)бензолсульфонимидамид	439
237	348		4-(Азетидин-1-илметил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	425
238	403		4-((Аллил(метил)амино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	439
239	402		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-((метил(проп-2-инил)амино)метил)бензолсульфонимидамид	437
240	350		4-(((Циклопропилметил)(метил)амино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	453

241	322		4-(((2,2-Дифторэтил)(метил)амино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	463
242	351		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(метоксиметил)бензолсульфонимидамид	400
243	358		4-(Аминометил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	385

Пример 244 (соединение 401)



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензолсульфонимидамид (схема 33B)



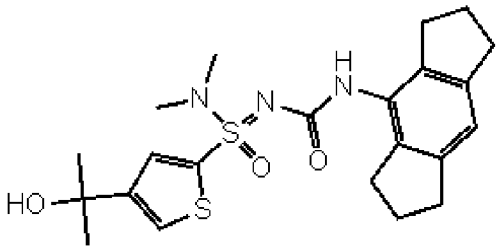
Пример 244

В 40-мл герметически закрываемую пробирку, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1-[амино[4-(бромметил)фенил]оксо-λ^6-сульфанилиден]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевину (200 мг, 0,45 ммоль) в THF (10 мл), к данному перемешиваемому раствору добавляли DIEA (173 мг, 1,34 ммоль) и пирролидин-2-он (114 мг, 1,34 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 60°C. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3) и ACN (градиент от 25% до 44% ACN за 7 мин.); детектор УФ. Это обеспечивало получение 10 мг (4,95%) **примера 244** в виде белого твердого вещества.

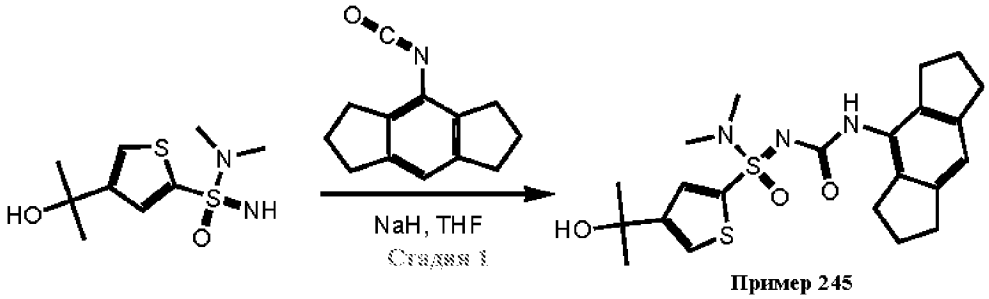
MS-ESI: 453 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,26 (br s, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,27 (br s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 4H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,30 (t, J=8,20 Гц, 2H), 1,98-1,89 (m, 6H).

Пример 245 (соединение 404)



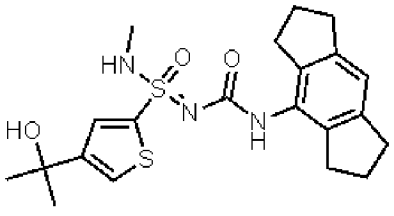
N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид (схема 4A)



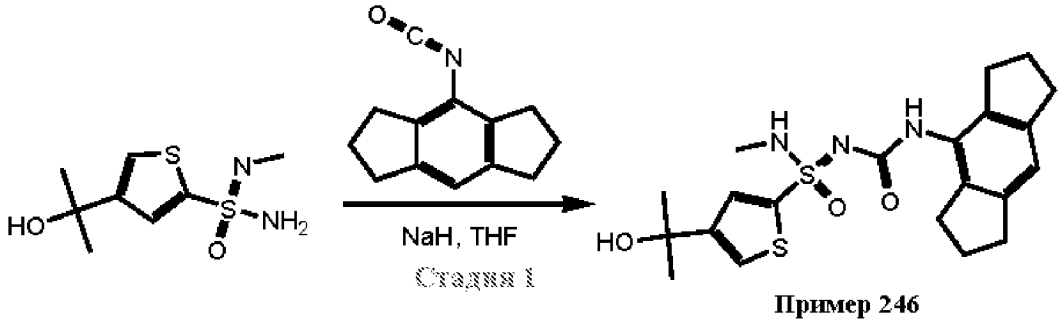
Пример 245

В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметилтиофен-2-сульфоноимидамида (125 мг, 0,50 ммоль) в THF (2,0 мл). К полученному добавляли несколькими дозами NaH (60 вес. % масляная дисперсия, 30,2 мг, 0,75 ммоль) при 0°C в ледяной/водяной бане. К смеси добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (110 мг, 0,55 ммоль) при 0°C в ледяной/водяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C в водяной/ледяной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления NH_4Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: X Bridge Prep C_{18} OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3) и ACN (от 10% до 80% за 6 мин.); детектор, УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 90 мг (39,9%) **примера 245** в виде белого порошка. MS-ESI: 448,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц): δ 8,60 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 2,86-2,70 (m, 8H), 2,70 (s, 6H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,3 (s, 6H).

Пример 246 (соединение 331)



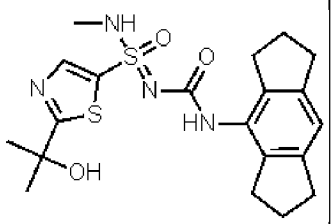
N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфонимидамид (схема 4)



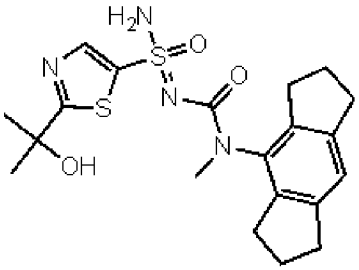
Пример 246

В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфоноимидамид (106 мг, 0,45 ммоль) в THF (4,0 мл). За этим следовало добавление несколькими дозами NaH (60 вес. % масляная дисперсия, 23,5 мг, 0,59 ммоль) при 0°C в водяной/ледяной бане. К полученному добавляли по каплям раствор 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (99,1 мг, 0,50 ммоль) в THF (2,0 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C в водяной/ледяной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3+0,1% $NH_3.H_2O$) и ACN (градиент от 43% до 67% ACN за 6 мин.); детектор, УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 80 мг (40,79%) **примера 246** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 434,15 (M+1). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц): δ 8,55 (br s, 1H) 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,22 (s, 1H) 2,63-2,85 (m, 8H) 2,49 (s, 3H) 2,00-1,80 (m, 4H) 1,31 (s, 6H).

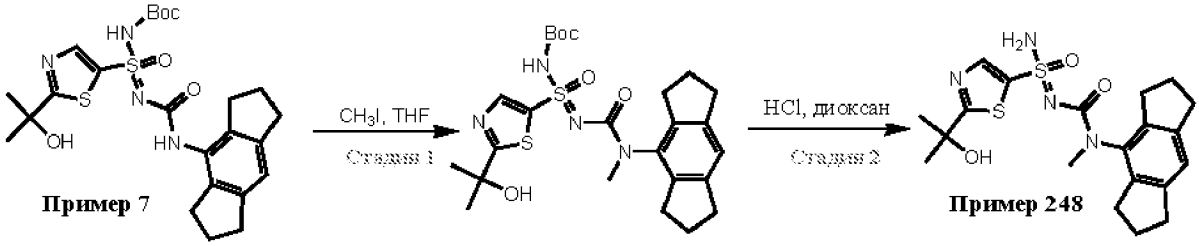
Таблица 24. Примеры из следующей таблицы получали с применением условий, аналогичных описанным в примере **246** и на схеме **4**, из соответствующих исходных материалов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
247	339		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид	435

Пример 248 (соединение 405)



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема 34)



Стадия 1: *Трет*-бутил(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат

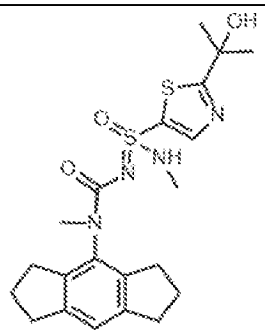
В 50-мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-N-([[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]имино][2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]оксо-λ^6-сульфанил)карбамат (200 мг, 0,38 ммоль) в THF (10 мл), к данному перемешиваемому раствору добавляли по каплям CH_3I (60 мг, 0,42 ммоль) при 0°С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 дня при к. т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 100 мг (49%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. MS-ESI: 535 (M+1).

Стадия 2: N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

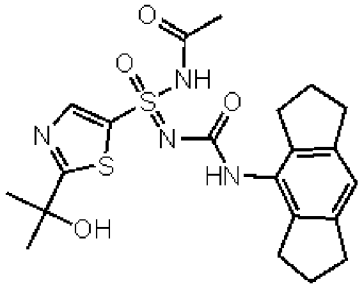
В 25-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-([[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил]имино][2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]оксо-λ^6-сульфанил)карбамат (100 мг) в HCl (4 М, 10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при к. т. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 * 150 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3мМ) и ACN (градиент от 22% до 53% ACN за 7 мин.); детектор УФ. Это обеспечивало получение 15,7 мг **примера 248** в виде твердого вещества. MS-ESI: 435 (M+1).

Таблица 25. Пример 249 выделяли как побочный продукт при получении примера 248.

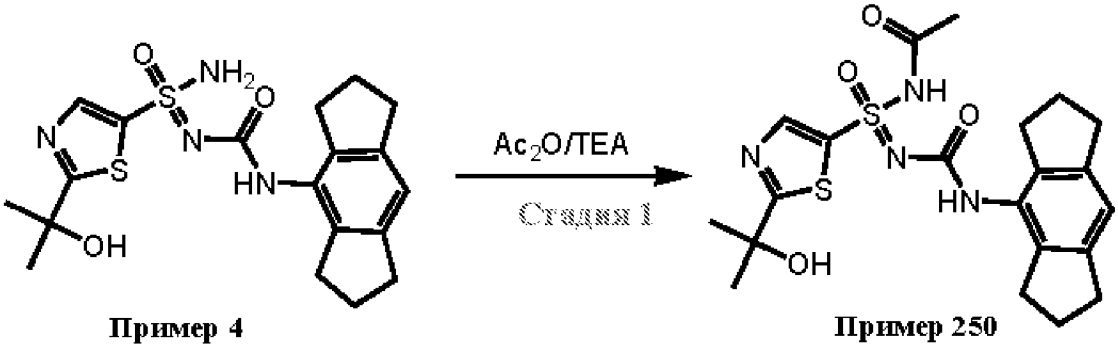
№ примера	Номер конечного целевого	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$

	соединения			
249	406		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид	449

Пример 250 (соединение 324)



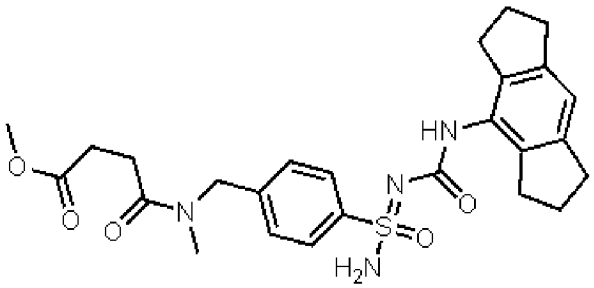
N-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоил)ацетамид (схема 35A)



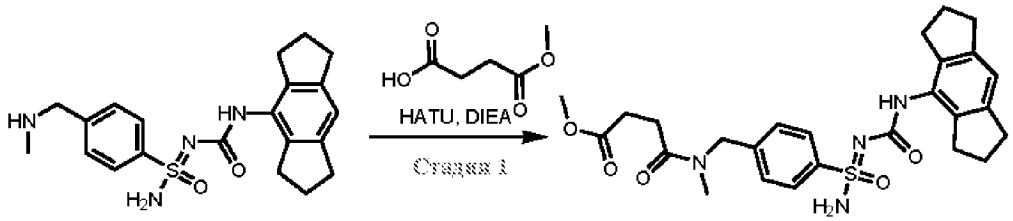
Пример 4 **Пример 250**

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали смесь N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (200 мг, 0,48 ммоль) и TEA (96 мг, 0,96 ммоль) в DCM (20 мл). К перемешиваемому раствору добавляли по каплям Ac_2O (74 мг, 0,72 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи. Затем получали 80 мг продукта с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 25 мл/мин.; градиент: от 18% B до 41% B за 7 мин.; 254/210 нм; Rt: 5,05 мин.; это обеспечивало получение 100 мг **примера 250** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 462,14 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ: 8,11 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,92-2,69 (m, 8H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,60 (d, J=2,3 Гц, 6H).

Пример 251 (соединение 407)



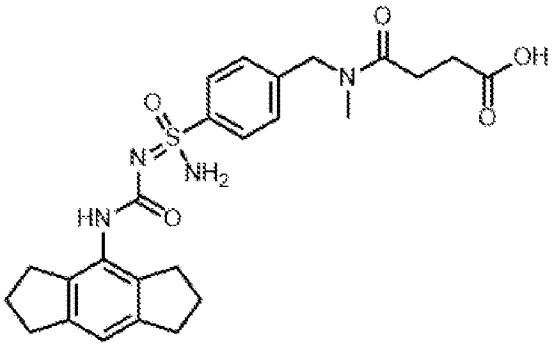
Метил-4-((4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)(метил)амино)-4-оксобутаноат (схема 35)



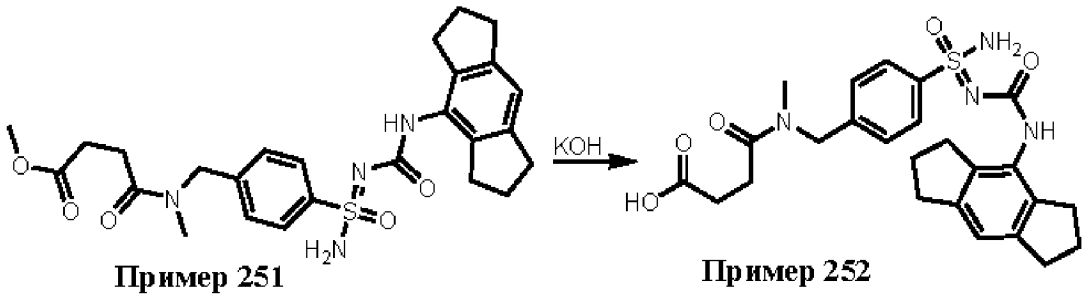
Пример 251

В 8-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-[амино([4-[(метиламино)метил]-фенил])оксо-λ^6-сульфанилиден]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины (100 мг, 0,25 ммоль), метил-4-хлор-4-оксобутаноата (37,8 мг, 0,25 ммоль) в DMF (10 мл), к данному перемешиваемому раствору добавляли HATU (191 мг, 0,50 ммоль) и DIEA (64,9 мг, 0,50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при к. т. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3) и ACN (градиент от 15% до 75% ACN за 7 мин.); детектор, УФ 250 нм. Это обеспечивало получение 4,2 мг (3,27%) **примера 251** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 513 (M+1). ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ: 8,02-7,94 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 8H), 2,03-1,97 (m, 4H).

Пример 252 (соединение 410)



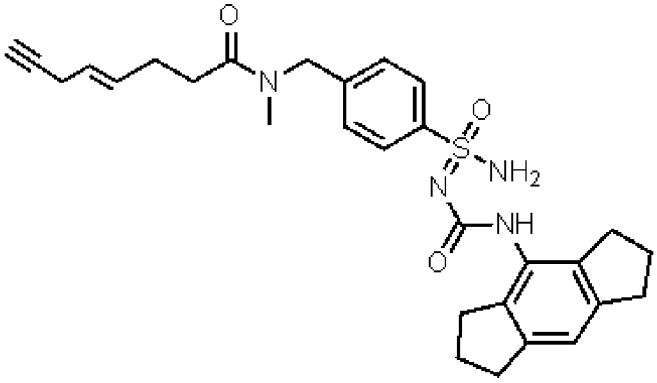
4-((4-(N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)сульфамимидоил)бензил)(метил)амино)-4-оксобутановая кислота



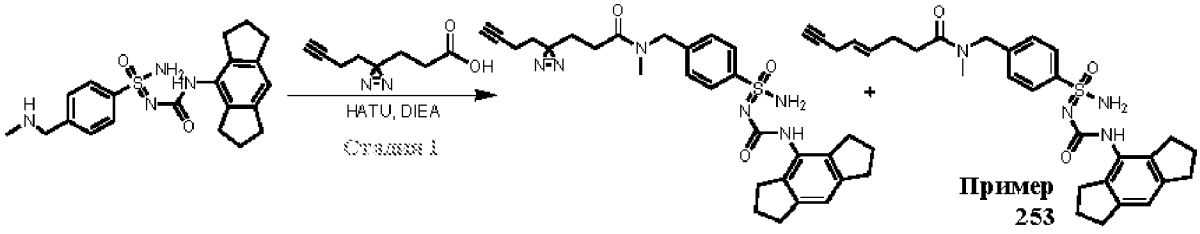
Пример 251 **Пример 252**

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-3-[([4-[амино([[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]имино])оксо-λ^6-сульфанил]фенил]метил)(метил)-карбамоил]пропаноата (80 мг, 0,16 ммоль) в THF (3,0 мл) и H_2O (3,0 мл), к перемешиваемому раствору добавляли KOH (17,5 мг, 0,31 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 120 мин. при к. т. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3) и ACN (градиент от 15% до 75% за 7 мин.); детектор, УФ 250 нм. Это обеспечивало получение 39 мг (50%) примера 252 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 499 (M+1). ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD-d_4) δ: 8,10-7,80 (m, 2H), 7,55-7,30 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,90-2,60 (m, 12H), 2,10-1,80 (m, 4H).

Пример 253 (соединение 408)



(E)-N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилокт-4-ен-7-инамид (схема 35)

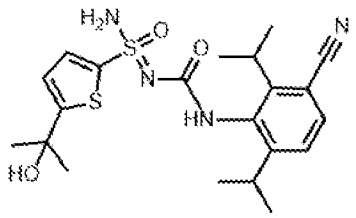
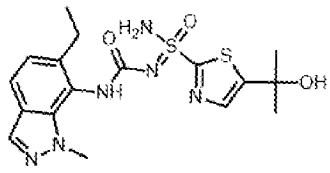
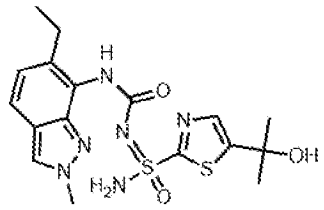
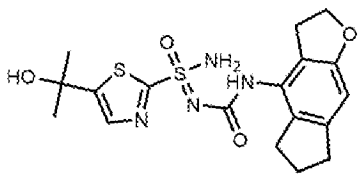


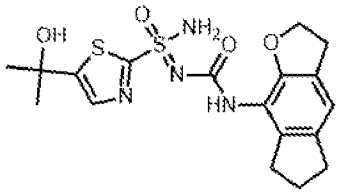
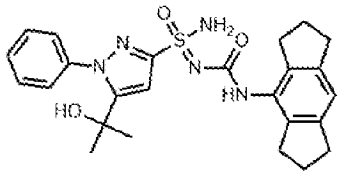
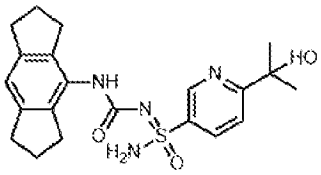
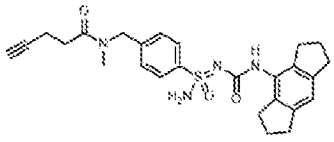
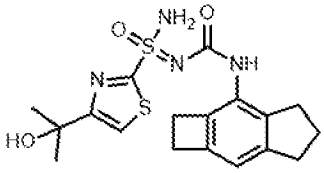
Пример 253

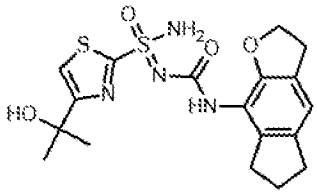
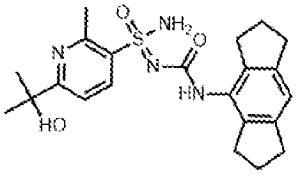
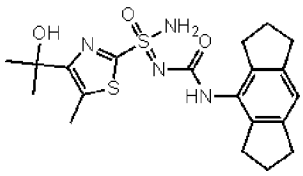
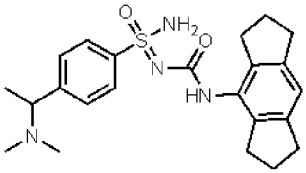
Пример 253 получали с применением условий, аналогичных описанным в **примере 251** и на **схеме 35**, из 3-(3-(бут-3-инил)-3H-диазирин-3-ил)пропановой кислоты и **промежуточного соединения 67**. MS-ESI: 519 (M+1)

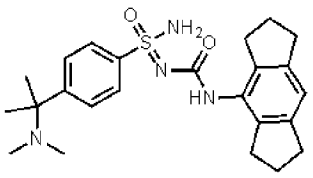
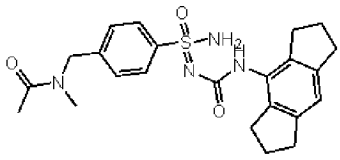
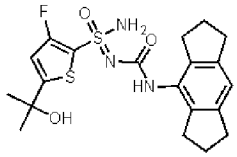
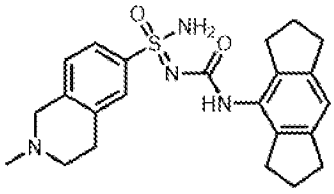
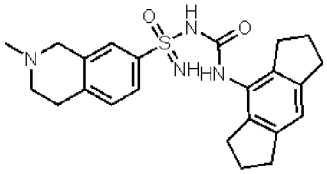
Таблица 26. Примеры из следующей таблицы получали с применением условий, аналогичных описанным в **примере 4, путь 1**, и на **схеме 2**, из соответствующих

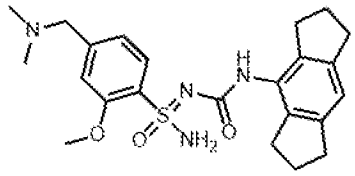
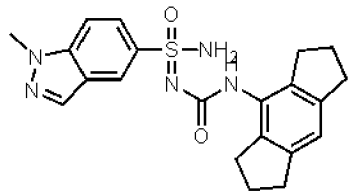
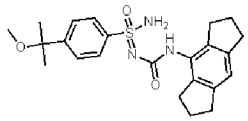
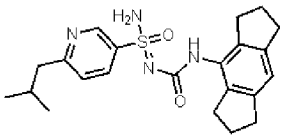
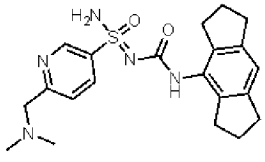
исходных материалов.

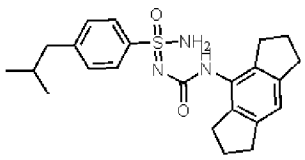
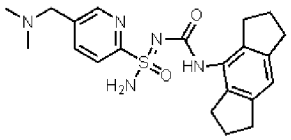
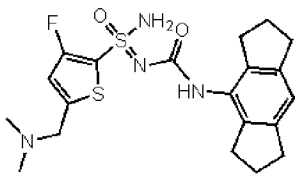
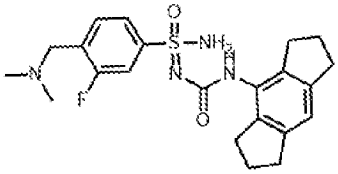
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
254	308		N'-((3-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	449
255	311		N'-((6-этил-1-метил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	423
256	312		N'-((6-этил-2-метил-2H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	423
257	327		5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-4-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	423

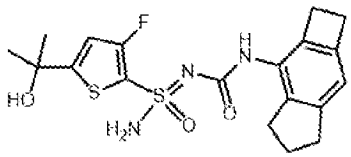
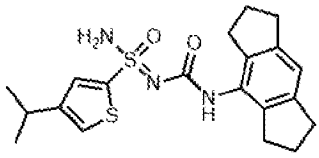
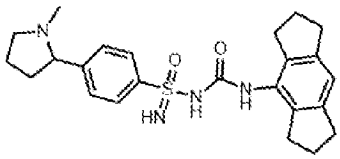
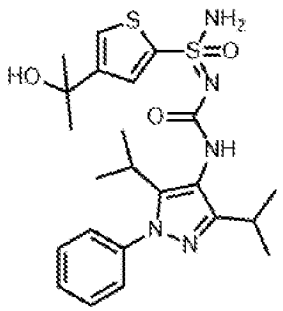
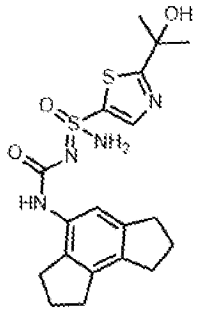
258	326		5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	423
259	139		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	480
260	137		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	415
261	409		N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилпент-4-инамид	479
262	303		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-	407

			ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	
263	325		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	423
264	138		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-сульфонимидамид	429
265	332		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилт иазол-2-сульфонимидамид	435
266	334		4-(1-(Диметиламино)этил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	427

267	335		4-(2-(Диметиламино)пропан-2-ил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	441
268	337		N-(4-(N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)сульфамимидоил)бензил)-N-метилацетамид	441
269	113		3-Фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	438
270	343		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-сульфонимидамид	425
271	349		N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-метил-1,2,3,4-	425

			тетрагидроизохинолин-7-сульфонимидамид	
272	344		4-((Диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-метоксибензолсульфонимидамид	443
273	359		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-1-метил-1H-индазол-5-сульфонимидамид	410
274	352		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	428
275	354		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-6-изобутилпиридин-3-сульфонимидамид	413
276	355		6-((Диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-	414

			илкарбамоил)пиридин-3-сульфонимидамид	
277	356		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-изобутилбензолсульфонимидамид	412
278	357		5-((Диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)пиридин-2-сульфонимидамид	414
279	340		5-((Диметиламино)метил)-3-фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	437
280	377		4-((Диметиламино)метил)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	431

281	378		3-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	424
282	379		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-изопропилтиофен-2-сульфонимидамид	404
283	380		N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонимидамид	439
284	353		N'-((3,5-диизопропил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	490
285	333		N'-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	421

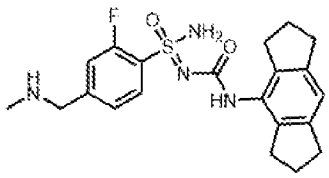
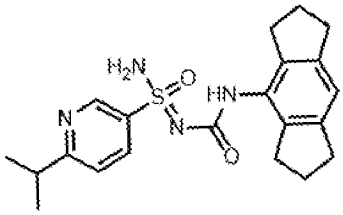
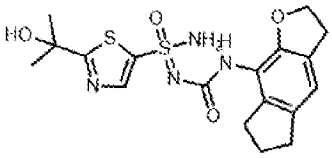
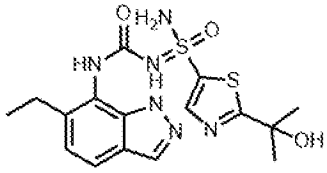
287	382		2-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил) бензолсульфонимидамид	417
288	383		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-изопропилпиридин-3-сульфонимидамид	399

Таблица 27. Примеры из следующей таблицы получали с применением условий, аналогичных описанным в **примере 4, путь 2**, и на **схеме 3**, из соответствующих исходных материалов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса $[M+H]^+$
289	315		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	423
290	316		N'-((6-этил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	409

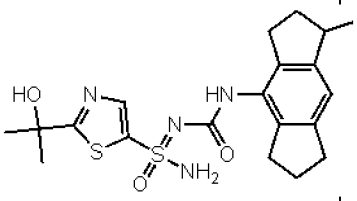
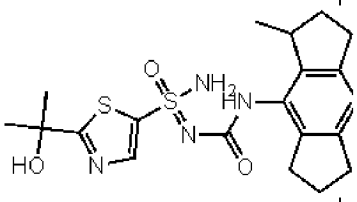
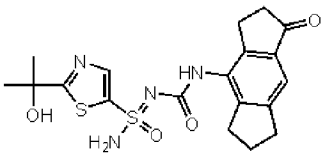
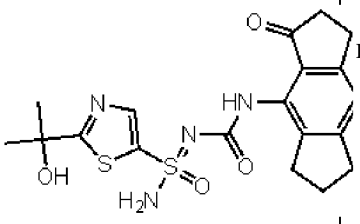
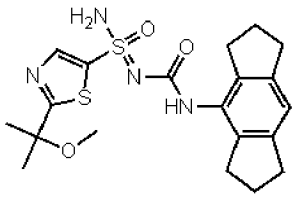
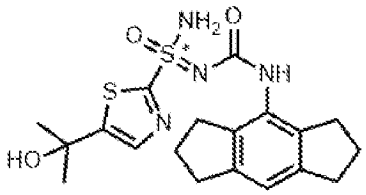
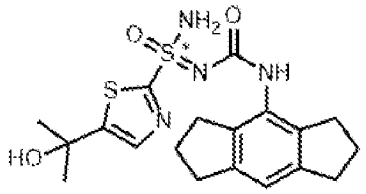
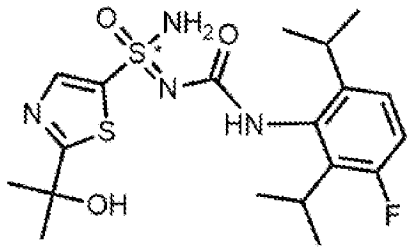
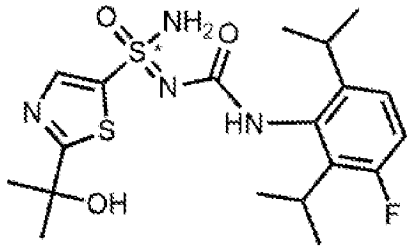
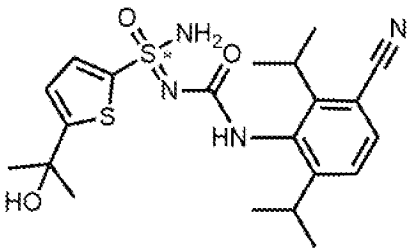
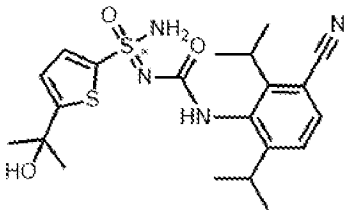
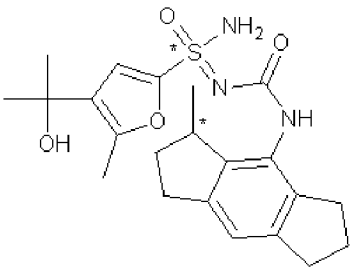
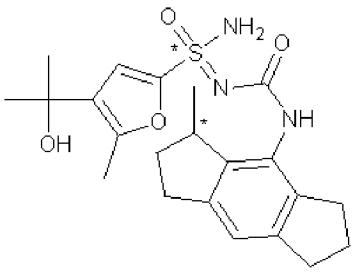
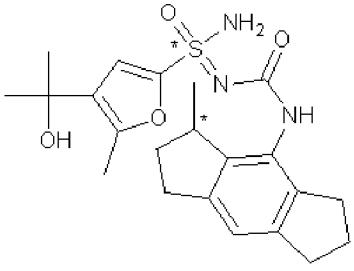
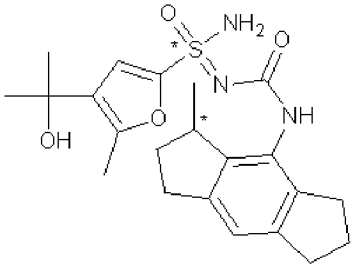
291	317		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	435
292	319		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	435
293	320		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	435
294	336		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	435
295	330		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	435

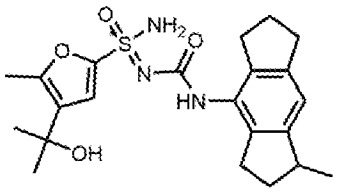
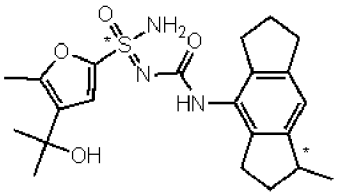
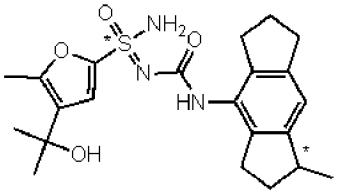
Таблица 28. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических примеров, описанных выше, посредством хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * в хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия в данном центре не была определена. Для смесей, содержащих два хиральных центра, и если две колонки применяются для разделения четырех диастереомеров, отдельные изомеры перечислены в следующем

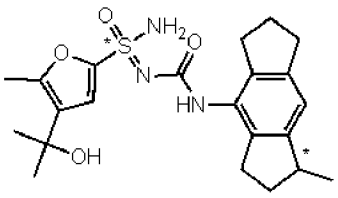
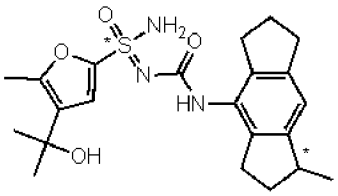
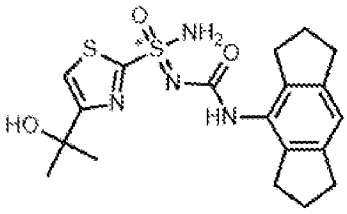
порядке: более быстрое элюирование на колонке 1/более быстрое элюирование на колонке 2; более быстрое элюирование на колонке 1/более медленное элюирование на колонке 2; более медленное элюирование на колонке 1/более быстрое элюирование на колонке 2; а далее более медленное элюирование на колонке 1/более медленное элюирование на колонке 2.

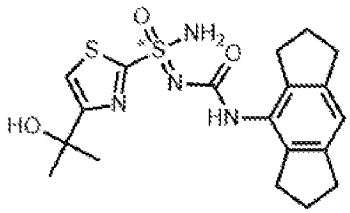
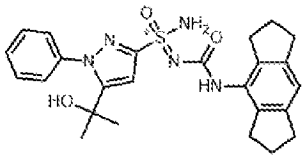
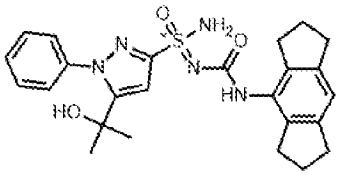
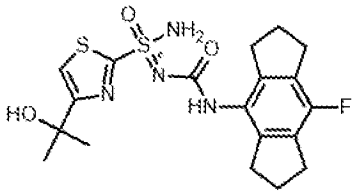
№ прим.	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H]+
296	364a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG 2 * 25 см (5 мкм)	50% MeOH (8 мМ NH_3-MeOH) в CO_2[#]	421
297	364b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG 2 * 25 см (5 мкм)	50% MeOH (8 мМ NH_3.MeOH) в CO_2	421
298	365a		(R)- или (S)-N'-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=5:1	443

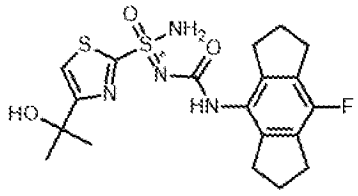
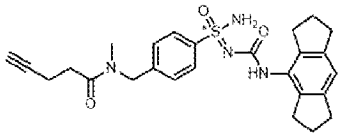
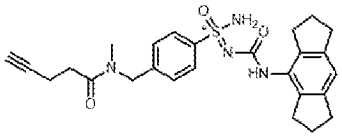
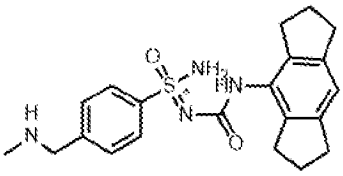
299	365b		(S)- или (R)-N'-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=5:1	443
300	308a		(R)- или (S)-N'-((3-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	449
301	308b		(S)- или (R)-N'-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	449
126	195a		Два изомера (S, S)- и (S, R)- или (R, S)- и (R, R) 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фуран-2-сульфонимидамид	CHIRALART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (0,1% DEA); 1-ый и 2-ой пики	432

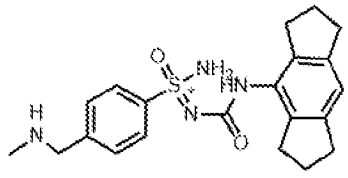
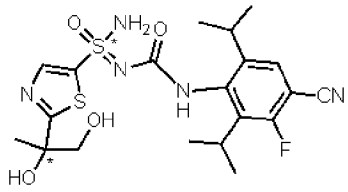
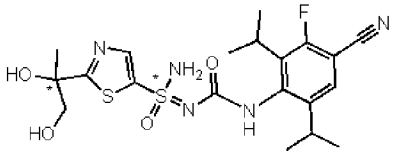
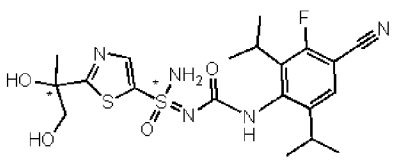
127	195e		Два изомера (R, S)- и (R, R)- или (S, S)- и (S, R) 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фуран-2-сульфонимидамид		MeOH (0,1% DEA); 3-ий пик	432
302	195ba		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фуран-2-сульфонимидамид, полученные разделением примера 127	Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, AXIA Packed 2,12 * 25 см, 5 мкм	40% MeOH в CO_2	432
303	195bb		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фура	Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, AXIA Packed 2,12 * 25 см, 5	40% MeOH в CO_2	432

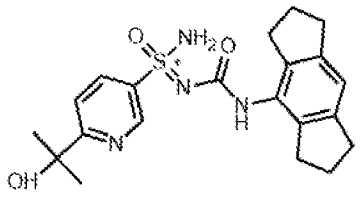
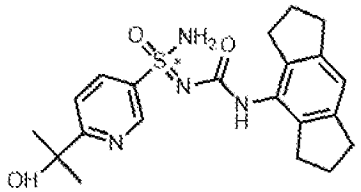
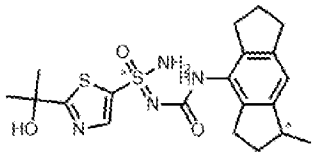
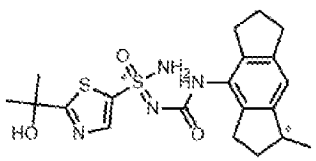
			н-2-сульфонимидамид, полученные разделением примера 127	мкм		
123	207c		Два изомера (R, S)- и (R, R) 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-(1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)фуран-2-сульфонимидамид		50% EtOH в MTBE; 1-ый и 2-ой пики	432,2
124	207aa		(S, S)- или (S, R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-(1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)фуран-2-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в MTBE; 3-ий пик	432,2
125	207b		(S, R)- или (S, S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-(1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)фуран-2-сульфонимидамид		50% EtOH в MTBE; 4-ый пик	432,2

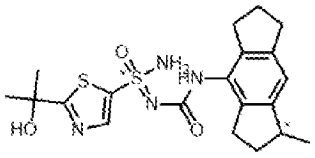
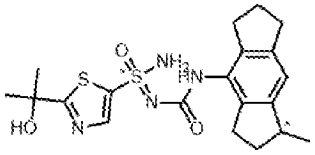
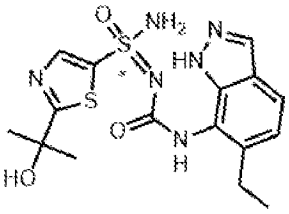
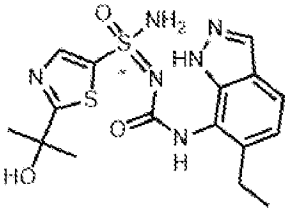
304	207a		(R, R) или (R, S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фуран-2-сульфонимидамид; получены разделением примера 123	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	432
305	207bb		(R, S) или (R, R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фуран-2-сульфонимидамид; получены разделением примера 123	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	432
306	366a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak AS-H, 2 * 25 см (5 мкм)	35% IPA (2 мМ NH_3-MeOH) в CO_2	421

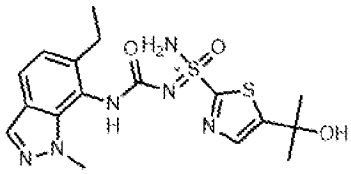
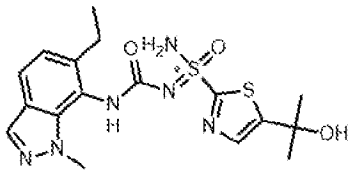
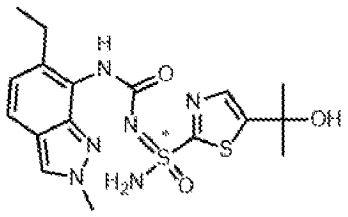
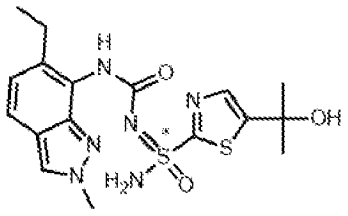
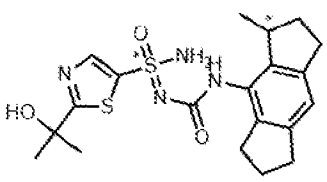
307	366b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak AS-H, 2 * 25 см (5 мкм)	35% IPA (2 мМ NH_3-MeOH) в CO_2	421
308	139a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	ChiralPak AS-H, 2 * 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (0,1% DEA)	480
309	139b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	ChiralPak AS-H, 2 * 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (0,1% DEA)	480
310	367a		(R)- или (S)-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak AS-H 2 * 25 см (5 мкм)	35% IPA в CO_2	439

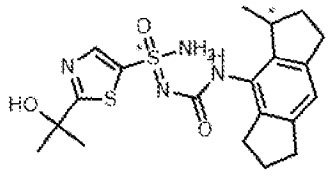
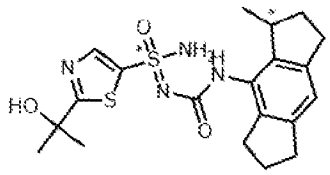
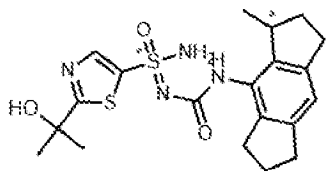
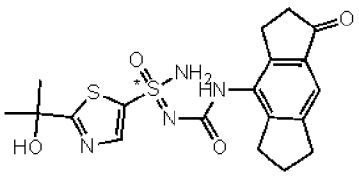
311	367b		(S)- или (R)-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak AS-H 2 * 25 см (5 мкм)	35% IPA в CO_2	439
312	409b		(S)- или (R)-N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилпент-4-инамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	479
313	409a		(R)- или (S)-N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилпент-4-инамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3.MeOH)	479
314	369a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID-2, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3.MeOH)	399

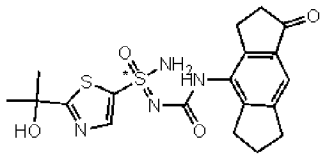
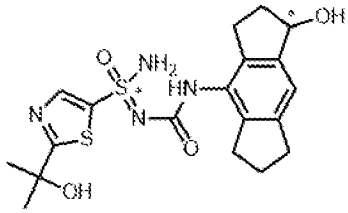
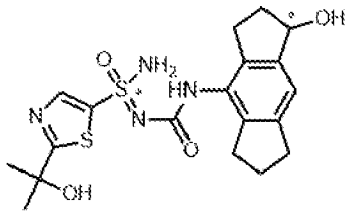
315	369b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak ID-2, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3.MeOH)	399
316	159a		Два изомера из (R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-N'-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамида	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA) 1-ый и 2-ой пики	484
317	159ab		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-N-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA) 3-ий пик	484
318	159ba		(S, S)-, или (S, R)-, или (R, R)-, или (R, S)-N-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA) 4-ый пик	484

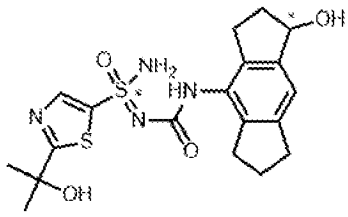
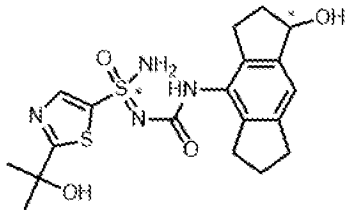
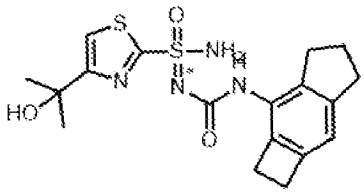
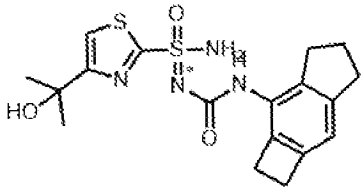
			сульфонимидамид			
319	137a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	415
320	137b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	415
321	317ab		(S, S)- или (S, R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 291)	$1^{-ый}$ и $2^{-ой}$ пики (два изомера) Более быстрое элюирование на колонке 1: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм, IPA в Hex (0,1% FA). Дополнительное разделение на колонке 2: ChiralPak IE, EtOH в MTBE (0,1% FA) с получением отдельных изомеров.		435
322	317aa		(S, R) или (S, S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-			435

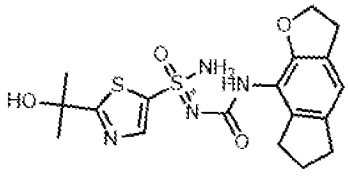
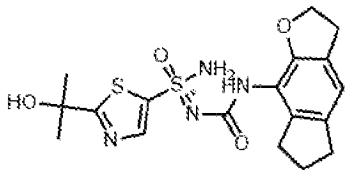
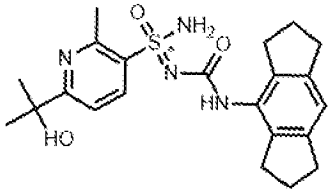
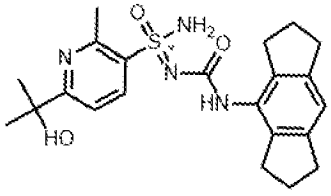
			сульфонимидамид (из примера 291)			
323	317bb		(R, R) или (R, S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 291)	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA) 3-ий пик	435
324	317ba		(R, S) или (R, R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 291)		IPA в Hex (0,1% FA) 4-ый пик	435
325	316a		(S)- или (R)-N'-((6-этил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	409
326	316b		(R)- или (S)-N'-((6-этил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	409

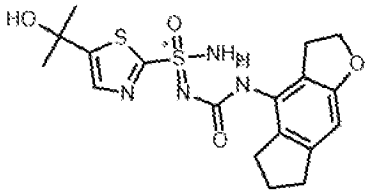
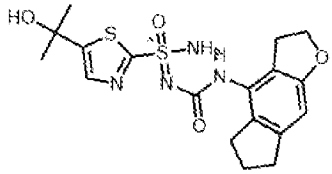
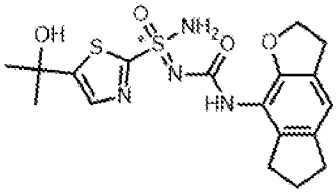
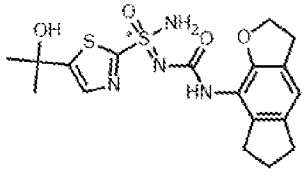
327	373a		(S)- или (R)-N'-((6-этил-1-метил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
328	373b		(R)- или (S)-N'-((6-этил-1-метил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
329	374a		(S)- или (R)-N'-((6-этил-2-метил-2H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 мкм, 250 * 20 мм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
330	374b		(R)- или (S)-N'-((6-этил-2-метил-2H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 мкм, 250 * 20 мм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
331	319ab		(S, S)- или (S, R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазо	1-ый пик CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435

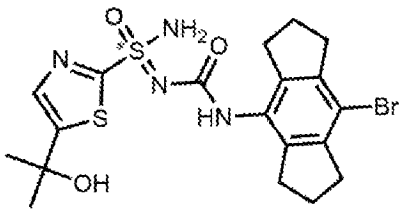
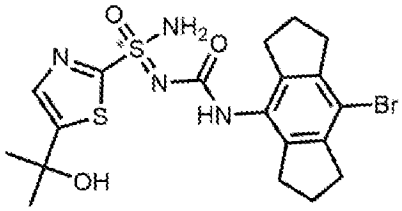
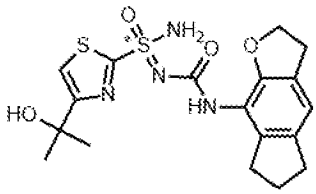
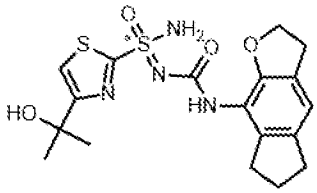
			л-5-сульфонимидамид			
332	319aa		(R, R)- или (R, S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	2-ой пик CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435
333	319bb		(S, R)- или (S, S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	3-ий пик CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435
334	319ba		(R, S)- или (R, R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	4-ый пик CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435
335	320a		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-	ChiralPak IA, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435

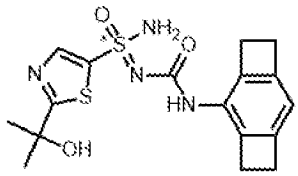
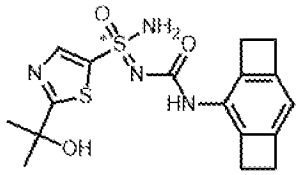
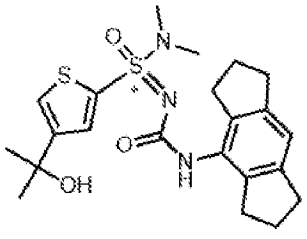
			ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид из примера 293			
336	320b		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид из примера 293	ChiralPak IA, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435
337	323ab		(R, R)- или (R, S)-N'-((1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 336)	ChiralPak AD, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH (0,1% DEA) в CO_2, 1-ый пик	437
338	323bb		(R, S)- или (R, R)-N'-((1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 336)		EtOH (0,1% DEA) в CO_2, 2-ой пик	437

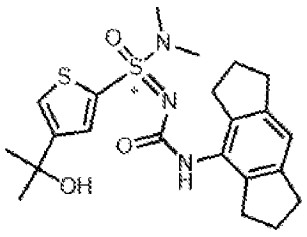
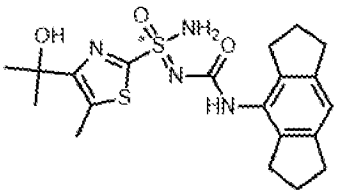
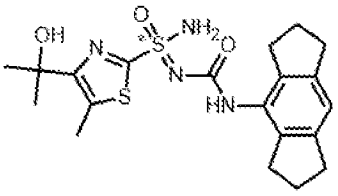
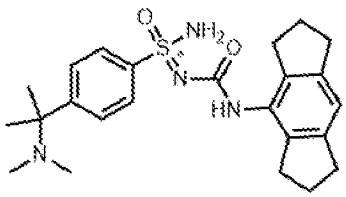
339	323aa		(S, S)- или (S, R)-N'-((1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 335)	ChiralPak AD, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH (0,1% DEA) в CO_2, 1-ый пик	437
340	323ba		(S, R)- или (S, S)-N'-((1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 335)		EtOH (0,1% DEA) в CO_2, 2-ой пик	437
341	303a		(R)- или (S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	407
342	303b		(R)- или (S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	407

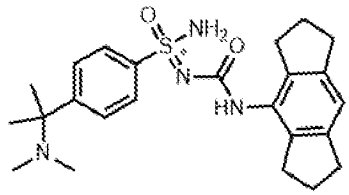
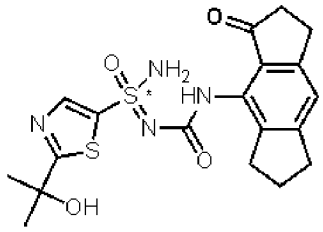
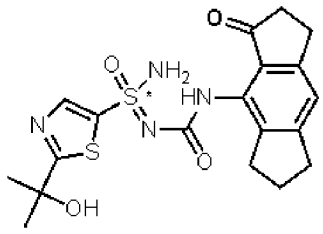
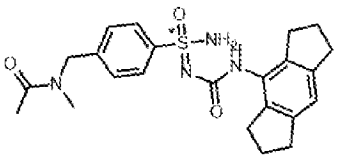
			ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид			
343	315a		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
344	315b		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
345	138a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	429
346	138b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3.MeOH)	429

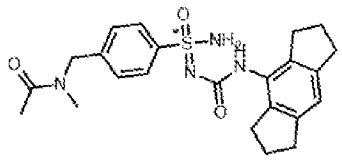
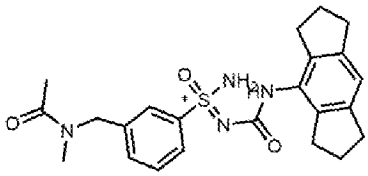
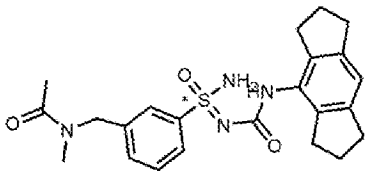
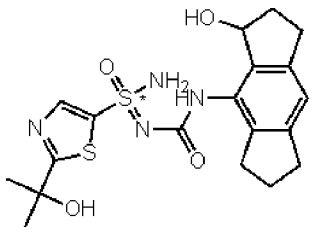
			гидроксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-сульфонимидамид			
347	328a		(R)- или (S)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-4-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
348	328b		(S)- или (R)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-4-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
349	326b		(S)- или (R)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=5:1 (0,1% FA)	423
350	326a		(R)- или (S)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5	IPA в Hex:DCM=5:1 (0,1%	423

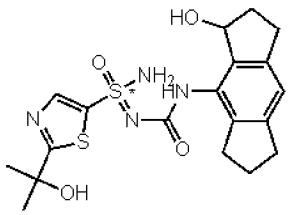
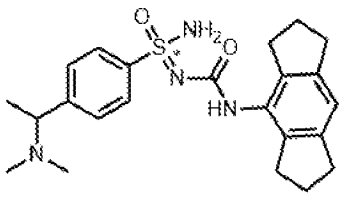
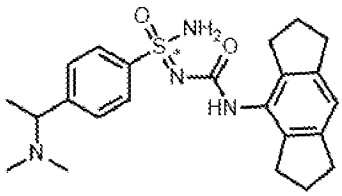
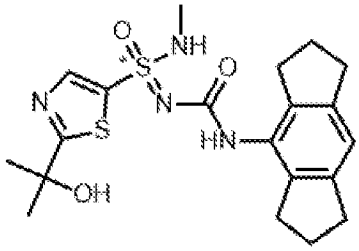
			индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	мкм	FA)	
351	318a		(S)- или (R)-N'-((8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 мкм, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3.MeOH)	499
352	318b		(R)- или (S)-N'-((8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 мкм, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3.MeOH)	499
353	325a		(S)- или (R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
354	325b		(R)- или (S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см,	EtOH в Hex (0,1% FA)	423

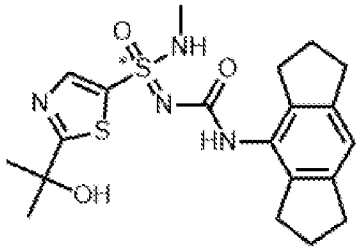
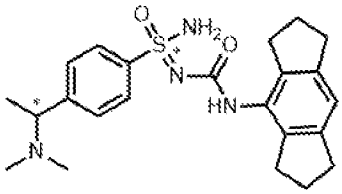
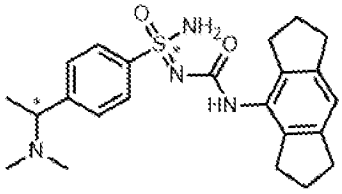
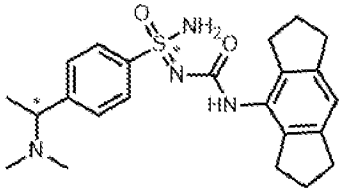
			b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	5 мкм		
355	329a		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(трицикло[6.2.0.03,6]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA)	393
356	329b		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(трицикло[6.2.0.03,6]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA)	393
357	404b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=3:1 (10 мМ NH_3-MeOH)	448

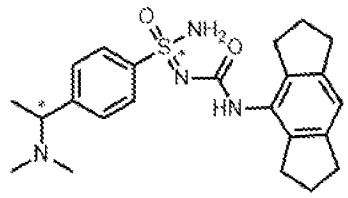
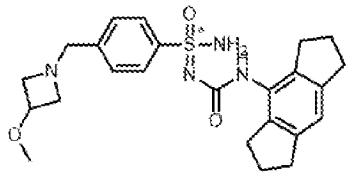
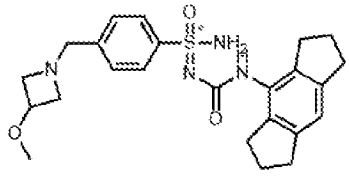
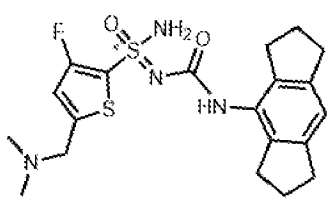
358	404a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=3:1 (10 мМ NH_3-MeOH)	448
359	332a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA)	435
360	332b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA)	435
361	335a		(R)- или (S)-4-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	IPA в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	441

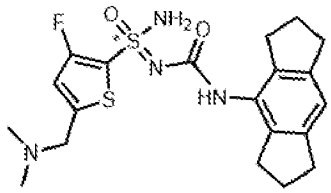
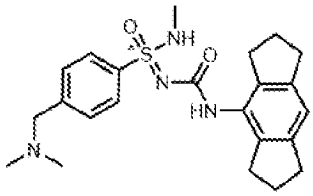
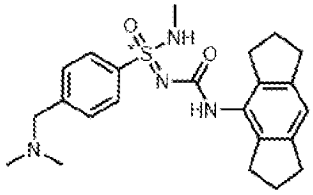
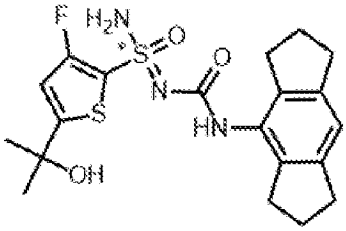
362	335b		(S)- или (R)-4-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	IPA в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	441
363	336a		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 мМ NH_3-MeOH)	435
364	336b		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 мМ NH_3-MeOH)	435
365	337a		(S)- или (R)-N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	441

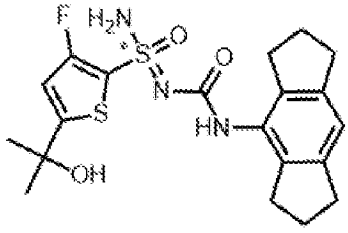
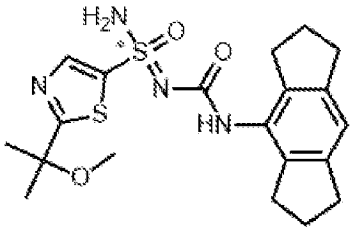
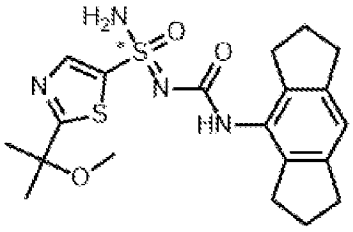
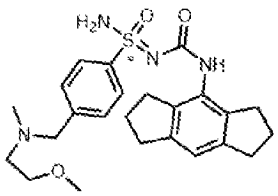
366	337b		(R)- или (S)-N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	441
367	371a		(S)- или (R)-N-(3-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	441
368	371b		(R)- или (S)-N-(3-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	441
369	372a		(S, R/S)- или (R, R/S)-N'-((3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	Получен из примера 363	Н. о.	435 (M-1)

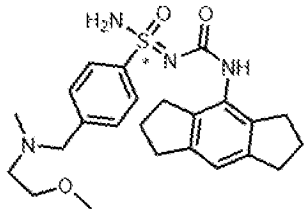
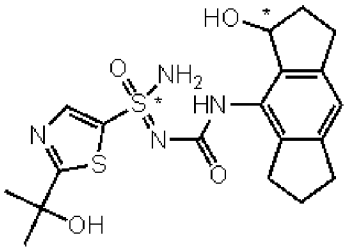
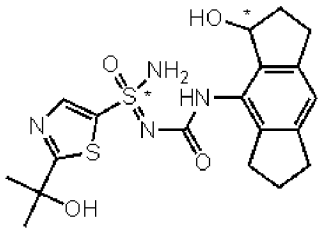
370	372b		(R, R/S)- или (S, R/S)-N'-((3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	Получен из примера 364	Н. о.	435 (M-1)
371	334a		(S)- или (R)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	427
372	334b		(R)- или (S)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	427
373	339a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IE, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	435

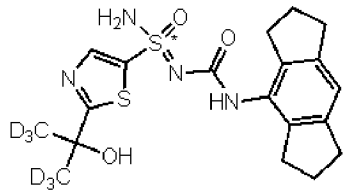
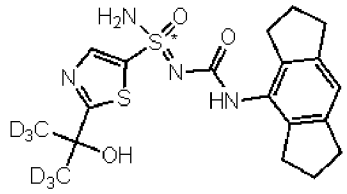
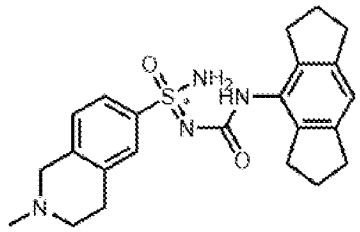
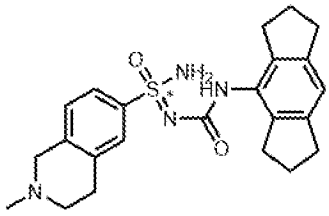
374	339b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IE, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	435
375	334ab		(S, R)-, или (S, S)-, или (R, S)-, или (R, R)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	427
376	334aa		(S, S)-, или (S, R)-, или (R, R)-, или (R, S)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	427
377	334bb		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензо	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	427

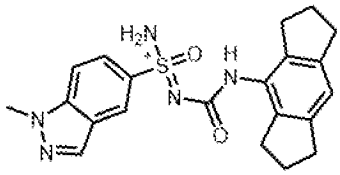
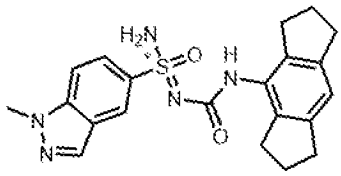
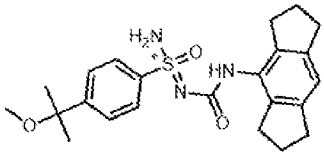
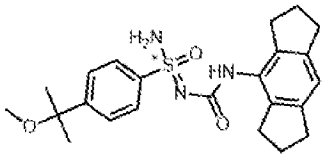
			лсульфонимидамид			
378	334ba		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	427
379	338a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	455
380	338b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	455
381	340a		(R)- или (S)-5-((диметиламино)метил)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиоф	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	Hex (0,1% DEA):EtOH=50:50	437

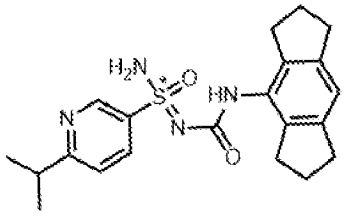
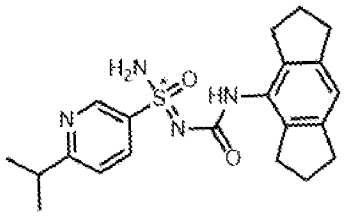
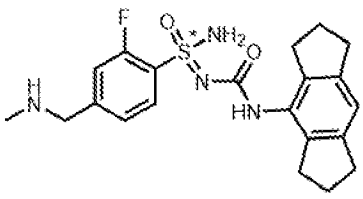
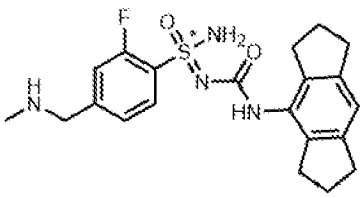
			ен-2-сульфонимидамид			
382	340b		(S)- или (R)-5-((диметиламино)метил)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	Hex (0,1% DEA):EtOH=50:50	437
383	361b		(R)- или (S)-4-((диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-N-метилбензолсульфонимидамид	ChiralPak IE, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	427
384	361a		(S)- или (R)-4-((диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-N-метилбензолсульфонимидамид	ChiralPak IE, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	427
385	113a		(R)- или (S)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	438

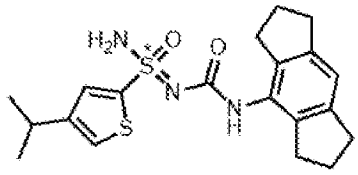
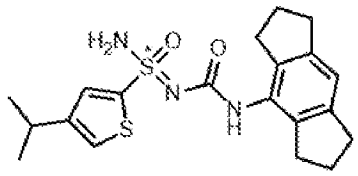
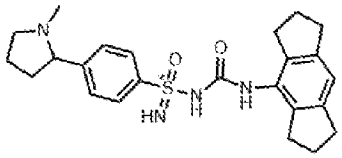
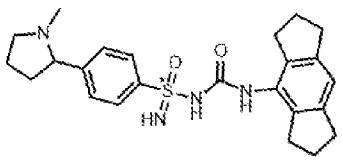
386	113b		(S)- или (R)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	438
387	330a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	435
388	330b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	435
389	341a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)бензолсульфонимидамид	CHIRAL Cellulose-SB 4,6 * 100 мм, 3 мкм	Hex (0,1% DEA):EtOH=70:30	457

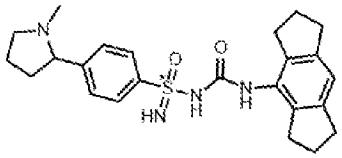
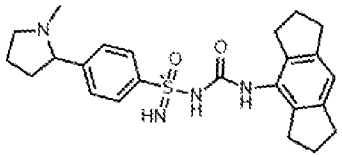
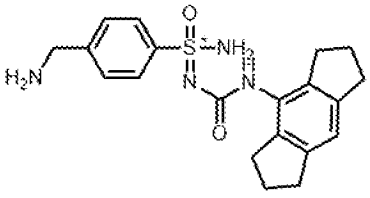
390	341b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)бензолсульфонимидамид	CHIRAL Cellulose-SB 4,6 * 100 мм, 3 мкм	Hex (0,1% DEA):EtOH=70:30	457
391	360ba		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-N'-((3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 370)	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 мМ NH_3-MeOH)	437
392	360bb		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-N'-((3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 370)	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 мМ NH_3-MeOH)	437

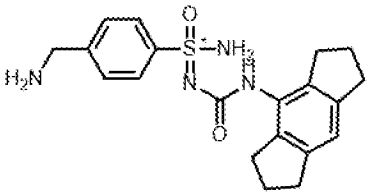
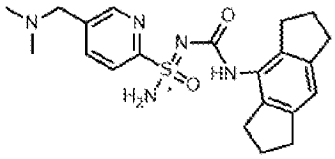
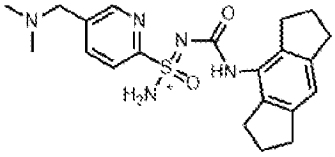
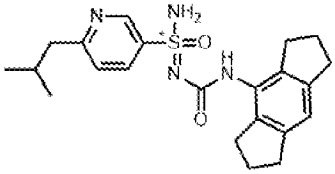
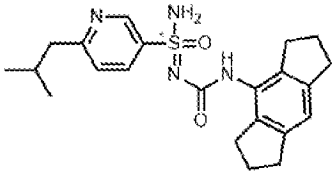
393	363b		(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d_6)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	40% MeOH в CO_2	427
394	363a		(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d_6)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	40% MeOH в CO_2	427
395	343a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	425
396	343b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	425

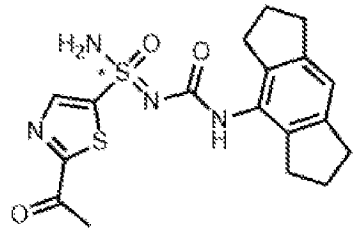
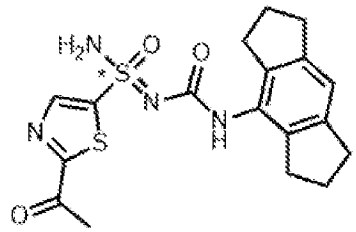
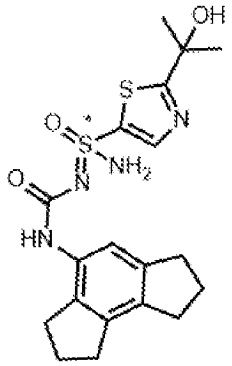
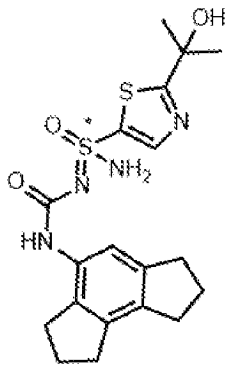
397	359a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-1-метил-1H-индазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=3:1 (10 мМ NH_3-MeOH)	410
398	359b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-1-метил-1H-индазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=3:1 (10 мМ NH_3-MeOH)	410
399	352a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	Hex (0,1% DEA):IPA=70:30	428
400	352b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	Hex (0,1% DEA):IPA=70:30	428

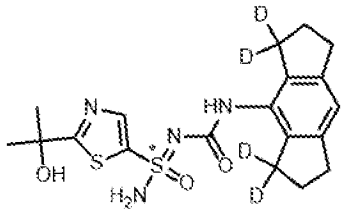
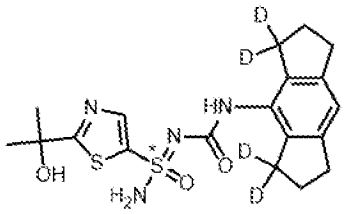
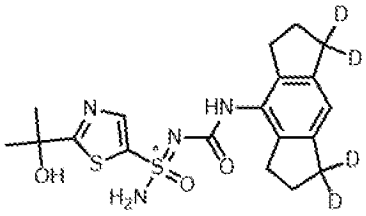
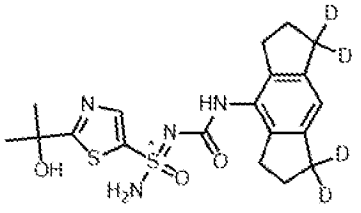
401	383a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-изопропилпиридин-3-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	399
402	383b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-изопропилпиридин-3-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	399
403	382a		(R)- или (S)-2-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	417
404	382b		(S)- или (R)-2-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3.MeOH)	417

405	379a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-изопропилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	404
406	379b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-изопропилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	404
407	380a		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=5:1 (10 мМ NH_3-MeOH)	439
408	380b		(S, R)-, или (S, S)-, или (R, S)-, или (R, R)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=5:1 (10 мМ NH_3-MeOH)	439

			2-ил)бензолсульфонимидамид			
409	380c		(R, S)-, или (S, R)-, или (S, R)-, или (R, R)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=5:1 (10 мМ NH_3-MeOH)	439
410	380d		(R, S)-, или (S, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DCM=5:1 (10 мМ NH_3-MeOH)	439
411	384a		(R)- или (S)-4-(аминометил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	385

412	384b		(S)- или (R)-4-(аминометил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	385
413	357a		(R)- или (S)-5-((диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)пиридин-2-сульфонимидамид	ChiralPak AD-H, 2,0 * 25 см	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	414
414	357b		(S)- или (R)-5-((диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)пиридин-2-сульфонимидамид	ChiralPak AD-H, 2,0 * 25 см	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	414
415	354a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-изобутилпиридин-3-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0, 1% DEA)	413
416	354b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2	EtOH в Hex (0, 1% DEA)	413

			ил)карбамоил)-6-изобутилпиридин-3-сульфонимидамид	* 25 см, 5 мкм		
417	387a		(R)- или (S)-2-ацетил-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в CO_2	405
418	387b		(S)- или (R)-2-ацетил-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в CO_2	405
419	333a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 5 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	421
420	333b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-	ChiralPak IF, 5 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH_3-MeOH)	421

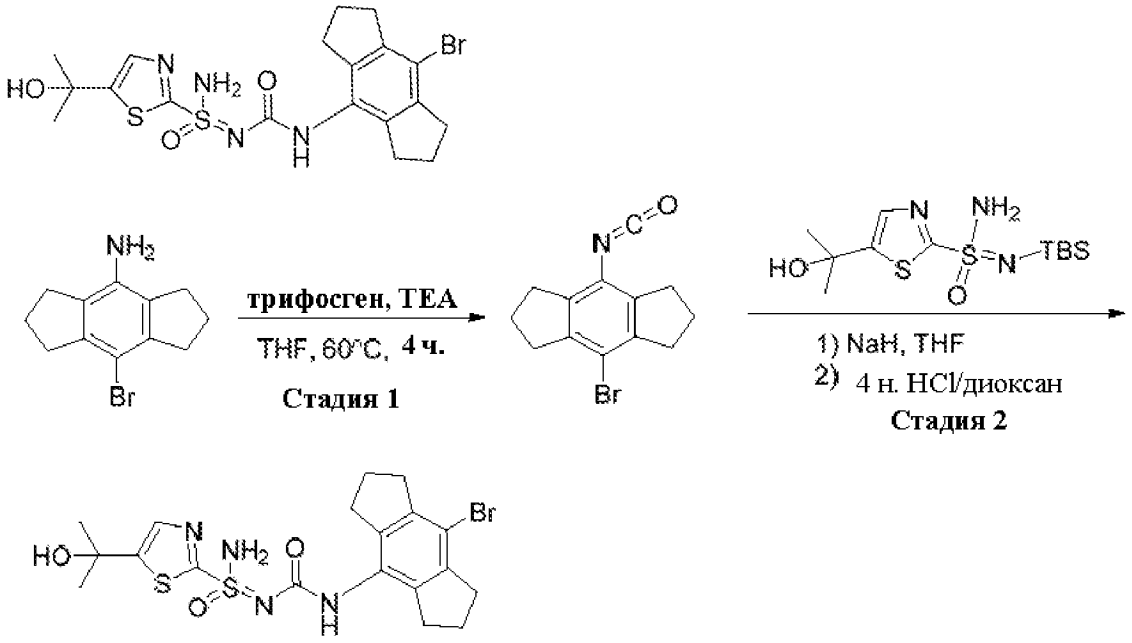
			сульфонимидамид			
421	375a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил-3,3,5,5-d_4)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (2 мМ NH_3-MeOH) в CO_2	425
422	375b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил-3,3,5,5-d_4)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (2 мМ NH_3-MeOH) в CO_2	425
423	376a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил-1,1,7,7-d_4)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRALPAK ID, 2 * 25 см (5 мкм)	MeOH (2 мМ NH_3-MeOH) в CO_2	425
424	376b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил-1,1,7,7-d_4)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-	CHIRALPAK ID, 2 * 25 см (5 мкм)	MeOH (2 мМ NH_3-MeOH) в CO_2	425

			ил)тиазол-5-сульфонимидамид			

[#] Количество NH_3 в данном хиральном хроматографическом растворителе и аналогичных растворителях регулировали за счет добавления 2 М NH_3 в метаноле до необходимой концентрации NH_3. В данном случае полученная концентрация NH_3 в метаноле составляет 8 мМ.

Пример 425 (соединение 318)

1-{Амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо-λ^6-сульфанилиден}-3-(8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевина



Стадия 1: 4-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-изоцианато-s-индацен

В раствор 8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина (1,5 г, 5,94 ммоль) в безводном THF (50 мл) добавляли триэтиламин (1,07 мл, 7,73 ммоль) и трифосген (882 мг, 2,97 ммоль) при комнатной температуре. Затем полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Затем обеспечивали достижение реакционной смесью комнатной температуры и применяли ее непосредственно на следующей стадии.

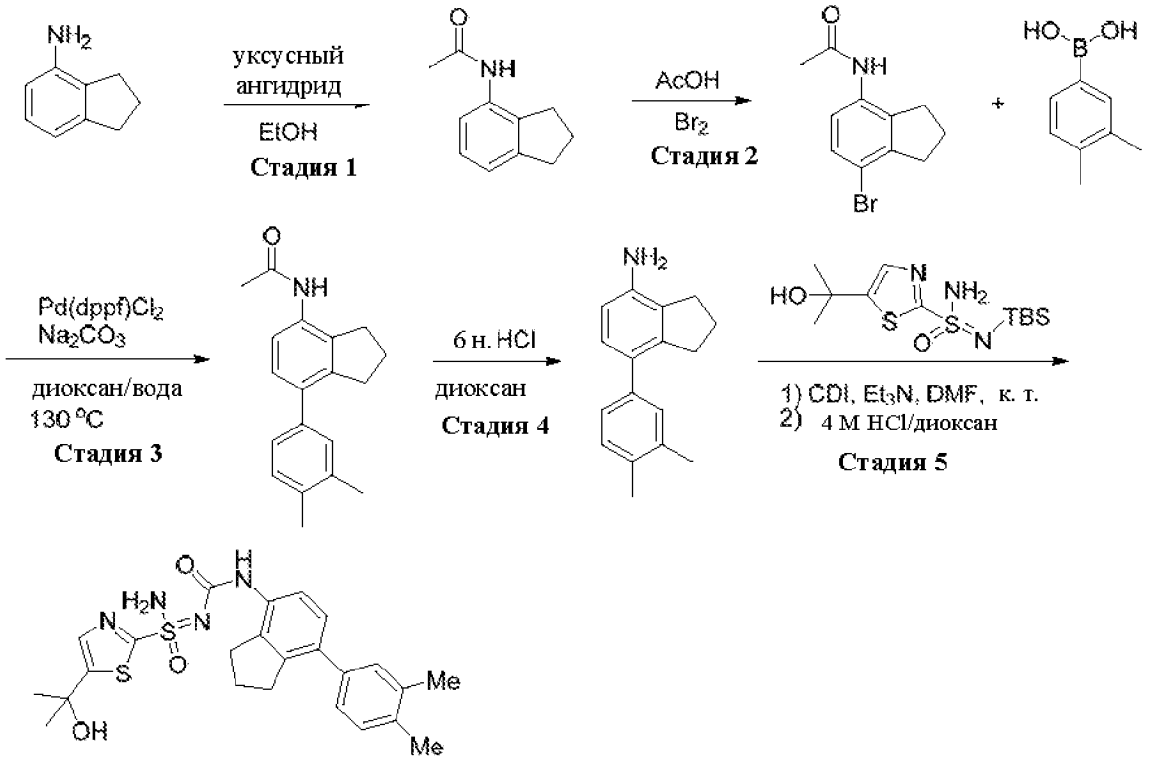
Стадия 2: 1-{амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо-λ^6-сульфанилиден}-3-(8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевина

В раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-сульфоноимидамида (400 мг, 1,2 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли NaH (60 вес. % масляная дисперсия, 96 мг, 2,4 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 мин. добавляли по каплям раствор 4-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-изоцианато-s-индацена (2 мл, 2 ммоль, со стадии 1). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., а затем осторожно гасили с помощью 4 М раствора HCl в диоксане (3 мл). Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo.

Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 47%). LCMS: $[M+H]^+ = 499,3$.

Пример 426 (соединение 313)

1-{Амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо-λ^6-сульфанилиден}-3-[7-(3,4-диметилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]мочевина



Стадия 1: N-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамид

В раствор 2,3-дигидро-1H-инден-4-амина (3,4 г, 26 ммоль) в этаноле (45 мл) добавляли по каплям раствор уксусного ангидрида (4,9 мл, 52 ммоль) в этаноле (15 мл) при 0°C. Полученную смесь постепенно нагревали не более чем до к. т. и перемешивали в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (3 г, 66%). LCMS $[M+H]^+ = 176,3$.

Стадия 2: N-(4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-7-ил)ацетамид

В 250-мл круглодонную колбу добавляли N-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамид (3 г, 17,1 ммоль) и уксусную кислоту (45 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям раствор брома (5,4 г, 34,2 ммоль) в уксусной кислоте (12 мл) при перемешивании в течение 10 мин. Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли воду и образующийся осадок из продукта собирали путем фильтрования и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (3,9 г, 90%). LCMS $[M+H]^+ = 254,4$.

Стадия 3: N-(2,3-дигидро-4-(3,4-диметилфенил)-1H-инден-7-ил)ацетамид

Смесь N-(4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-7-ил)ацетамида (1 г, 3,9 ммоль), 3,4-диметилфенилбороновой кислоты (700 мг, 4,68 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (160 мг, 0,19

ммоль), натрия карбоната (900 мг, 8,58 ммоль, в виде 2 М водного раствора) в диоксане (12 мл) перемешивали при 100°C на масляной бане в течение 72 ч. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., добавляли воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (880 мг, 81%). LCMS $[M+H]^+ = 280,6$.

Стадия 4: 2,3-дигидро-7-(3,4-диметилфенил)-1H-инден-4-амин

Раствор N-(2,3-дигидро-4-(3,4-диметилфенил)-1H-инден-7-ил)ацетамида (880 мг, 3,15 ммоль) в 6 н. HCl (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 40 ч. После расходования исходного материала реакционную смесь охлаждали до 0°C и регулировали до значения pH=8 с помощью 10 М водного раствора натрия гидроксида. Образовавшийся осадок собирали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 67%) в виде окрашенного в песочный цвет порошка. LCMS $[M+H]^+ = 238,3$.

Стадия 5: 1-{амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо-λ^6-сульфанилиден}-3-[7-(3,4-диметилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]мочевина

В раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-сульфоноимидамида (42 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли Et_3N (35 мкл, 0,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. с последующим добавлением CDI (41 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при к. т. в течение 1 ч., а затем добавляли 2,3-дигидро-7-(3,4-диметилфенил)-1H-инден-4-амин (30 мг, 0,13 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Присутствие необходимого продукта затем подтверждали с помощью LC-MS. Реакционную смесь гасили с помощью 4 М HCl в диоксане (1 мл) и перемешивали в течение 30 мин. для удаления защитной TBS-группы, что свидетельствует об образовании необходимого продукта согласно LCMS. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (16,4 мг, 27%). LCMS $[M+H]^+ = 485,49$.

Пример 427 (соединение 314)

1-{Амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо-λ^6-сульфанилиден}-3-[8-(3,4-диметилфенил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]мочевина

Стадия 1: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-(3,4-диметилфенил)-s-индацен-4-амин

В реакционный флакон добавляли 8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин (105 мг, 0,42 ммоль), 3,4-диметилфенил-бороновую кислоту (187 мг, 1,25 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (30,4 мг, 0,04 ммоль) и диоксан (1,5 мл). Затем добавляли карбонат цезия (1,24 мл, 1 М в H_2O) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., фильтровали через небольшой слой целита и промывали диоксаном (5 мл). К фильтратам добавляли воду (5 мл) и

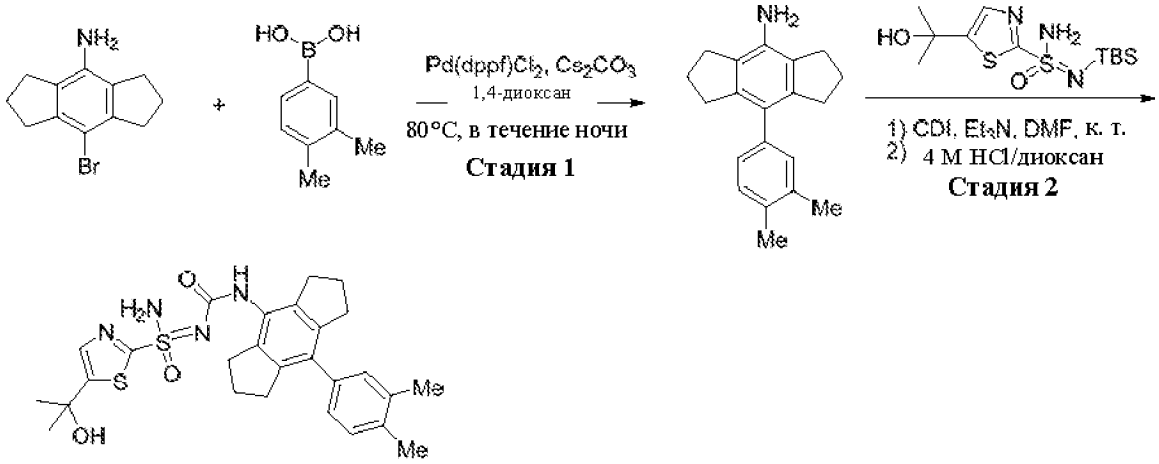
экстрагировали с помощью диэтилового эфира (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. LCMS $[M+H]^+ = 278,4$.

Стадия 2: 1-{амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо-λ^6-сульфанилиден}-3-[8-(3,4-диметилфенил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]мочевина

Указанный в заголовке продукт получали с применением аналогичной процедуры, как на стадии 5 примера 426. LCMS: $[M+H]^+ = 525,42$.

Пример 428 (соединение 309)

3-[Амино(диметил-1,3-тиазол-5-ил)оксо-λ^6-сульфанилиден]-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина



Стадия 1: N-(трет-бутилдиметилсилил)-2,4-диметил-1,3-тиазол-5-сульфонамид

Диметил-1,3-тиазол-5-сульфонамид (41,4 мг, 0,22 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (2 мл). Добавляли триэтиламин (0,090 мл, 0,65 ммоль) и TBSCl (38 мг, 0,25 моль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Обеспечивали достижение реакционной смесью к. т. и применяли ее непосредственно на следующей стадии. LCMS: $[M+H]^+ = 307,2$.

Стадия 2: N-(трет-бутилдиметилсилил)-2,4-диметил-1,3-тиазол-5-сульфоноимидамид

Реакционную смесь на основе связанного полимером дихлортрифенилфосфорана (описан для реагента 2) охлаждали в ледяной/водяной бане в атмосфере азота. Медленно с помощью шприца добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,72 ммоль, 2,25 эквив.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. и затем добавляли по каплям реакционную смесь со стадии 1 выше с помощью шприца. Данную реакционную смесь дополнительно перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и затем стационарный поток безводного аммиака барботировали в реакционную смесь в течение 3 мин. Реакционный флакон закручивали крышкой и перемешивали в ледяной/водяной бане в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали не более чем до комнатной температуры, осторожно открывали и фильтровали

для удаления смолы. Мутный фильтрат центрифугировали для удаления любых твердых веществ. Супернатант концентрировали in vacuo, высушивали под высоким вакуумом в течение 1 ч. и применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS: $[M+H]^+ = 306,8$.

Стадия 3: 3-{[(трет-бутилдиметилсилил)амино](диметил-1,3-тиазол-5-ил)оксо-λ^6-сульфанилиден}-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина

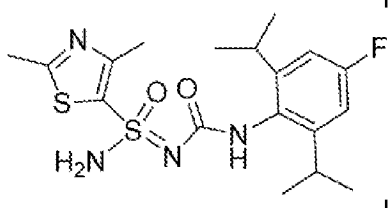
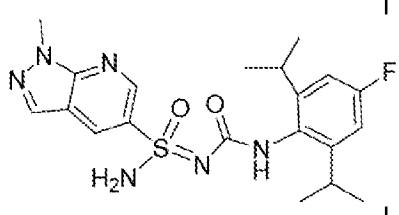
К неочищенной реакционной смеси со стадии 2 добавляли безводный THF (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали в ледяной/водяной бане в течение 5 мин. Добавляли NaH (17 мг, 0,44 ммоль) и после перемешивания в течение 2 мин. добавляли по каплям раствор изоцианата (0,165 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C. Обеспечивали достижение полученной смесью к. т. и перемешивали в течение 15 мин. с получением смеси неочищенных продуктов. LCMS: $[M+H]^+ = 527,5$; для продукта с удаленной защитной группой - $[M+H]^+ = 413,5$.

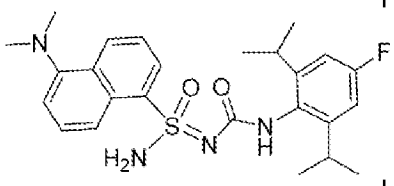
Стадия 4: 3-[амино(диметил-1,3-тиазол-5-ил)оксо-λ^6-сульфанилиден]-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина

К реакционной смеси со стадии 3 осторожно добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. или до завершения реакции, о чем свидетельствовал LCMS-анализ ($[M+H]^+ = 413,5$). Затем реакционную смесь концентрировали in vacuo. К остатку добавляли DMSO (0,8 мл) и очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (10 мг).

Примеры из следующей таблицы получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 428.

Таблица 29.

№ примера	№ конечного целевого соединения	Наименование согласно IUPAC	Структура	LCMS: $[M+H]^+$
428	309	3-[амино(диметил-1,3-тиазол-5-ил)оксо-λ^6-сульфанилиден]-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина		413,16
430	310	3-[амино({1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил})оксо-λ^6-сульфанилиден]-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-		433,27

		ил)фенил]мочевина		
431	306	1-{амино[5-(диметиламино)нафталин-1-ил]оксо-λ^6-сульфанилиден}-3-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина		471,70

Следующий протокол подходит для проведения испытания на активность соединений, раскрытых в данном документе.

Процедура 1. Получение IL-1β в PMA-дифференцированных клетках THP-1, которые стимулировали с помощью грамицидина.

Клетки THP-1 приобретали из Американской коллекции типовых культур и пассировали в соответствии с инструкциями поставщика. Клетки культивировали в полной RPMI 1640 (содержащей 10% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)) и поддерживали в log-фазе до применения в экспериментальной модели. Перед экспериментом соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с получением 30 мМ исходного раствора. Исходный раствор соединений сначала предварительно разбавляли с помощью DMSO до получения промежуточных концентраций, составляющих 3, 0,34, 0,042 и 0,0083 мМ, и последовательно вносили по каплям с применением жидкостного манипулятора Echo550 в пустой 384-луночный аналитический планшет для достижения требуемой конечной концентрации (например, 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 мкМ). Планшет заполняли DMSO для достижения конечной концентрации DMSO для проведения анализа, составляющей 0,37%. Затем планшет герметизировали и хранили при комнатной температуре, пока он не потребуется.

Клетки THP-1 обрабатывали с помощью PMA (форбол-12-миристат-13-ацетата) (20 нг/мл) в течение 16-18 часов. В день эксперимента среду удаляли и прикрепившиеся клетки отделяли с помощью трипсина в течение 5 минут. Затем клетки собирали, промывали полной RPMI 1640, центрифугировали и повторно суспендировали в RPMI 1640 (содержащей 2% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)). Клетки высевали в 384-луночный аналитический планшет, содержащий внесенные по каплям соединения при плотности, составляющей 50000 клеток/лунка (конечный аналитический объем 50 мкл). Клетки инкубировали с соединениями в течение 1 часа и затем стимулировали грамицидином (5 мкМ) (Enzo) в течение 2 часов. Затем планшеты центрифугировали при 340 g в течение 5 мин. Надосадочную жидкость, не содержащую клеток (40 мкл), собирали с применением 96-канального PlateMaster (Gilson), и продуцирование IL-1β оценивали посредством HTRF (cisbio). Планшеты инкубировали в течение 18 ч. при 4°C и считывали с применением предварительно установленной программы HTRF (излучение донора при 620 нм,

излучение акцептора при 668 нм) на спектрофотометре SpectraMax i3x (Molecular Devices, программное обеспечение SoftMax 6). Контроль, содержащий только среду-носитель, и титрованную дозу CRID3 (100-0,0017 мкМ) прогоняли одновременно с каждым экспериментом. Данные нормализовали по образцам, обработанным средой-носителем (эквивалентным 0% подавлению), и CRID3 при 100 мкМ (эквивалентным 100% подавлению). Соединения демонстрировали зависимое от концентрации подавление продуцирования IL-1β в PMA-дифференцированных клетках THP-1.

Процедура 2. Получение IL-1β в PMA-дифференцированных клетках THP-1, которые стимулировали с помощью грамицидина.

Клетки THP-1 приобретали из Американской коллекции типовых культур и пассировали в соответствии с инструкциями поставщика. Перед проведением экспериментов клетки культивировали в полной RPMI 1640 (содержащей 10% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)) и поддерживали в log-фазе до применения в экспериментальной модели. Перед экспериментом THP-1 обрабатывали с помощью PMA (форбол-12-миристат-13-ацетата) (20 нг/мл) в течение 16-18 часов. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с получением 30 мМ исходного раствора. В день эксперимента среду удаляли и прикрепившиеся клетки отделяли с помощью трипсина в течение 5 минут. Затем клетки собирали, промывали полной RPMI 1640, центрифугировали, повторно суспендировали в RPMI 1640 (содержащей 2% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)). Клетки высевали в 384-луночный планшет при плотности, составляющей 50000 клеток/лунка (конечный аналитический объем 50 мкл). Соединения сначала растворяли в аналитической среде с получением 5x максимальной концентрации 500 мкМ. Затем осуществляли 10-стадийные разбавления (1:3) в аналитической среде, содержащей 1,67% DMSO. 5x-растворы соединений добавляли в культуральную среду для достижения требуемой конечной концентрации (например, 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 мкМ). Конечная концентрация DMSO составляла 0,37%. Клетки инкубировали с соединениями в течение 1 часа и затем стимулировали грамицидином (5 мкМ) (Enzo) в течение 2 часов. Затем планшеты центрифугировали при 340 g в течение 5 мин. Надосадочную жидкость, не содержащую клеток (40 мкл), собирали с применением 96-канального PlateMaster (Gilson), и продуцирование IL-1β оценивали посредством HTRF (cisbio). Контроль, содержащий только среду-носитель, и титрованную дозу CRID3 (100-0,0017 мкМ) прогоняли одновременно с каждым экспериментом. Данные нормализовали по образцам, обработанным средой-носителем (эквивалентным 0% подавлению), и CRID3 при 100 мкМ (эквивалентным 100% подавлению). Соединения демонстрировали зависимое от концентрации подавление продуцирования IL-1β в PMA-дифференцированных клетках THP-1.

Процедура 3.

1. Экспериментальная процедура

1.1 Культура клеток

1) Культивирование клеток THP-1 в полной среде RPMI-1640 с 10% FBS при 37°C, 5% CO_2.

2) Пересев клеток каждые 3 дня посредством инокулирования 3×10^5 клеток на мл.

1.2 Получение соединений

Получение 3-кратного последовательного разведения соединений с помощью DMSO в 384-луночном микропланшете LDV с применением системы TECAN EVO для получения исходного планшета с соединениями с 10 концентрациями. Максимальная концентрация составляет 30 мМ. На фиг. 3 изображена схема размещения в микропланшете.

1.3 Получение клеток

1) Центрифугирование клеток THP-1 при 350 g в течение 5 мин.

2) Повторное суспендирование клеток в полной среде RMPI-1640 и подсчет клеток.

3) Посев клеток в колбу T225, приблизительно $2,5\times10^7$ на колбу, обработка клеток с помощью 20 нг/мл PMA (конечная концентрация DMSO <1%).

4) Инкубирование в течение ночи.

1.4 Стимулирование THP-1

1) Промывание прикрепившихся клеток THP-1 с помощью PBS и отделение клеток с помощью 4 мл трипсина от колбы T225.

2) Центрифугирование клеток при 350 g в течение 5 мин., повторное суспендирование клеток с помощью RPMI-1640, содержащей 2% FBS, и подсчет клеток с трипановым синим.

3) Перенос 50 нг/лунка последовательного разведения тестируемого соединения в 384-луночный планшет посредством Echo. Для контроля с высокой концентрацией и точки первого разведения CRID3 (MCC950) переносили 165 нл, затем заполняли с получением концентрации DMSO, являющейся одинаковой во всех лунках, при этом схема размещения в планшете соответствует приведенной ниже.

4) Посев 50 тыс. клеток в 40 мкл RPMI-1640 с 2% FBS на лунку в 384-луночный планшет.

5) Инкубирование в течение 1 ч. при 37°C, 5% CO_2.

6) Получение 5x грамицидина, добавление 10 мкл на лунку, при этом конечная концентрация составляет 5 мкМ, инкубирование в течение 2 ч. при 37°C, 5% CO_2.

7) Центрифугирование при 350 g в течение 1 мин.

8) С применением Apricot пипеткой отмеряли по 16 мкл надосадочной жидкости и переносили в белый 384 ProxiPlate. На фиг. 3 изображена схема размещения в планшетах: HC: 100 мкМ CRID3 (MCC950) + 5 мкМ грамицидина LC: 5 мкМ грамицидина.

1.5 Обнаружение IL-1β

1) Гомогенизирование 5x разбавителя №5 с помощью вихревого смесителя и добавление 1 объема исходного раствора в 4 объема дистиллированной воды.

2) Оттаивание 20x исходного раствора антитела к IL1β, меченого криптатом, и

антитела к IL1β XL. Разведение двух данных антител до 1x буфером для обнаружения №3.

3) Предварительное смешивание двух готовых к применению растворов антител непосредственно перед применением.

4) Дозирование по 4 мкл рабочего раствора предварительно смешанных антител к IL1β во все лунки.

5) Герметизирование планшета и инкубирование в течение ночи при 4°C.

6) Считывание планшета с клетками с применением EnVison и построение графика зависимости считанных данных от концентрации тестируемого соединения для расчета IC_{50}.

2. Анализ данных

1. IC_{50} соединений можно рассчитать с применением следующей формулы.

Формула для IC_{50}:

% подавления =100-100 x [$HC_{средн.}$-считанные данные / ($HC_{средн.}$ - $LC_{средн.}$)].

2. Подбор нормализованных данных посредством способа с применением кривой "доза-ответ" с применением XLfit и расчет концентрации соединения.

В таблице 30 показана биологическая активность соединений в анализе с применением hTHP-1 в среде, содержащей 2% фетальной бычьей сыворотки: <0,008 мкМ = "++++++"; ≥0,008 и <0,04 мкМ = "+++++"; ≥0,04 и <0,2 мкМ = "++++"; ≥0,2 и <1 мкМ = "+++"; ≥1 и <5 мкМ = "++"; ≥5 и <30 мкМ = "+".

Таблица 30. Среднее значение IC_{50} для соединений в анализе с применением hTHP-1

Пример №	Номер соединения	IC_{50} в анализе с применением hTHP-1
1	181	+++++
2	181a	+++++
3	181b	+++
4	101'	++++
5	101 или 102	+++
6	102 или 101	+++++
7	194	+++
8	270	+
9	204	>30 мкМ
10	180	++++
11	190	+
12	182	++++
13	191	++++
14	177	+++++

15	185	++++
16	186	++++
17	187	+++++
18	188	+++
19	192	++
20	189	++++
21	178	++++
22	193	++
23	170	++++
24	168	++
25	171	++++
26	122	++++
27	120	+++
28	125	++++
29	129	+
30	213	+++++
31	207	++++
32	195	+++++
33	179	++++
34	105	++
35	121	+++
36	145	++
37	131	++
38	132	++++
39	144	+++
40	149	++++
41	152	++++
42	150	+
43	167	++++
44	106	+++++
45	107	++++++
46	110	++
47	151	+++
48	154	++++

49	148	+++
50	153	++
51	109	++
52	135	+++
53	134	+++++
54	130	++
55	212	+++
56	205	+++
57	143	+++
58	206	++
59	108	+++++
60	202	++
61	208	+++++
62	197	++++
63	196	++
64	124	++++
65	173	++++
66	172	+
67	174	+++
68	158	++
69	220	++
70	157	++
71	161	++
72	159	+++
73	165	++
74	183	+++++
75	176	+++++
76	136	+++++
77	209	++++
78	203	>30 мкМ
79	180b или 180a	+++++
80	180a или 180b	+++
81	179b	+++++
82	179a	+++

83	190a или 190b	++
84	190b или 190a	>30 мкМ
85	182a или 182b	+++++
86	182b или 182a	+++
87	191b или 191a	++++
88	191a или 191b	++
89	177b или 177a	+++++
90	177a или 177b	+++
91	185b или 185a	++++
92	185a или 185b	++
93	186a или 186b	++++
94	186b или 186a	++
95	187a или 187b	++++++
96	187b или 187a	+++
97	188b или 188a	++++
98	188a или 188b	+
99	192b или 192a	+++
100	192a или 192b	+
101	189b или 189a	++++
102	189a или 189b	++
103	178b или 178a	++++
104	178a или 178b	++
105	193b или 193a	+++
106	193a или 193b	+
107	170b или 170a	+
108	170a или 170b	++++
109	168b или 168a	+++
110	168a или 168b	>30 мкМ
111	171b или 171a	++++
112	171a или 171b	+
113	122b или 122a	+++++
114	122a или 122b	++
115	120b или 120a	++
116	120a или 120b	++++

117	125b или 125a	++++
118	125a или 125b	++
119	129b или 129a	+
120	129a или 129b	>30 мкМ
121	112b или 112a	+++++
122	112a или 112b	+++
123	207c	++++
124	207aa	++
125	207b	++++
126	195a или 195e	++
127	195e или 195a	++++
128	105b или 105a	+++
129	105a или 105b	+
130	121b или 121a	++++
131	121a или 121b	++
132	145b или 145a	++
133	145a или 145b	>30 мкМ
134	131b или 131a	>30 мкМ
135	131a или 131b	++
136	225b или 225a	++
137	225a или 225b	++++
138	144b или 144a	++
139	144a или 144b	++++
140	149b или 149a	+++++
141	149a или 149b	++
142	152b или 152a	++++
143	152a или 152b	+
144	151b' или 151a'	>30 мкМ
145	151a' или 151b'	+
146	167b или 167a	++
147	167a или 167b	+++
148	107b или 107a	++++++

149	107a или 107b	+++
150	110b или 110a	+
151	110a или 110b	+++
152	151b или 151a	++++
153	151a или 151b	++
154	154b или 154a	++++
155	154a или 154b	++
156	148b или 148a	+++
157	148a или 148b	+
158	153b или 153a	++
159	153a или 153b	+
160	109b или 109a	+++
161	109a или 109b	+
162	135b или 135a	+++
163	135a или 135b	+
164	134b или 134a	+++++
165	134a или 134b	++
166	130b или 130a	+++
167	130a или 130b	>11,2150
168	212b или 212a	+++
169	212a или 212b	>5,5915
170	205b или 205a	++
171	205a или 205b	+++
172	143b или 143a	+++
173	143a или 143b	++
174	206b или 206a	+++
175	206a или 206b	++
176	108b или 108a	+++++
177	108a или 108b	++
178	202b или 202a	+
179	202a или 202b	++
180	116b или 116a	++
181	116a или 116b	+
182	173a или 173b	+++++

183	173b или 173a	+++
184	174b или 174a	+++
185	174a или 174b	+
186	223b или 223a	++++
187	223a или 223b	+
188	158b или 158a	++
189	158a или 158b	>30 мкМ
190	220b или 220a	+++
191	220a или 220b	+
192	157a или 157b	+++
193	157b или 157a	>30 мкМ
194	161b или 161a	++
195	161a или 161b	+
196	165b или 165a	+
197	165a или 165b	>30 мкМ
198	172b или 172a	+
199	172a или 172b	>30 мкМ
200	106a или 106b	+++++
201	106b или 106a	+++
202	136b или 136a	++
203	136a или 136b	++++++
204	183a или 183b	+++
205	183b или 183a	+++++
206	176b или 176a	+++++
207	176a или 176b	+++
208	221	+
209	219	>30 мкМ
210	217	>30 мкМ
211	216	+
212	215	>30 мкМ
213	218	>30 мкМ
214	214	>30 мкМ
215	211	+
216	210	>30 мкМ

217	201	+
218	200	++
219	199	>30 мкМ
220	198	+
221	141	++++
222	140	+++
223	321	+++++
224	321b или 321a	+++++
225	321a или 321b	++
226	329	+++++
227	375	++++
228	376	++++
229	307	++
230	323	++
231	338	++
232	341	++
233	342	++
234	345	++
235	346	++
236	347	++
237	348	++
238	403	++
239	402	++
240	350	++
241	322	++
242	351	++
243	358	++
244	401	+

245	404	+
246	331	+
247	339	+
248	405	+
249	406	>30 мкМ
250	324	+
251	407	++
252	410	>30 мкМ
253	408	
254	308	++
255	311	+
256	312	>30 мкМ
257	327	++++
258	326	++++
259	139	+++
260	137	+++
261	409	++
262	303	+++++
263	325	+++++
264	138	++
265	332	++++
266	334	++++
267	335	++++
268	337	++
269	113	+++++
270	343	++

271	349	++
272	344	+++
273	359	+
274	352	+++
275	354	++
276	355	+++
277	356	>30 мкМ
278	357	+++
279	340	+++++
280	377	+++
281	378	+++++
282	379	+++
283	380	+++
284	353	+
285	333	++++
287	382	++
288	383	++
289	315	++++
290	316	++
291	317	++++
292	319	++++
293	320	+++
294	336	++++
295	330	++++
296	364a	++++++
297	364b	+++

298	365a	++++
299	365b	++
300	308a	+++
301	308b	+
302	195ba или 195bb	+++
303	195bb или 195ba	+++++
304	207a или 207bb	++++
305	207bb или 207a	+++++
306	366a	++++++
307	366b	++++
308	139a	++
309	139b	++++
310	367a	+++++
311	367b	+++
312	409b	++
313	409a	++
314	369a	+++
315	369b	+
316	159a	+++
317	159ab	++
318	159ba	+++
319	137a	++
320	137b	++++
321	317ab	++
322	317aa	+++
323	317bb	++++

324	317ba	+++++
325	316a	>28,4352
326	316b	+
327	373a	>30 мкМ
328	373b	++
329	374a	>30 мкМ
330	374b	>30 мкМ
331	319ab	+
332	319aa	+++
333	319bb	++
334	319ba	+++++
335	320a	++
336	320b	+++
337	323ab	++
338	323bb	++
339	323aa	++
340	323ba	++
341	303a	++++++
342	303b	+++
343	315a	++++
344	315b	++
345	138a	+++
346	138b	+
347	328a	+++++
348	328b	++
349	326b	++

350	326a	++++
351	318a	+++
352	318b	++++
353	325a	++
354	325b	+++++
355	329a	++++++
356	329b	+++
357	404b	+
358	404a	>30 мкМ
359	332a	+++++
360	332b	+++
361	335a	++++
362	335b	++
363	336a	++
364	336b	++++
365	337a	>30 мкМ
366	337b	++
367	371a	>30 мкМ
368	371b	++
369	372a	>30 мкМ
370	372b	+++
371	334a	+
372	334b	++++
373	339a	+
374	339b	+++++
375	334ab	+

376	334aa	+
377	334bb	++++
378	334ba	+++
379	338a	++
380	338b	>30 мкМ
381	340a	+++++
382	340b	++
383	361b	>30 мкМ
384	361a	>30 мкМ
385	113a	+++++
386	113b	+++
387	330a	++
388	330b	++++
389	341a	>30 мкМ
390	341b	++
391	360ba	+++
392	360bb	+++
393	363b	+++++
394	363a	+++
395	343a	++
396	343b	>30 мкМ
397	359a	++
398	359b	>30 мкМ
399	352a	+++
400	352b	+
401	383a	>30 мкМ
402	383b	++
403	382a	+++

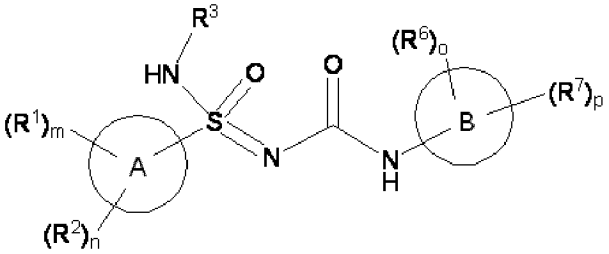
404	382b	+
405	379a	
406	379b	>30 мкМ
407	380a	+
408	380b	++
409	380c	+++
410	380d	++++
411	384a	++
412	384b	>30 мкМ
413	357a	+++
414	357b	+
415	354a	>30 мкМ
416	354b	+++
417	387a	++
418	387b	++++
419	333a	++++
420	333b	++
421	375a	+++++
422	375b	
423	376a	+++++
424	376b	
425	318	+++
426	313	+
427	314	+
428	309	+
430	310	+
431	306	+

Было описано множество вариантов осуществления настоящего изобретения. Тем

не менее, будет понятно, что можно осуществлять различные модификации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы AA,



формула AA,

где

m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3,

при этом

A представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил;

B представляет собой 5-членный гетероарил, 7-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил;

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NH(CO) формулы AA;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, $NHCOOCC_1$-C_6алкила, NH-$(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1-C_6алкила, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, C_3-C_7циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

где каждый C_1-C_6алкил и каждый C_1-C_6алкокси, представляющие собой

заместители R^1 или R^2, представляющих собой C_3-C_7циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2, представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6алкил и C_1-C_6алкокси необязательно замещены с помощью гидрокси, галогена, оксо, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, NO_2, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_8циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2, NHC_1-C_6алкила, $N(C_1$-C_6алкил$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)$-C_1-C_6алкила, C_3-C_{10}циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2-C_6алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$-C_6алкинила, C_6-C_{10}арилокси и $S(O_2)C_1$-C_6алкила; и при этом C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкокси, которыми замещена R^6 или R^7, необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6-C_{10}арила или NR^8R^9, или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10}арил, 5-10-членный гетероарил, $NHCOC_6$-C_{10}арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила и OC_1-C_6алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых

вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$;

каждая из R^4 и R^5 независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

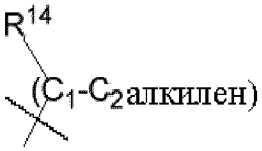
R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил;

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1-C_6алкила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, C_1-C_6алкокси, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил, C_6-C_{10}арил или 5-10-членный гетероарил;

каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1-C_6алкила;

R^3 выбрана из водорода, циано, гидрокси, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкила и



, где C_1-C_2алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо; и

R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10}арил, где каждый C_1-C_6алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1 или 2 R^6;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где A представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

3. Соединение по любому из п. 1 или п. 2, где A представляет собой фуранил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

4. Соединение по любому из п. 1 или п. 2, где A представляет собой тиофенил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

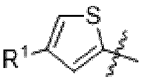
5. Соединение по любому из п. 1 или п. 2, где A представляет собой оксазолил,

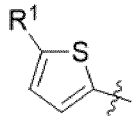
необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

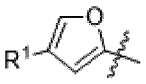
6. Соединение по любому из п. 1 или п. 2, где A представляет собой тиазолил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

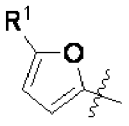
7. Соединение по п. 1, где A представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2.

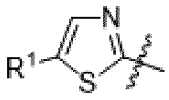
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где m=1 и n=0.

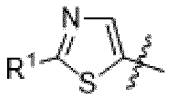
9. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой  .

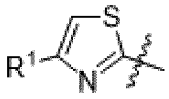
10. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой  .

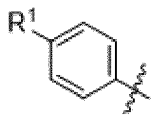
11. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой  .

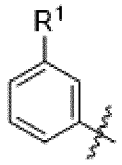
12. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой  .

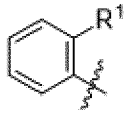
13. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой  .

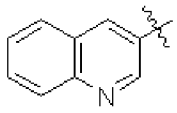
14. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой  .

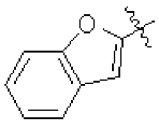
15. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой  .

16. Соединение по любому из п. 1 или п. 8, где A представляет собой  .

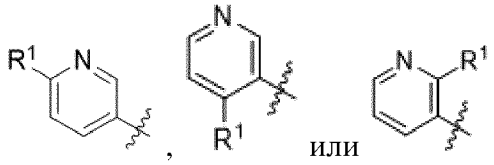
17. Соединение по любому из п. 1 или п. 8, где A представляет собой  .

18. Соединение по любому из п. 1 или п. 8, где A представляет собой  .

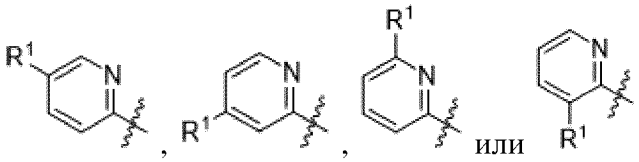
19. Соединение по любому из п. 1 или п. 8, где A представляет собой  .

20. Соединение по пп. 1, где A представляет собой  .

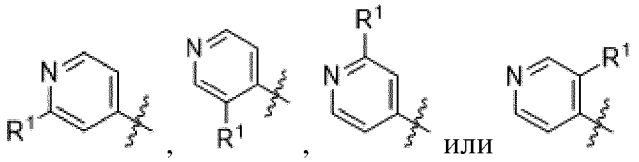
21. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой

 .

22. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой

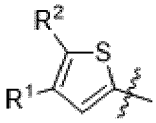
 .

23. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 8, где A представляет собой

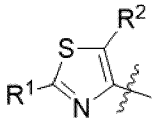
 .

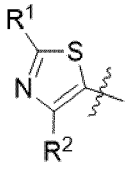
24. Соединение по любому из пп. 1-7, где m=1 и n=1.

25. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 24, где A представляет собой

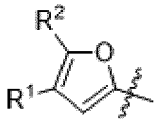
 .

26. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 24, где A представляет собой

 .

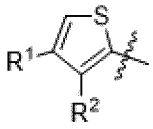
27. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 24, где A представляет собой  .

28. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 24, где A представляет собой

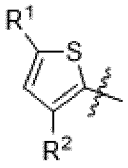


.

29. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 24, где A представляет собой

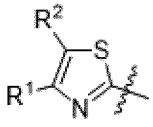


.

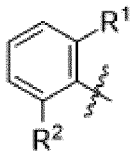
30. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 24, где A представляет собой 

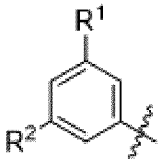
.

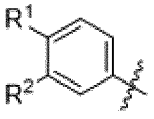
31. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 24, где A представляет собой

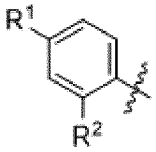


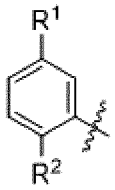
.

32. Соединение по любому из п. 1 или п. 24, где A представляет собой  .

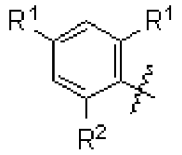
33. Соединение по любому из п. 1 или п. 24, где A представляет собой  .

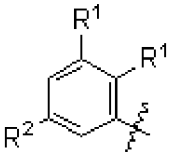
34. Соединение по любому из п. 1 или п. 24, где A представляет собой  .

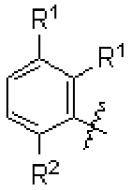
35. Соединение по любому из п. 1 или п. 24, где A представляет собой  .

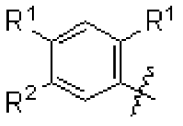
36. Соединение по любому из п. 1 или п. 24, где A представляет собой  .

37. Соединение по любому из пп. 1-7, где m=2 и n=1.

38. Соединение по любому из п. 1 или п. 37, где A представляет собой 
.

39. Соединение по любому из п. 1 или п. 37, где A представляет собой 
.

40. Соединение по любому из п. 1 или п. 37, где A представляет собой 
.

41. Соединение по любому из п. 1 или п. 37, где A представляет собой 
.

42. Соединение по любому из пп. 1-41, где каждая из R^1 и R^2, при наличии таковой, независимо выбрана из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1-C_6алкокси или NR^8R^9; C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкила или NR^8R^9, при этом C_1-C_6алкокси или C_1-C_6алкил дополнительно необязательно замещен одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1-C_6алкила или NR^8R^9, при этом C_1-C_6алкокси или C_1-C_6алкил дополнительно необязательно замещен одним - тремя из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1-C_6галогеналкила; C_1-C_6алкокси; C_1-C_6галогеналкокси; галогена; CN; CO-C_1-C_6алкила; CO-C_6-C_{10}арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1-C_6алкила; CO_2C_3-C_8циклоалкила; $OCOC_1$-C_6алкила; $OCOC_6$-C_{10}арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6-C_{10}арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2; NHC_1-C_6алкила; $N(C_1$-C_6алкил$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$-C_6алкила и $S(O_2)C_1$-C_6алкила.

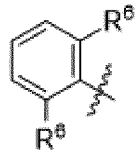
43. Соединение по любому из пп. 1-41, где R^1 выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-

пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

44. Соединение по п. 42 или п. 43, где R^2 выбрана из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метила; метокси; этокси; изопропила; 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; $COCH_3$; COPh; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где B представляет собой фенил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1, 2 или 3 R^7.

46. Соединение по п. 45, где o=2 и p=0.

47. Соединение по любому из п. 45 или п. 46, где B представляет собой 

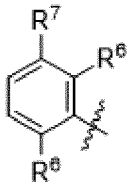
.

48. Соединение по п. 47, где каждая R^6 независимо выбрана из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила.

49. Соединение по любому из п. 47 или п. 48, где каждая R^6 независимо выбрана из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил и C_3-C_7циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN или оксо.

50. Соединение по п. 45, где o=1 и p=1.

51. Соединение по п. 45, где o=2 и p=1.

52. Соединение по п. 51, где B представляет собой 

.

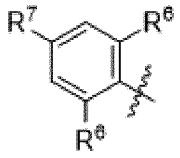
53. Соединение по п. 52, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного

гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или R^6 и R^7, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

54. Соединение по п. 51, где B представляет собой 

.

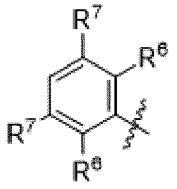
55. Соединение по п. 54, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-

C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси.

56. Соединение по п. 45, где o=2 и p=2.

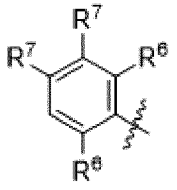
57. Соединение по п. 56, где B представляет собой  .

58. Соединение по п. 57, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

59. Соединение по п. 56, где B представляет собой  .

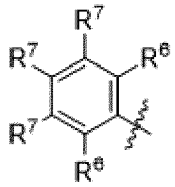
60. Соединение по п. 59, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

или R^6 и R^7, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

61. Соединение по п. 45, где o=2 и p=3.



62. Соединение по п. 61, где B представляет собой .

63. Соединение по п. 62, где каждая R^6 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C_1-C_6алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_3-C_7циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-

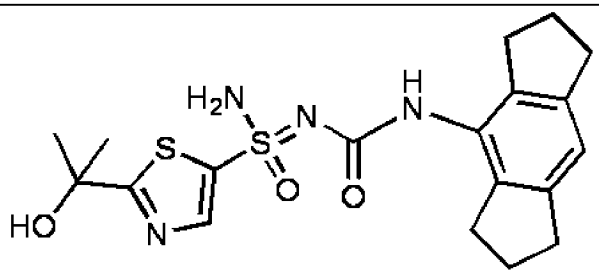
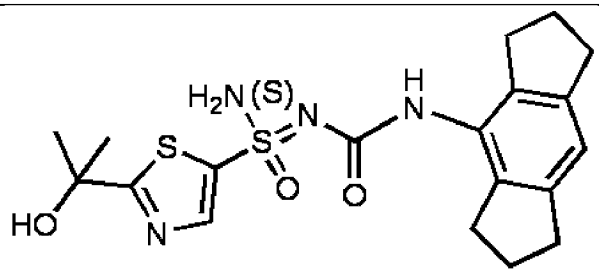
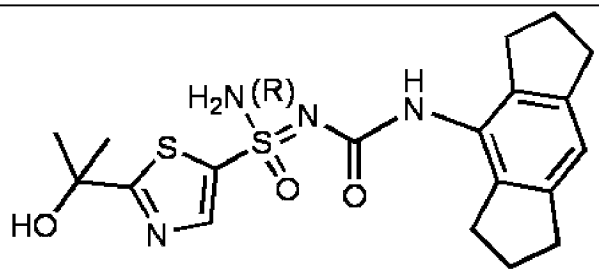
членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$-C_6алкила, $NHCOC_6$-C_{10}арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$-C_6алкинила;

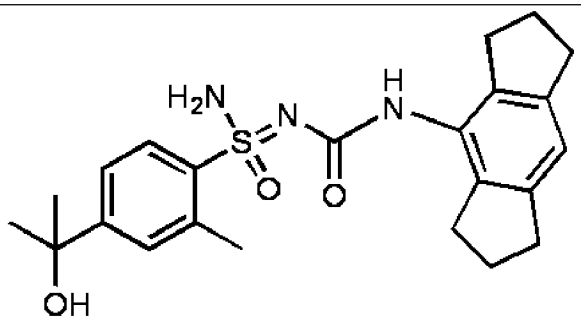
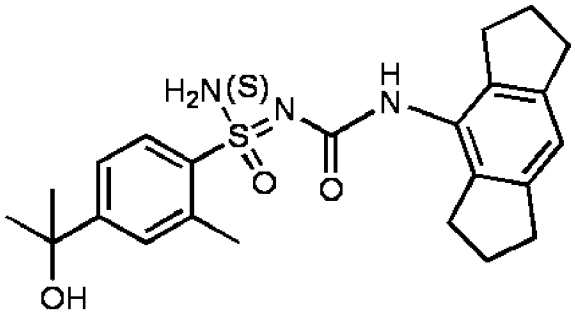
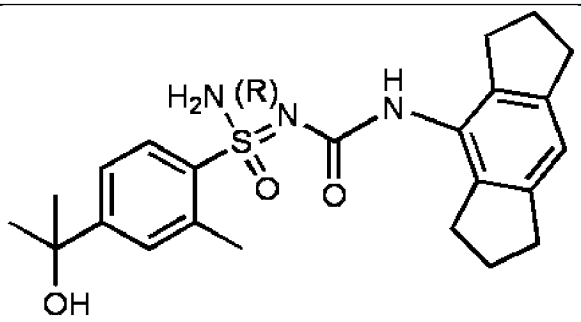
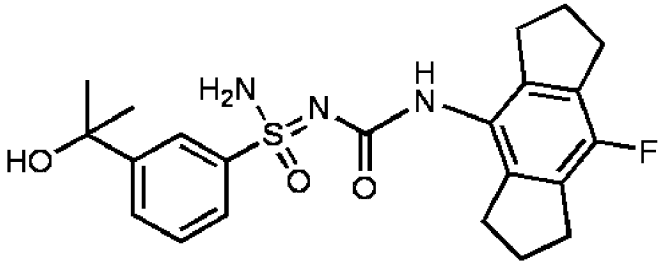
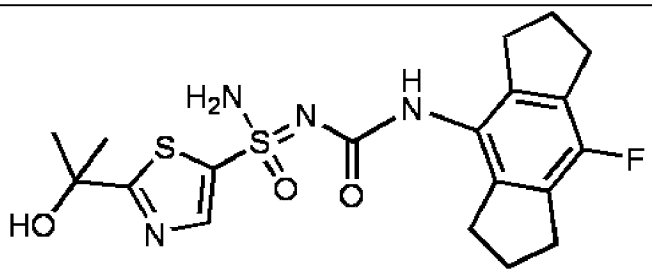
при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкокси, галогена, CN, COC_1-C_6алкила, CO_2C_1-C_6алкила, CO_2C_3-C_6циклоалкила, $OCOC_1$-C_6алкила, $OCOC_6$-C_{10}арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10}арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5, $S(O_2)C_1$-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1-C_6алкил необязательно замещен с помощью одного - двух C_1-C_6алкокси;

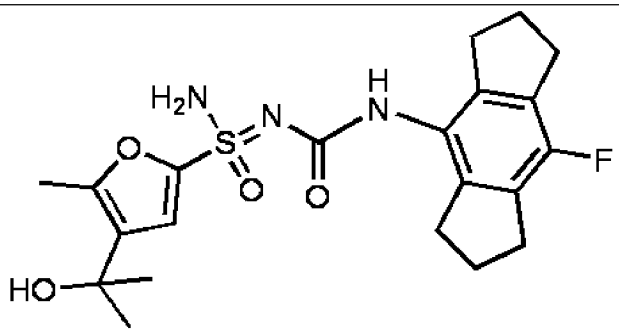
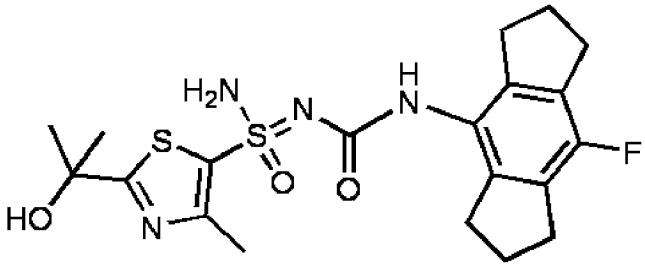
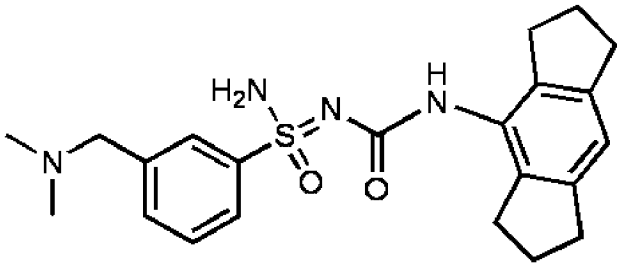
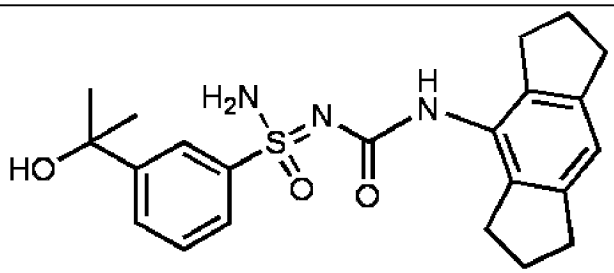
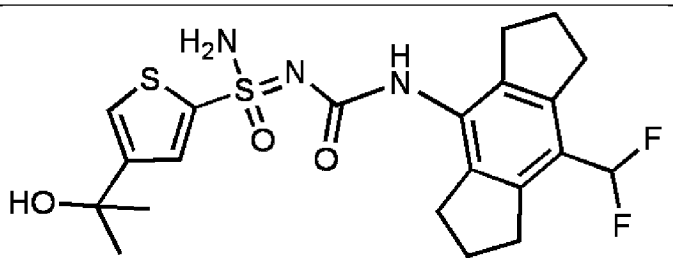
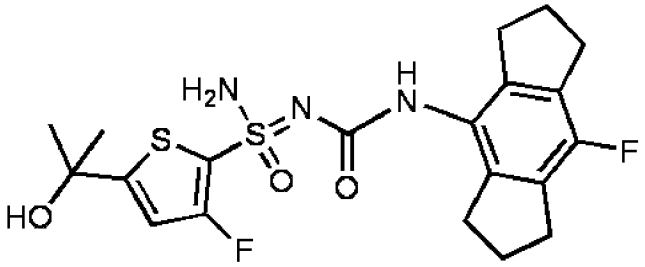
или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_7карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$-C_6алкила, C_6-C_{10}арила и $CONR^8R^9$.

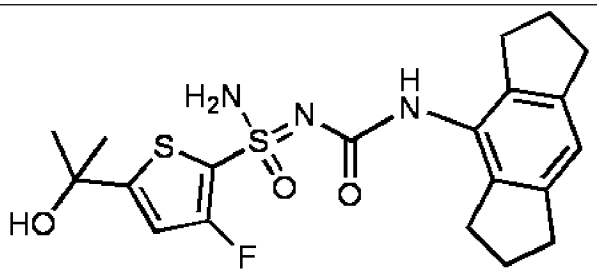
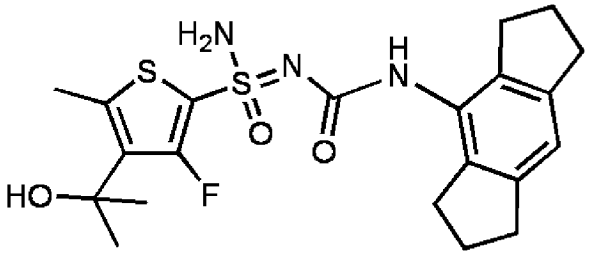
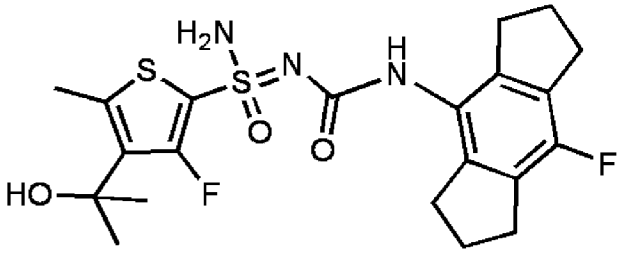
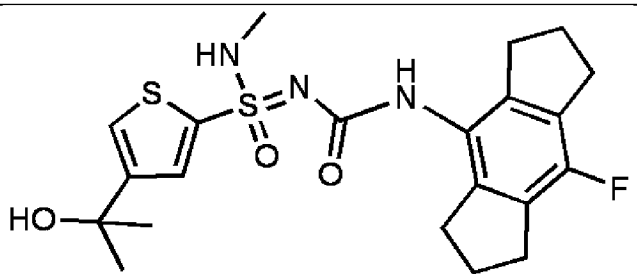
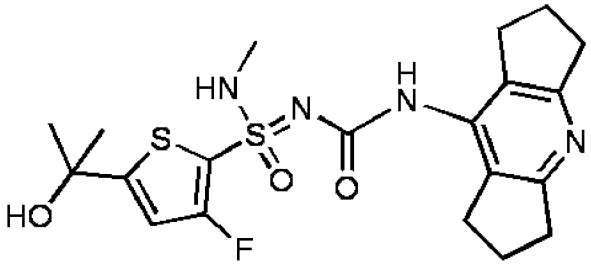
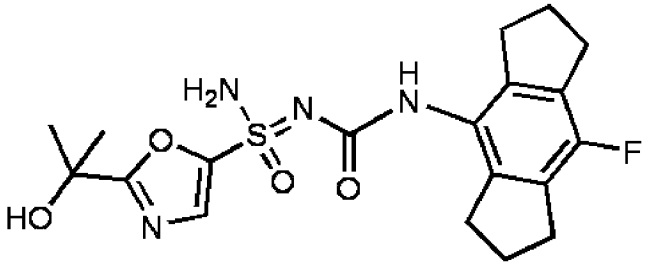
64. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 представляет собой водород.

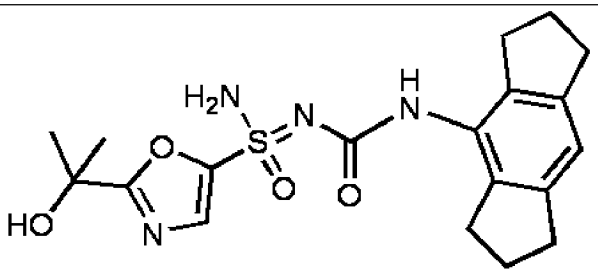
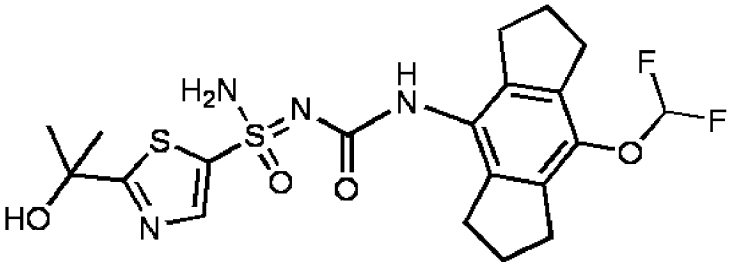
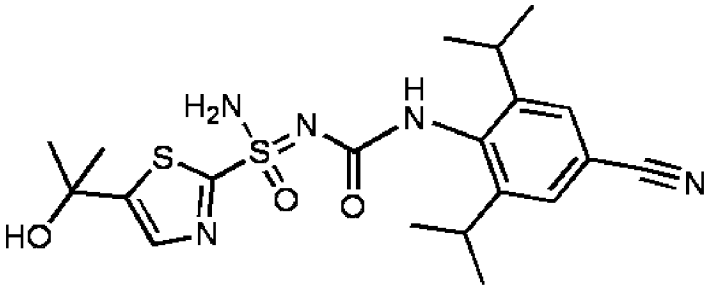
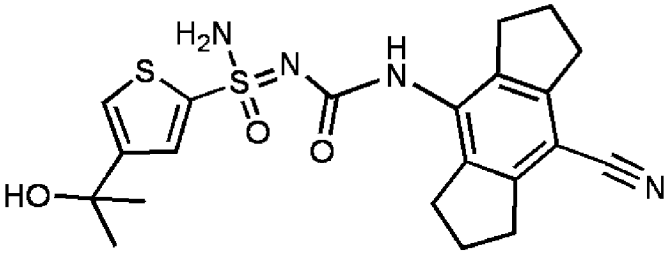
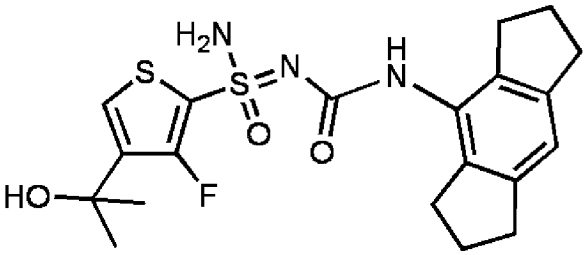
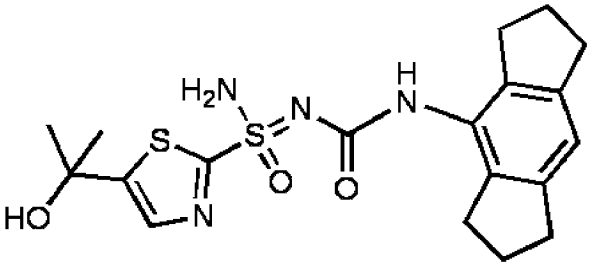
65. Соединение, выбранное из группы, состоящей из нижеприведенных соединений:

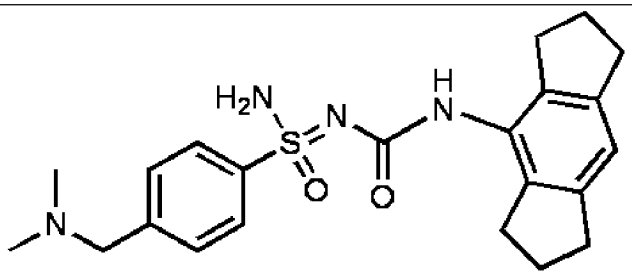
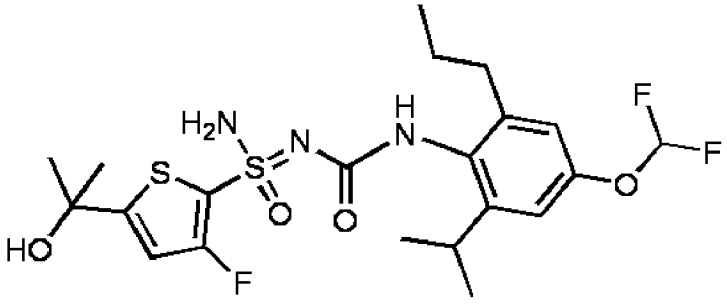
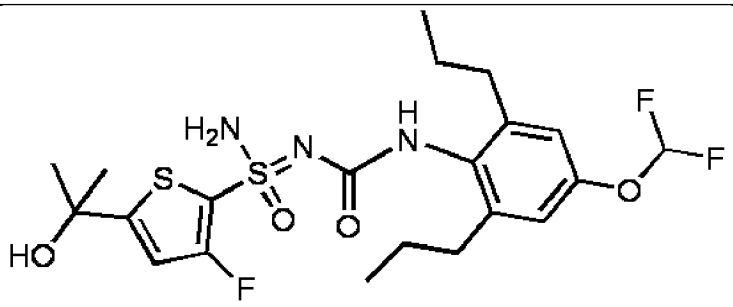
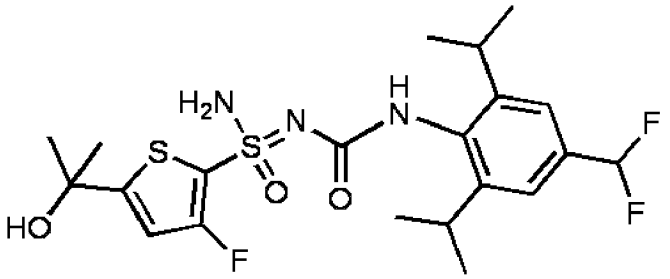
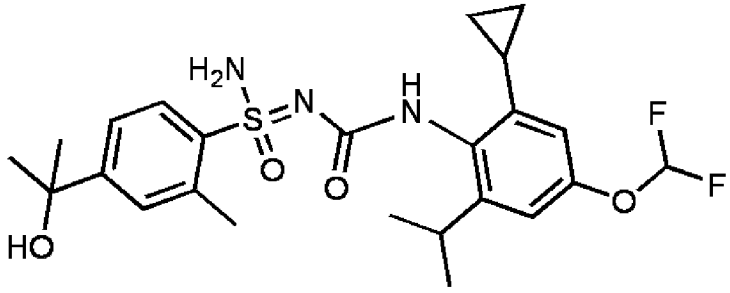
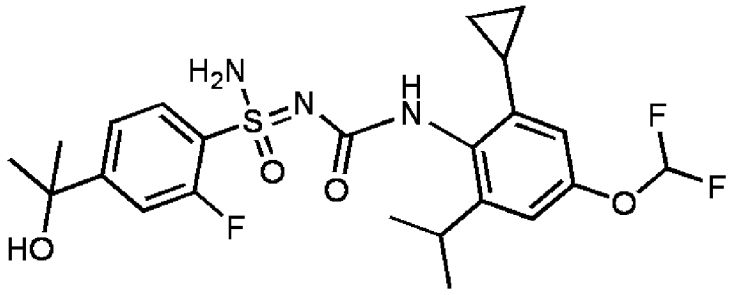
Соединение	Структура
101'	
101	
102	

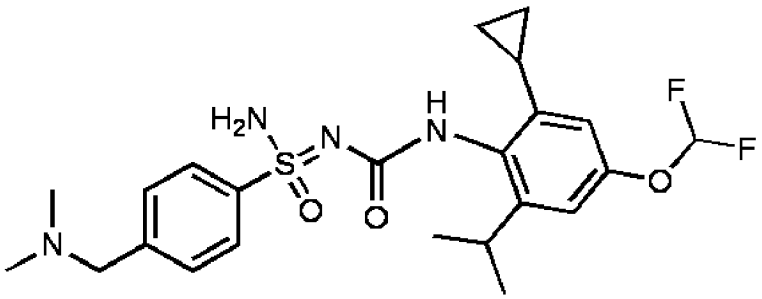
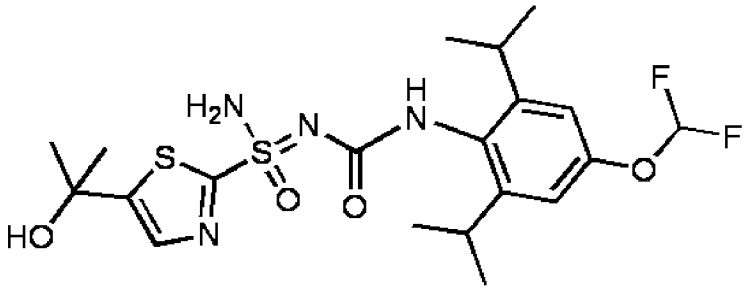
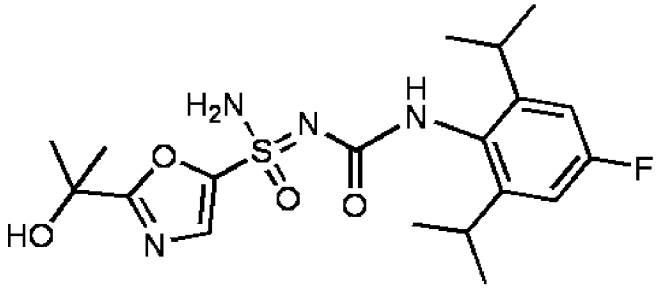
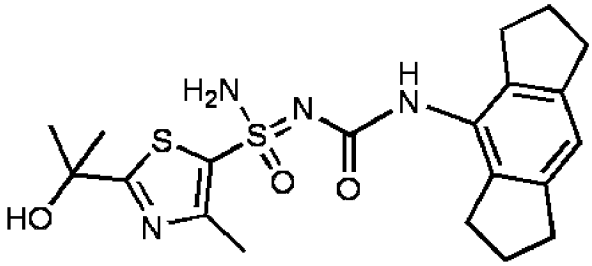
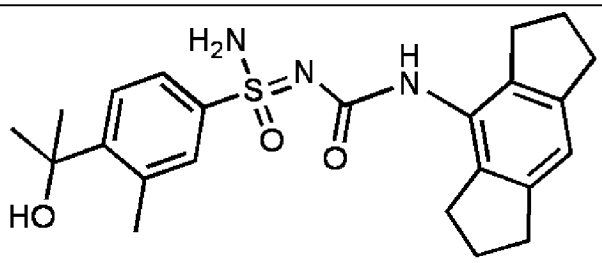
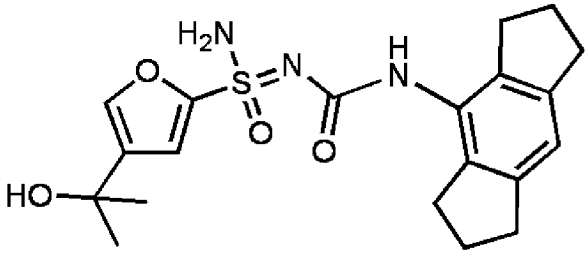
103'	
103	
104	
105	
106	

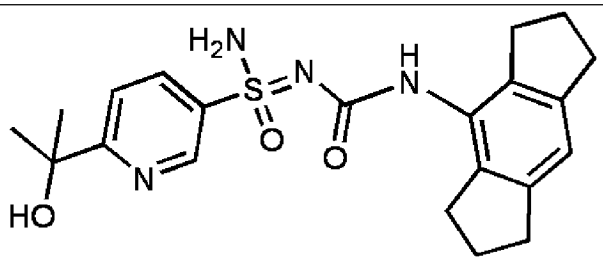
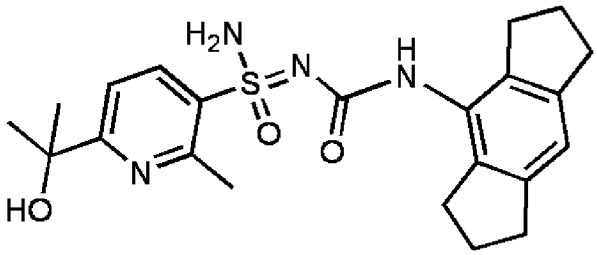
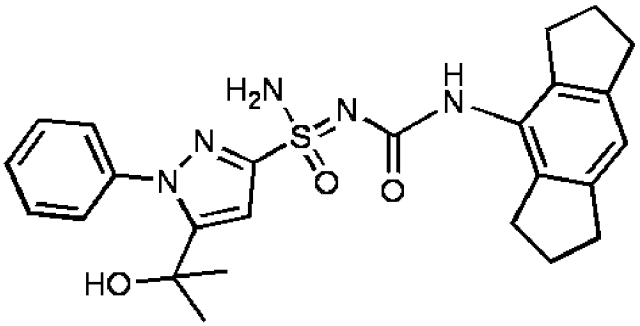
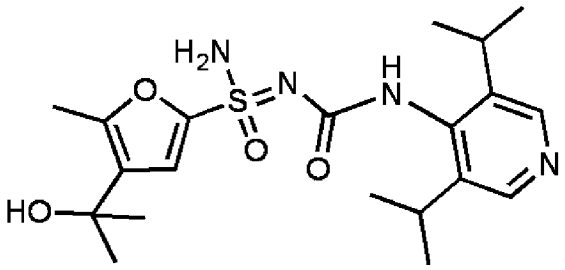
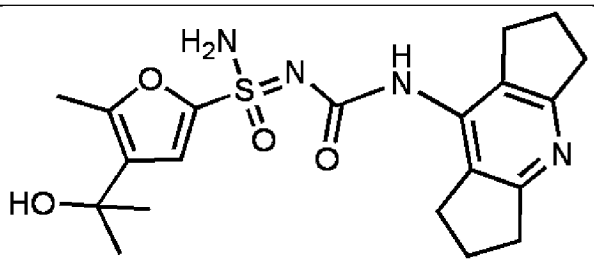
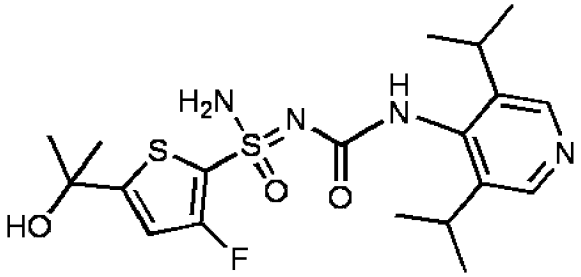
107	
108	
109	
110	
111	
112	

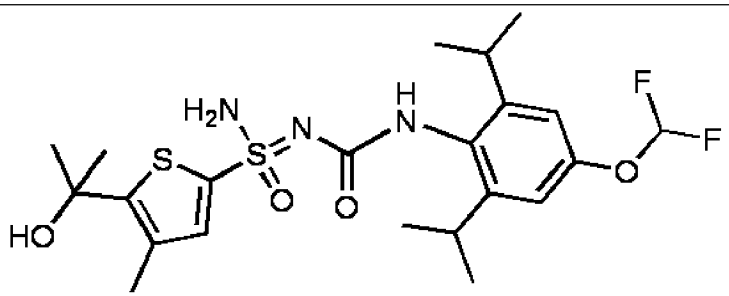
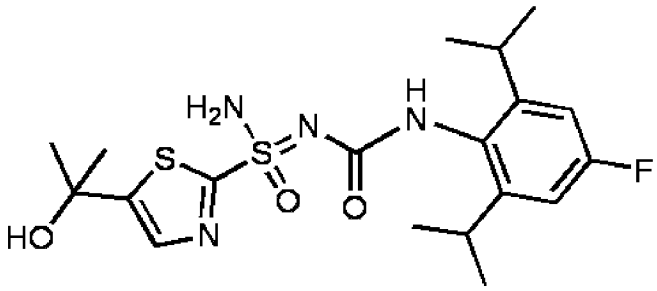
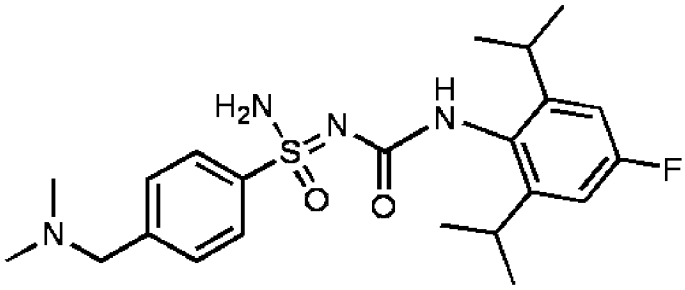
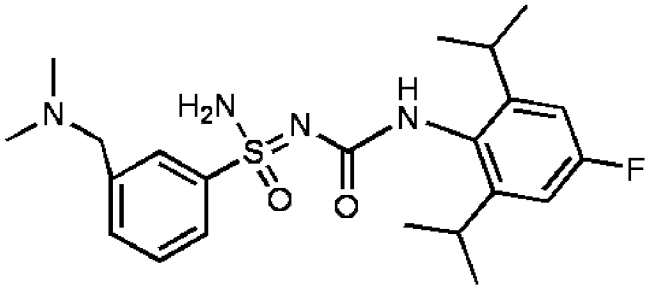
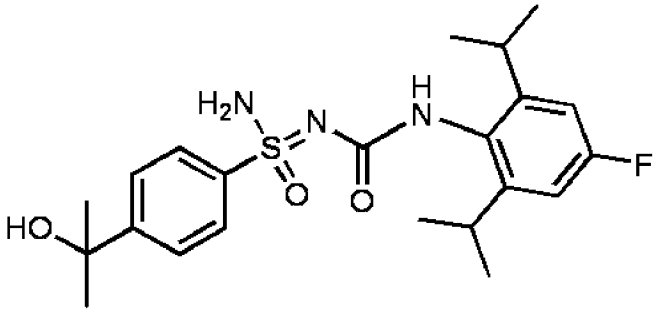
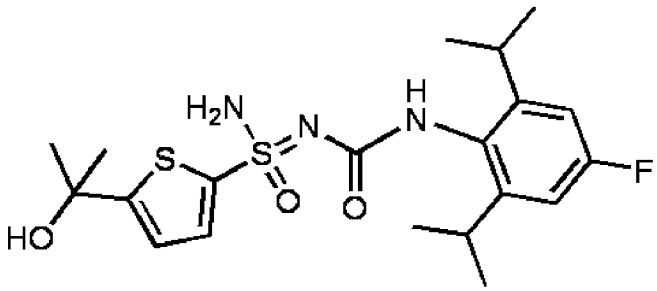
113	
114	
115	
116	
117	
118	

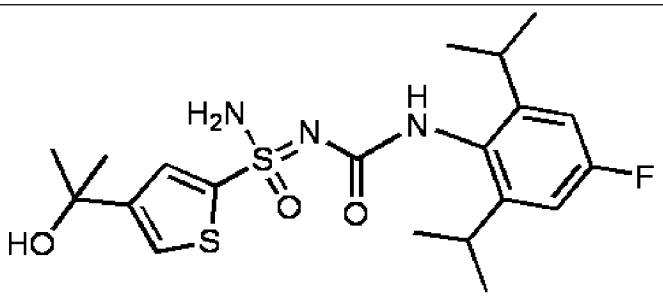
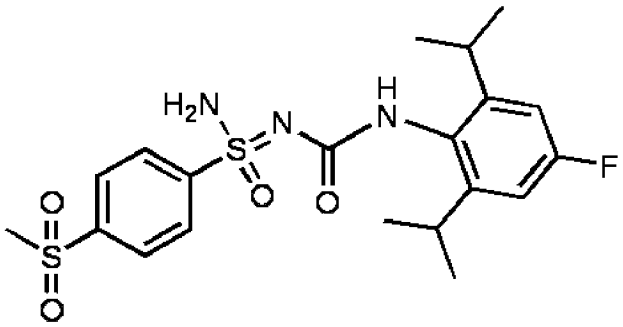
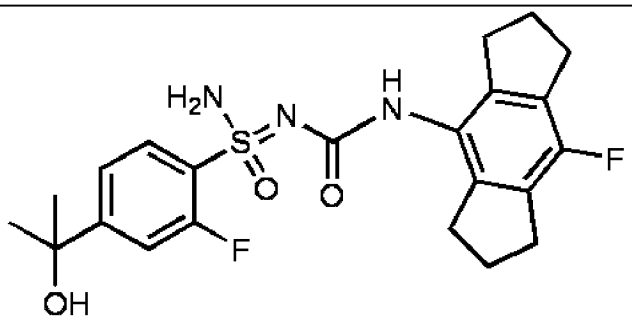
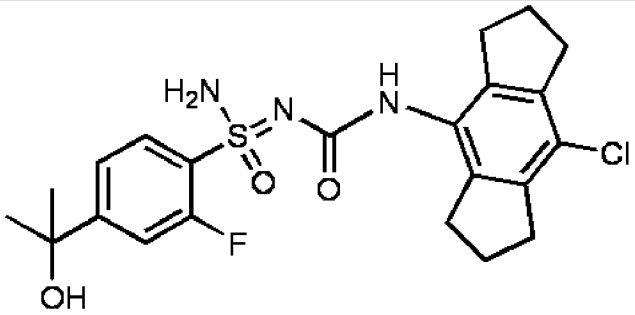
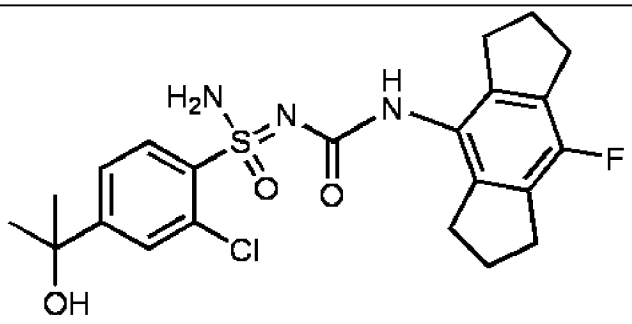
119	
120	
121	
122	
123	
124	

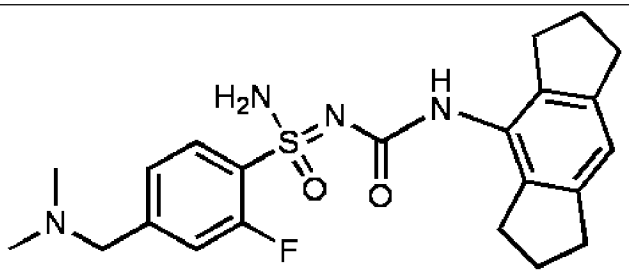
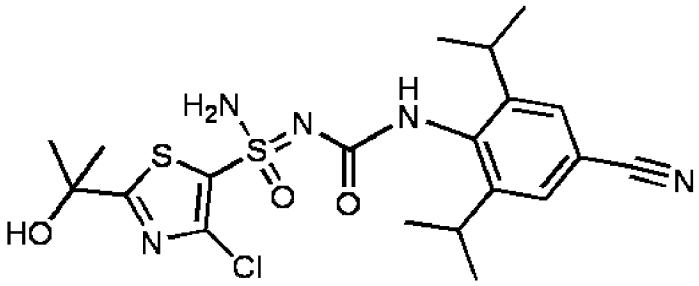
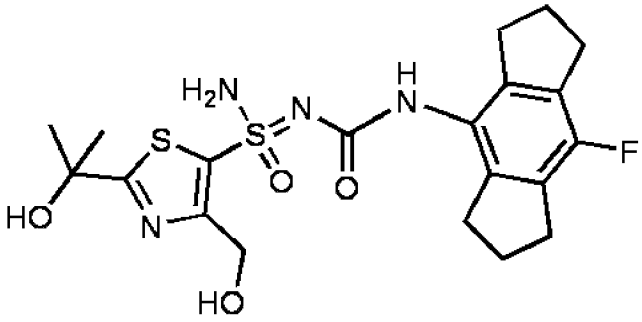
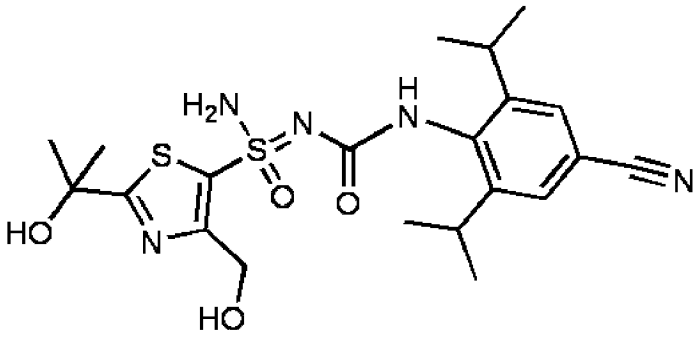
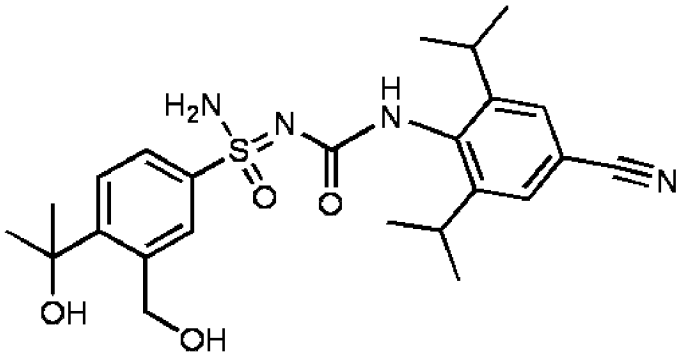
125	
126	
127	
128	
129	
130	

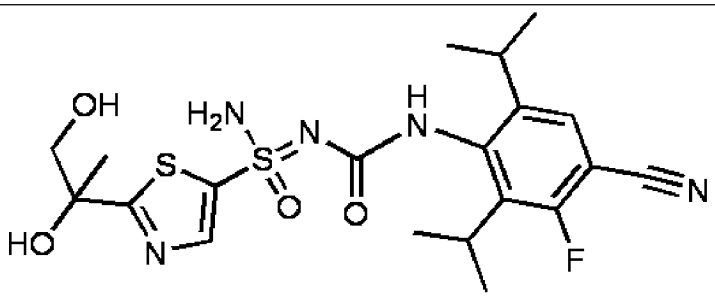
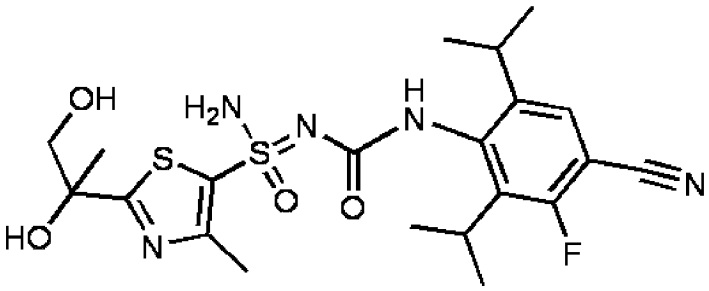
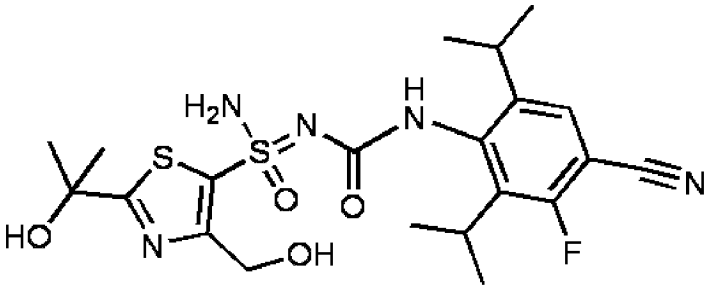
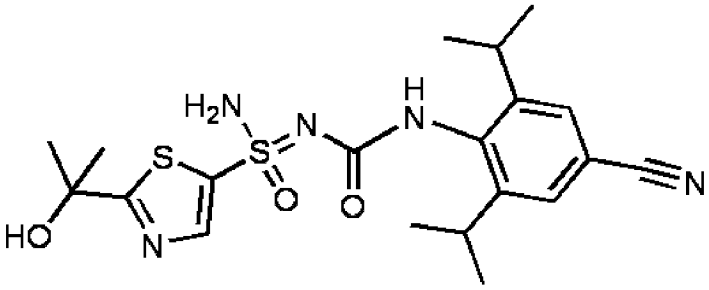
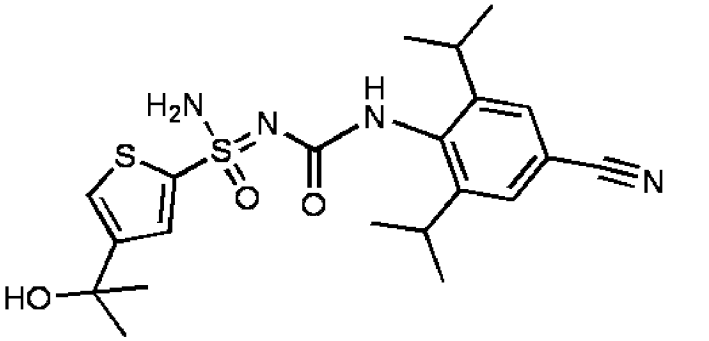
131	
132	
133	
134	
135	
136	

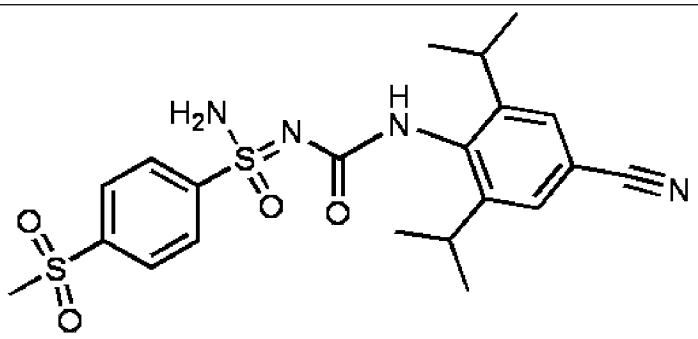
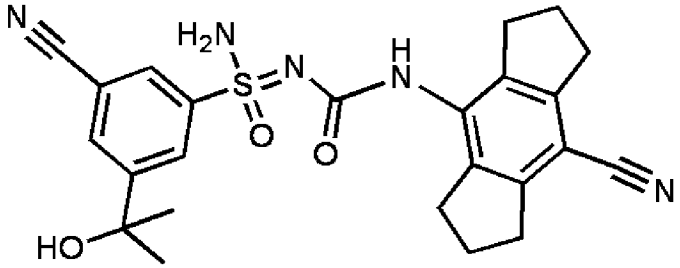
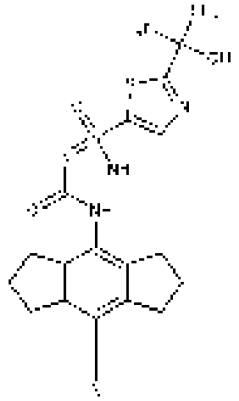
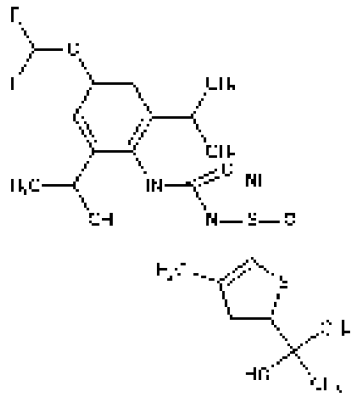
137	
138	
139	
140	
141	
142	

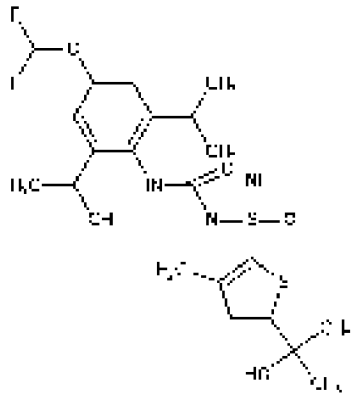
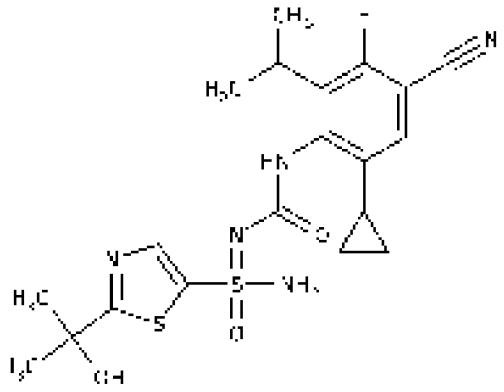
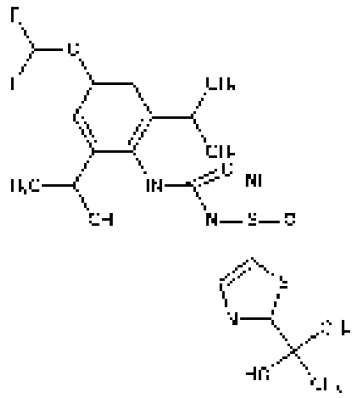
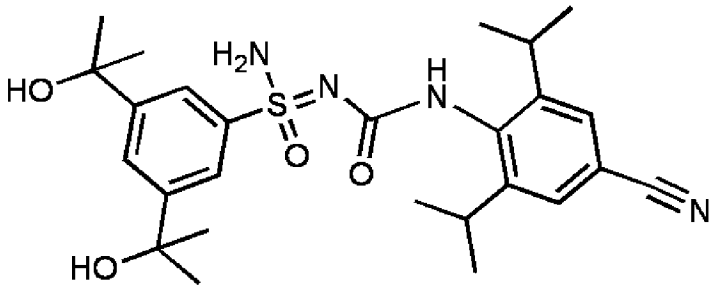
143	
144	
145	
146	
147	
148	

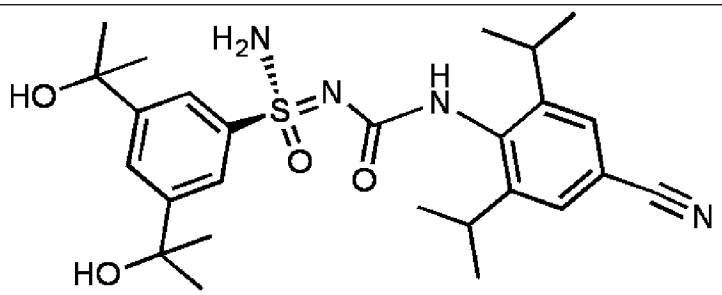
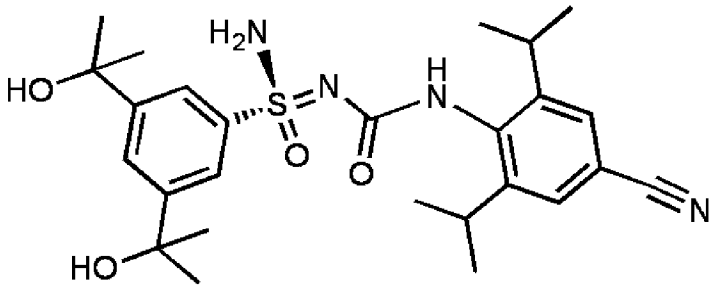
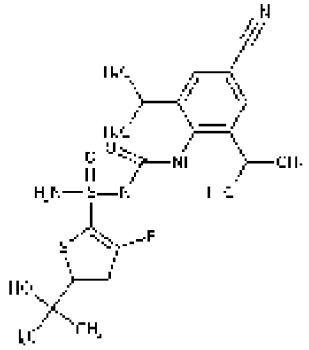
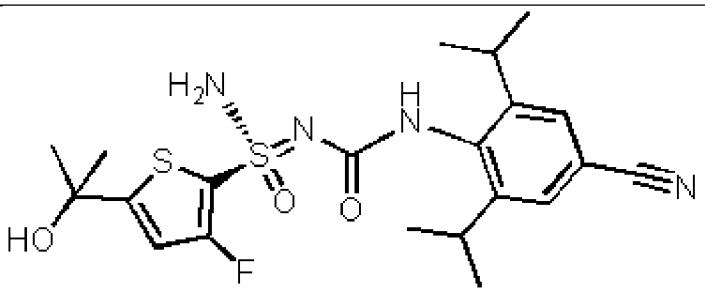
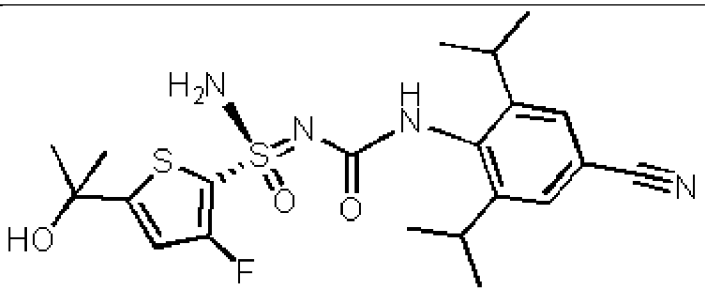
149	
150	
151	
152	
153	

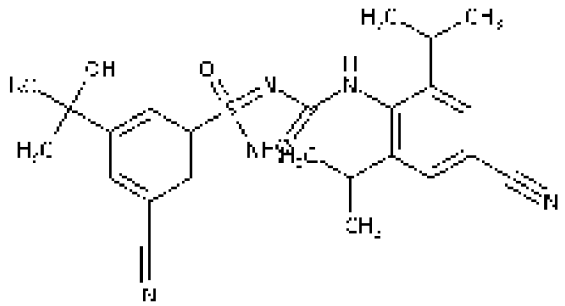
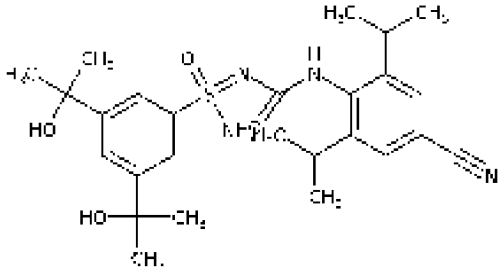
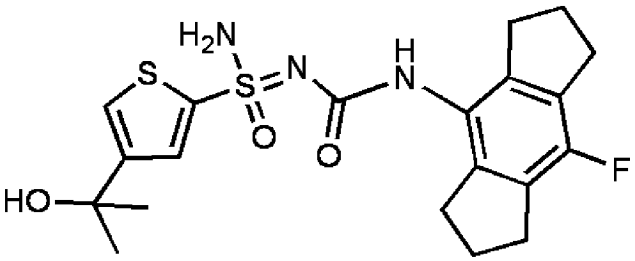
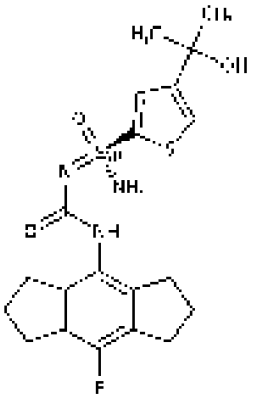
154	
155	
156	
157	
158	

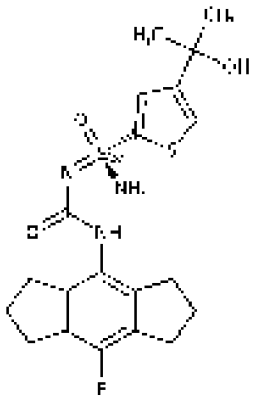
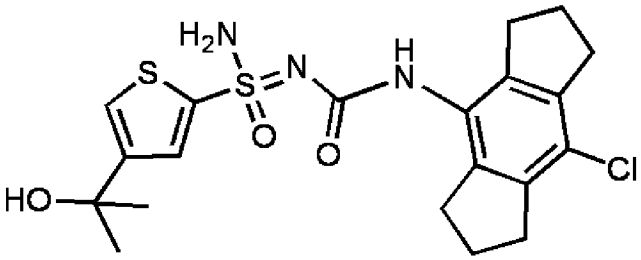
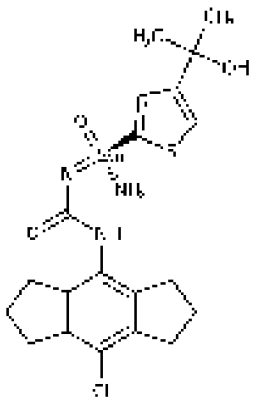
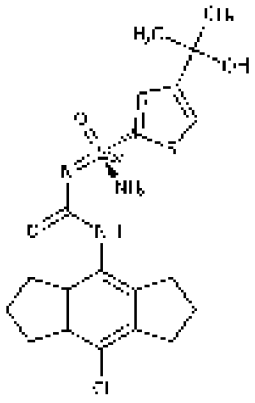
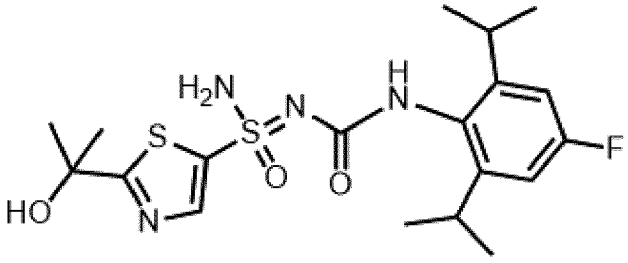
159	
160	
161	
163	
164	

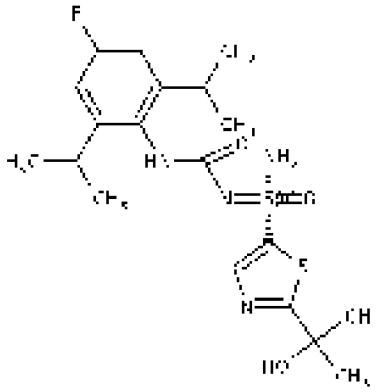
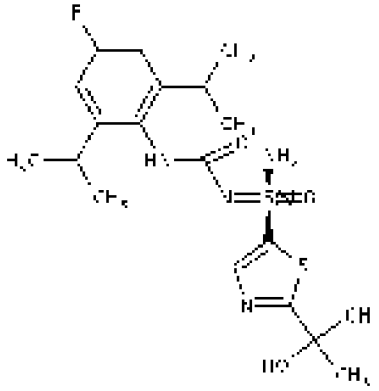
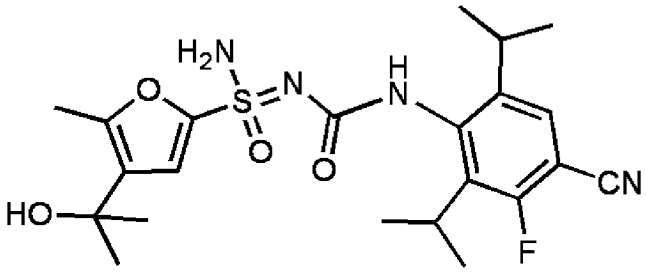
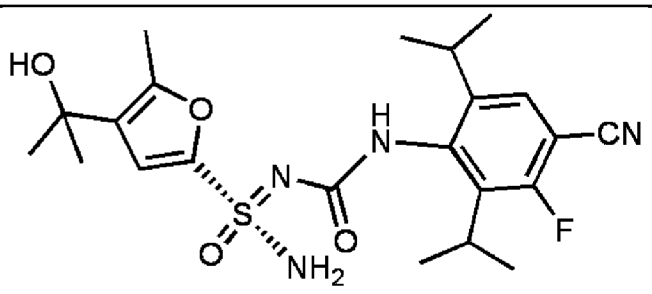
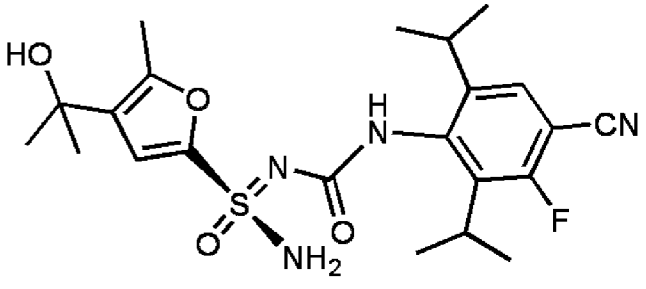
165	
166	
167	
168	

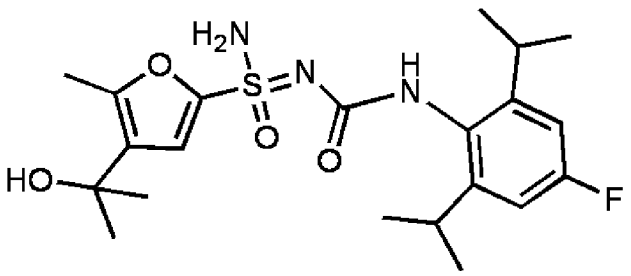
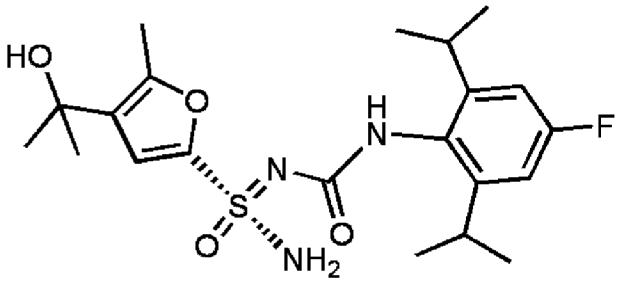
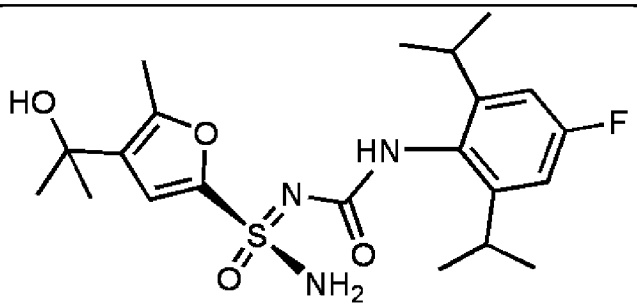
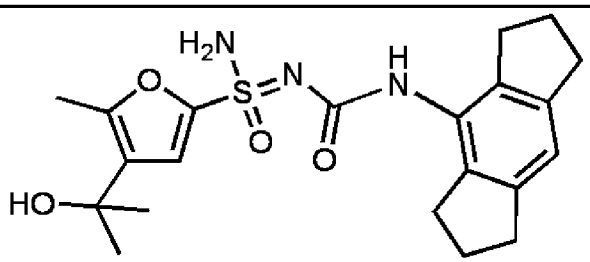
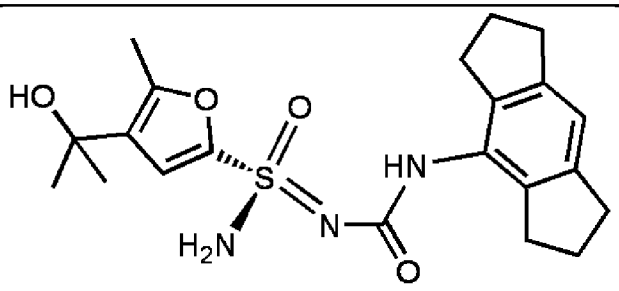
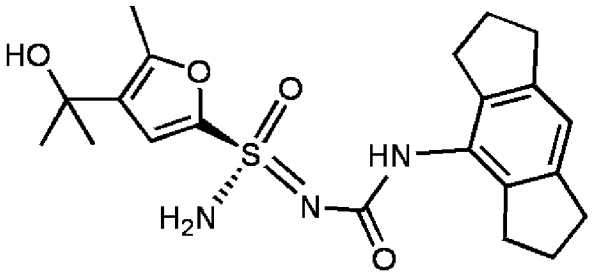
169	
170	
171	
172	

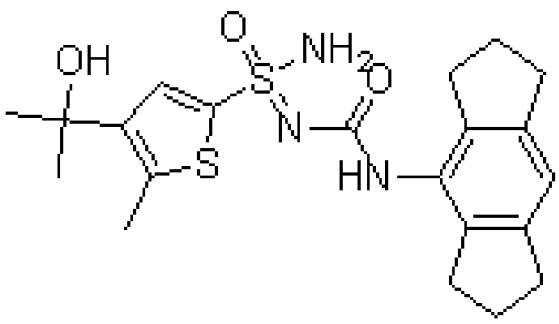
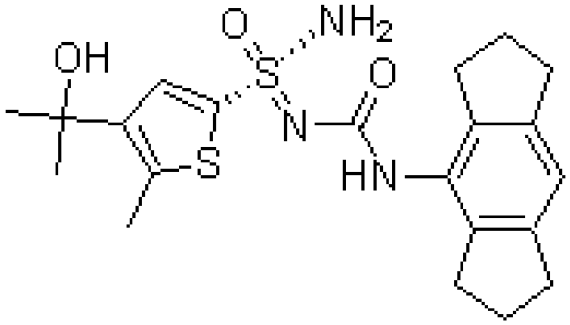
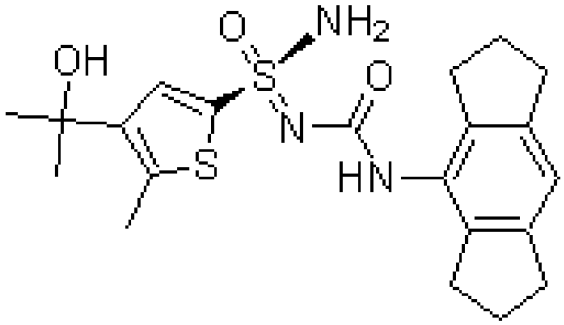
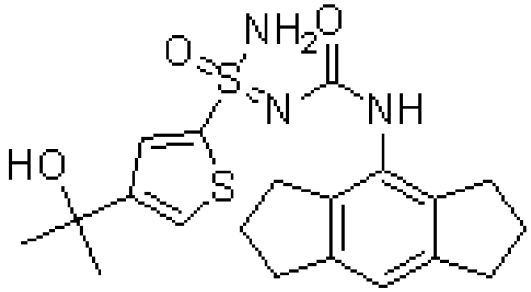
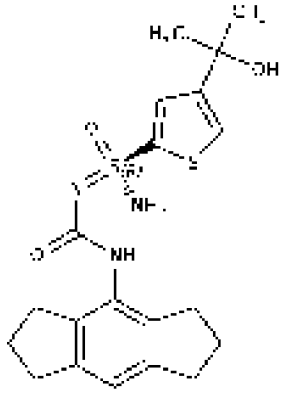
172a	
172b	
173	
173a	
173b	

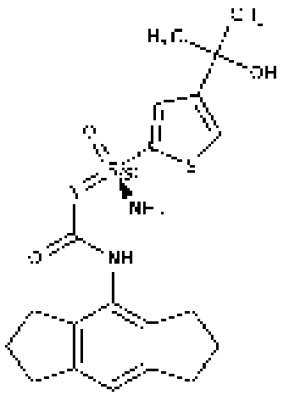
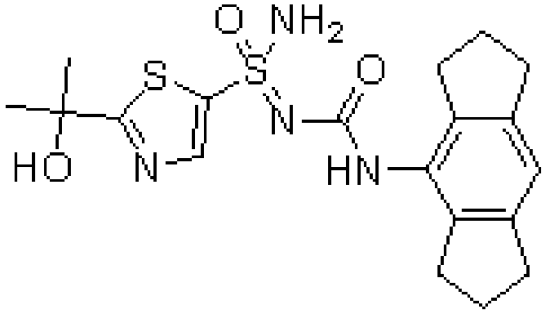
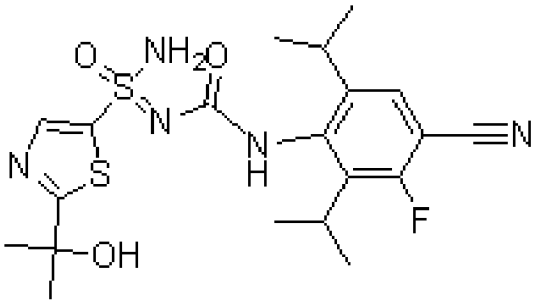
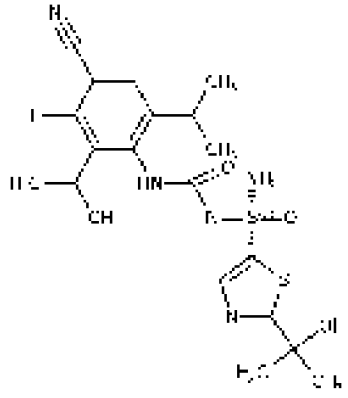
174	
175	
176	
176a	

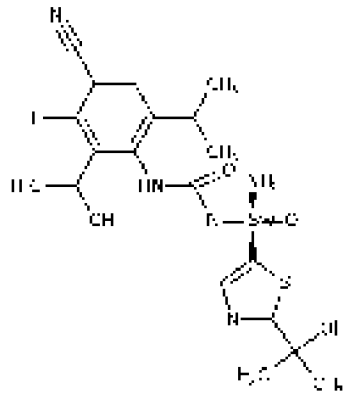
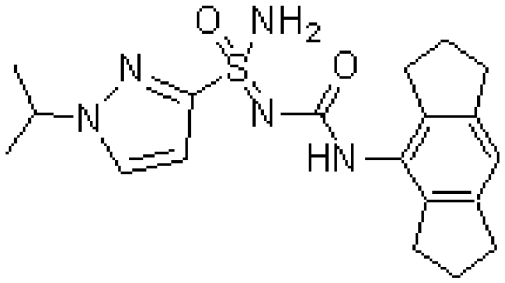
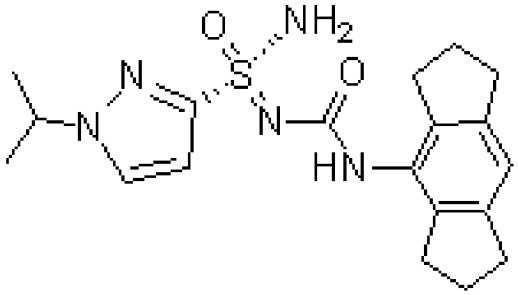
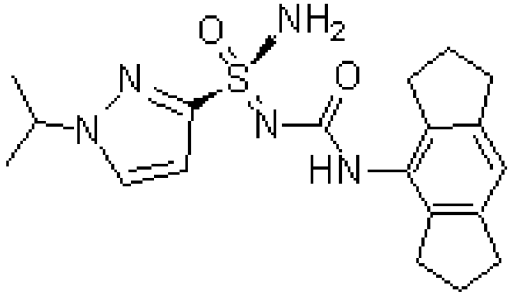
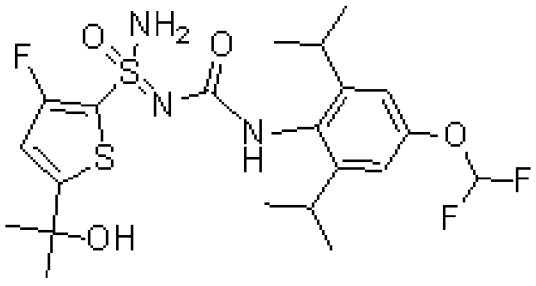
176b	
177	
177a	
177b	
178	

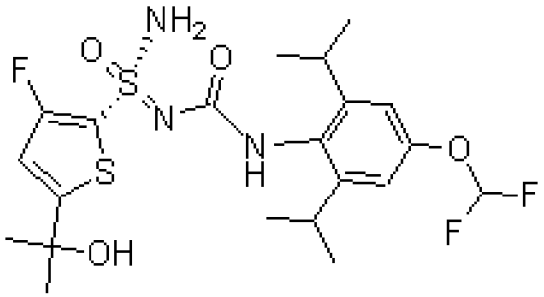
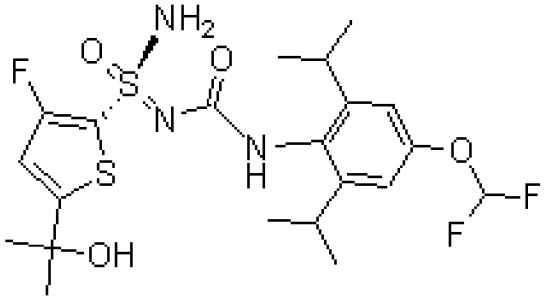
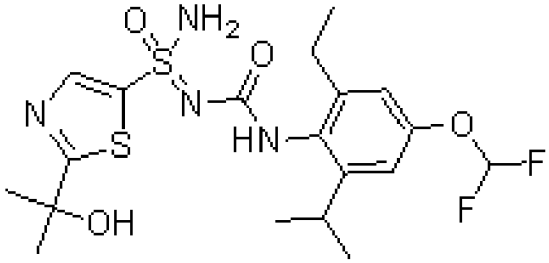
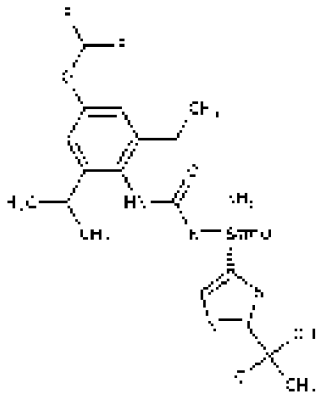
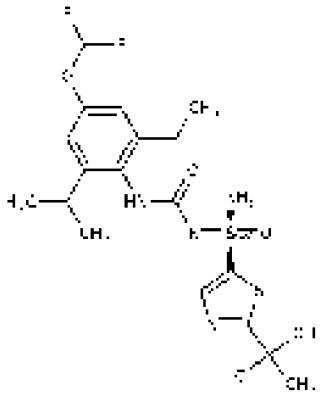
178a	
178b	
179	
179a	
179b	

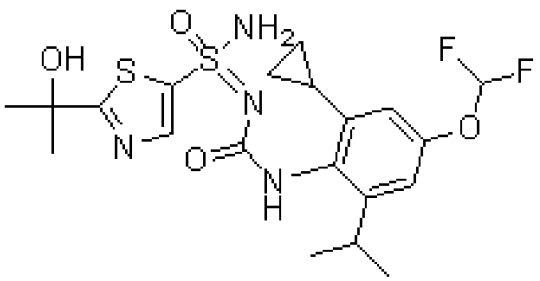
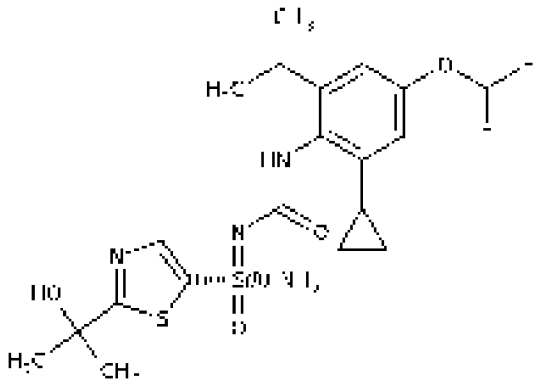
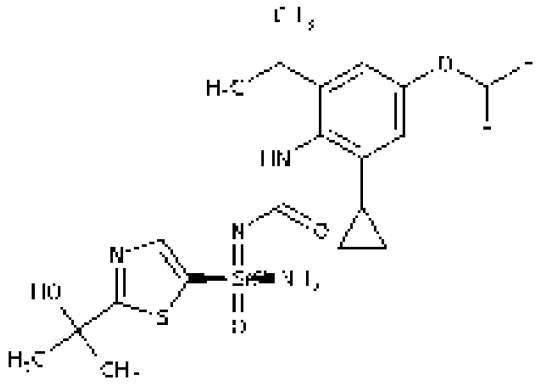
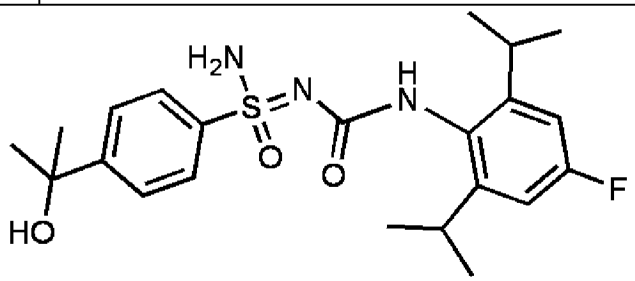
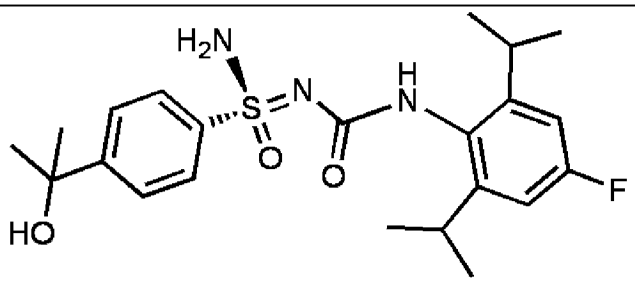
180	
180a	
180b	
181	
181a	
181b	

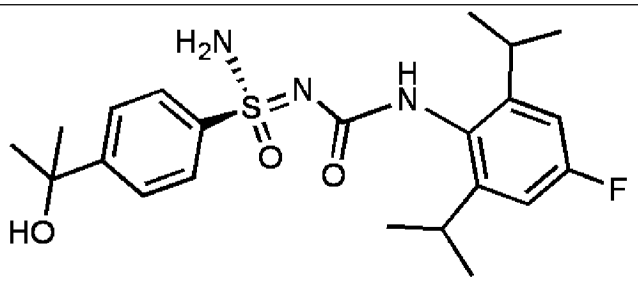
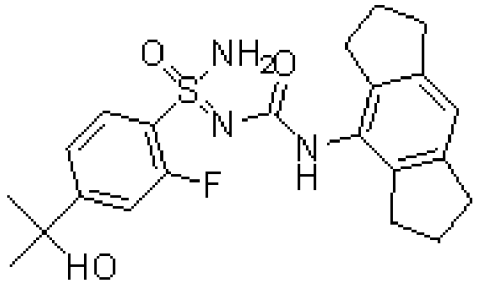
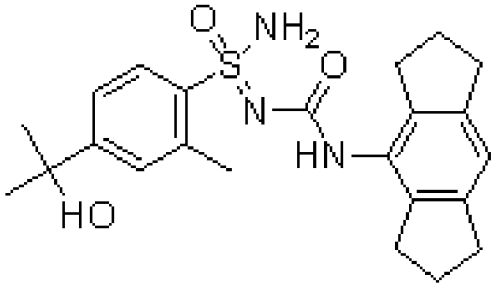
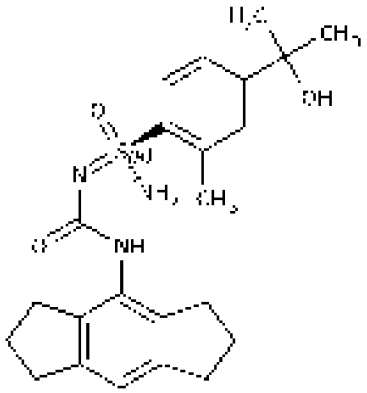
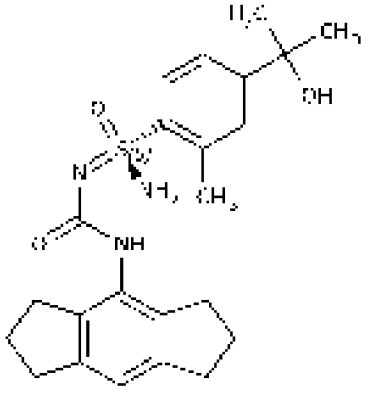
182	
182a	
182b	
183	
183a	

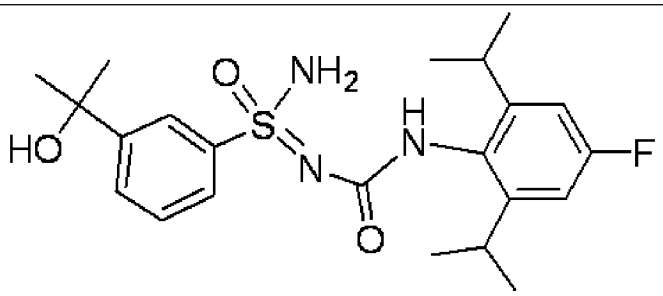
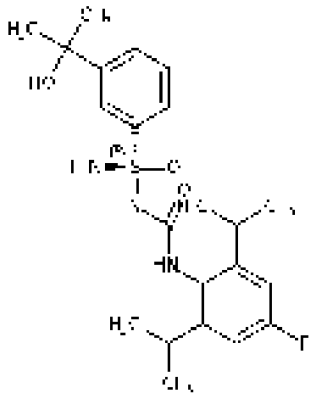
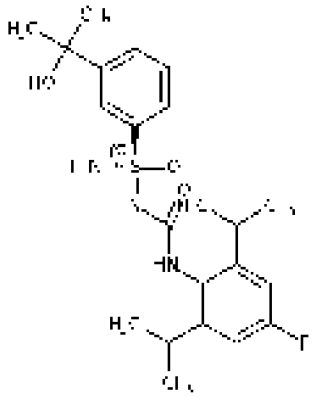
183b	
184	
185	
185a	

185b	
186	
186a	
186b	
187	

187a	
187b	
188	
188a	
188b	

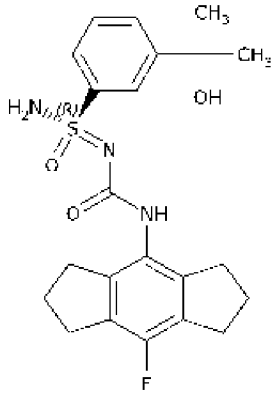
189	
189a	
189b	
190	
190a	

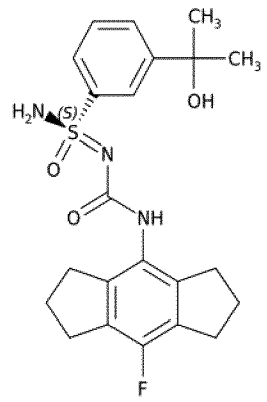
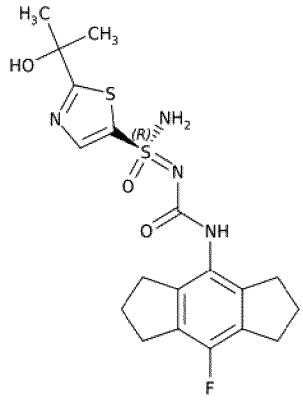
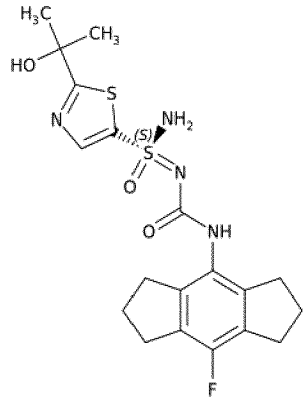
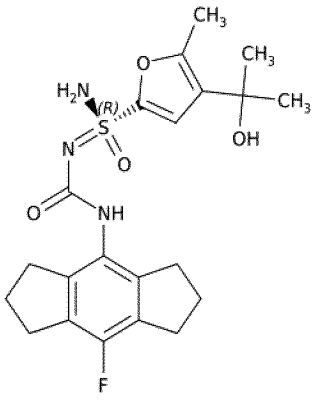
190b	
191	
192	
192a	
192b	

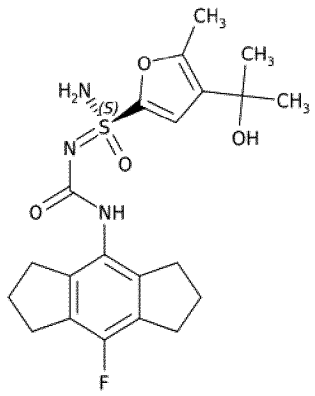
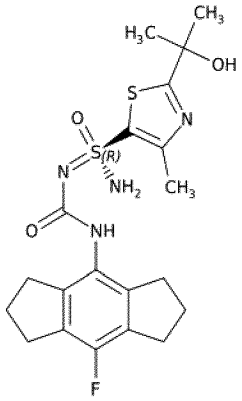
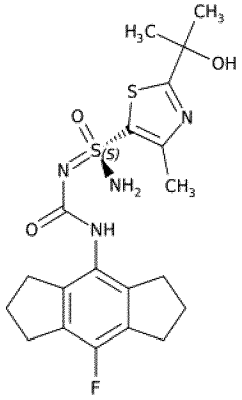
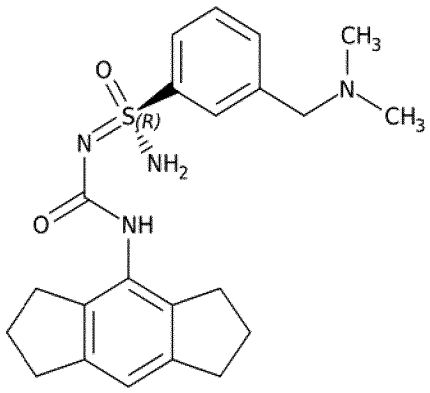
193	
193a	
193b	

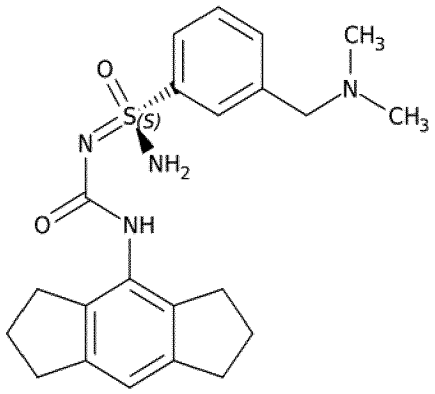
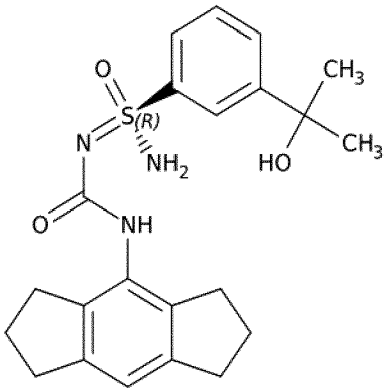
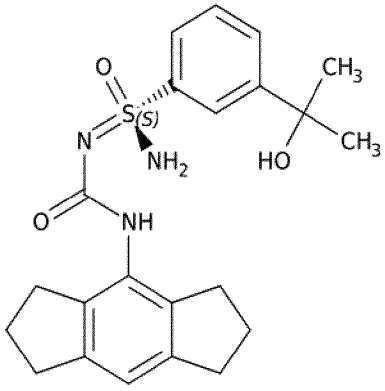
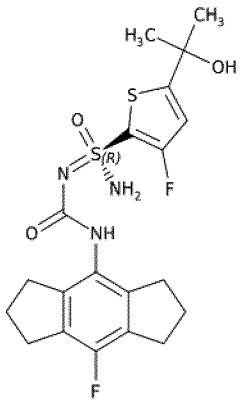
и их фармацевтически приемлемых солей.

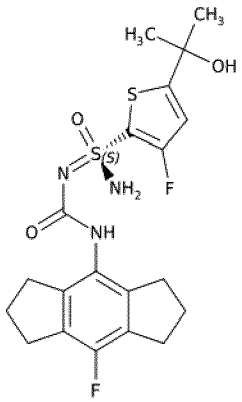
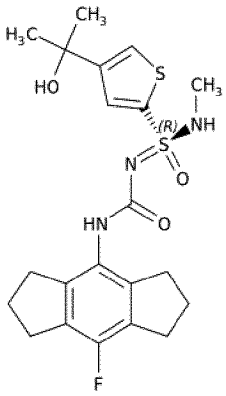
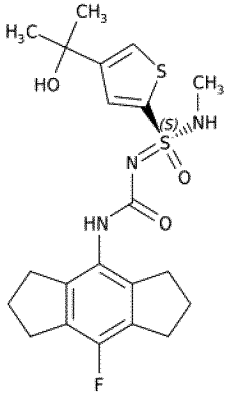
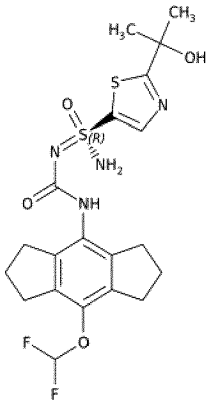
66. Соединение, выбранное из группы, состоящей из нижеприведенных соединений:

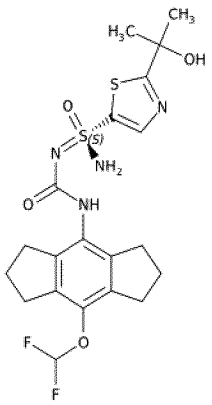
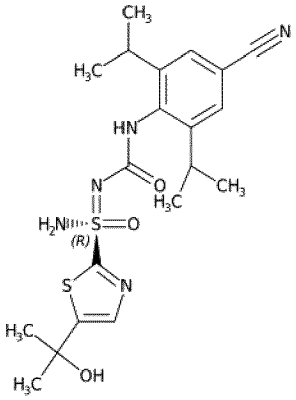
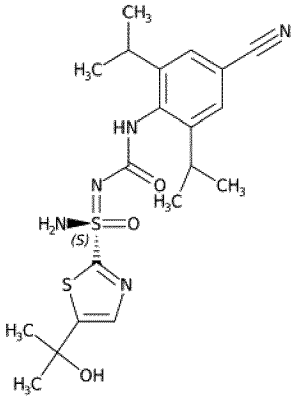
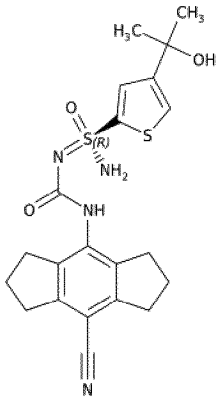
Соединение	Структура
105a	

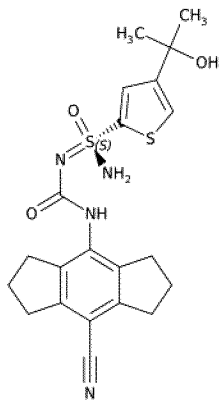
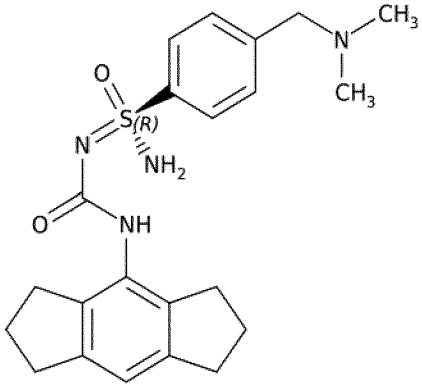
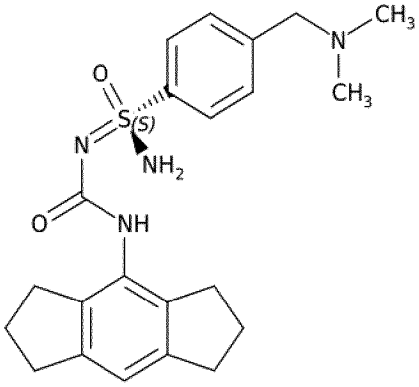
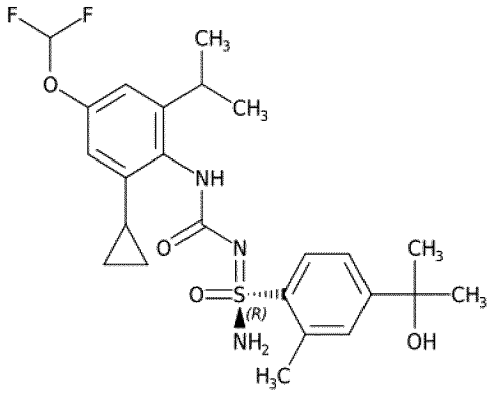
105b	
106a	
106b	
107a	

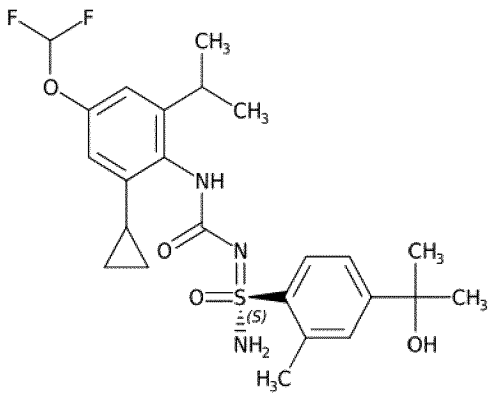
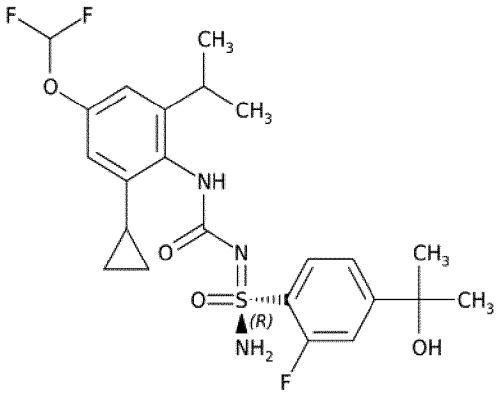
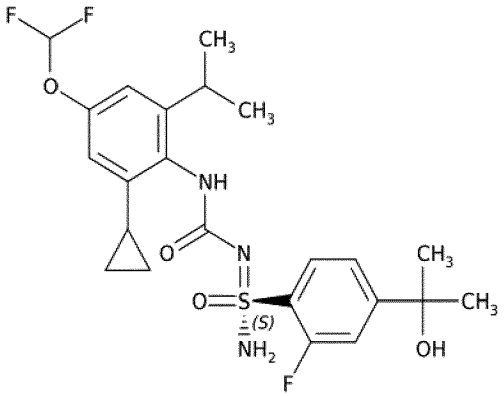
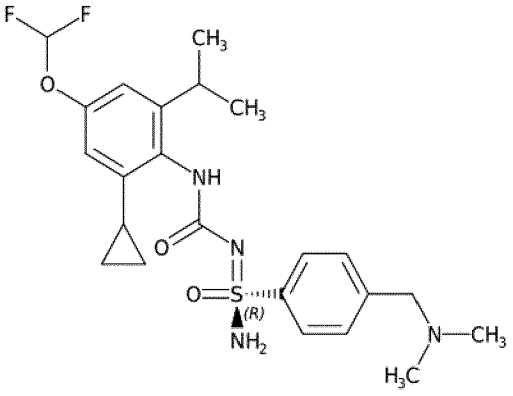
107b	
108a	
108b	
109a	

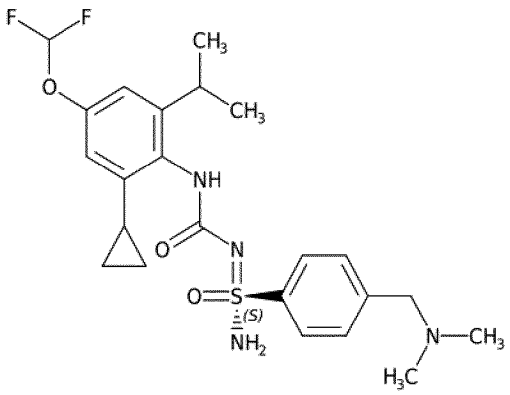
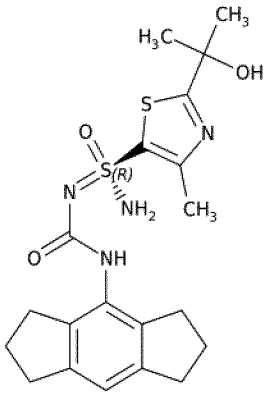
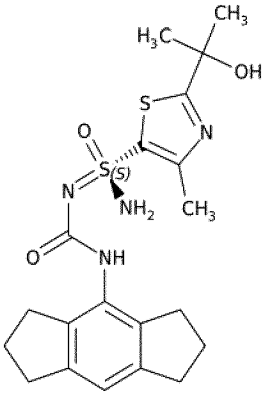
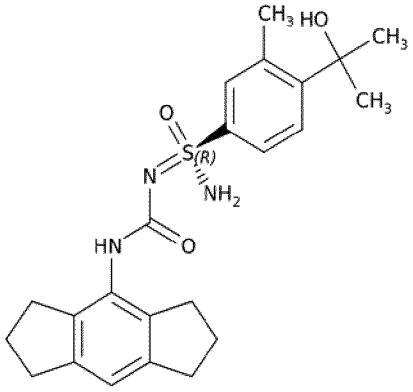
109b	
110a	
110b	
112a	

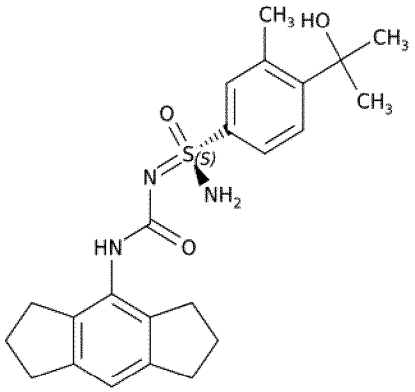
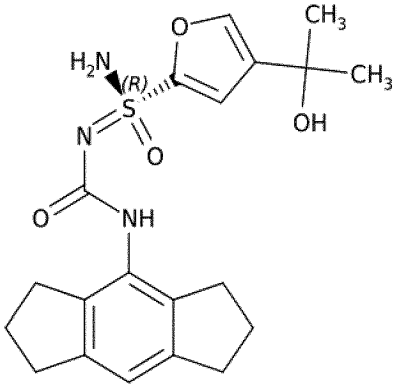
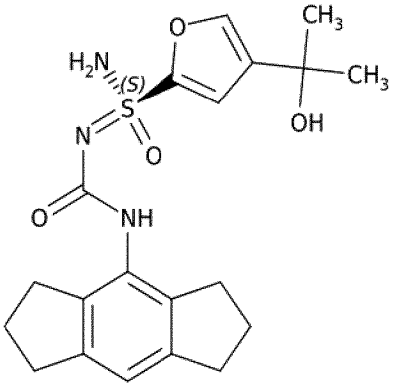
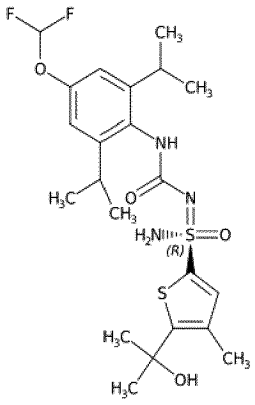
112b	
116a	
116b	
120a	

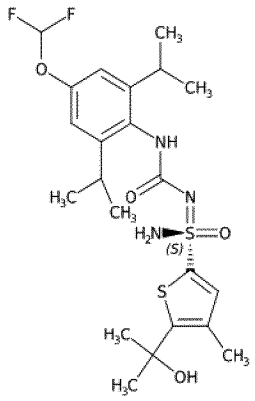
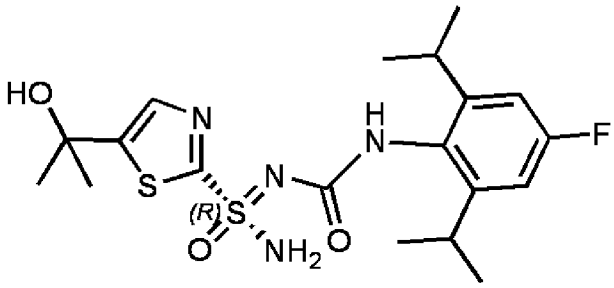
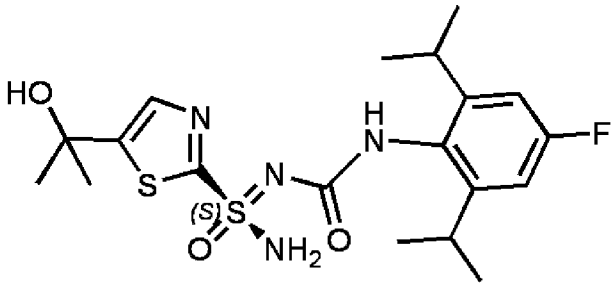
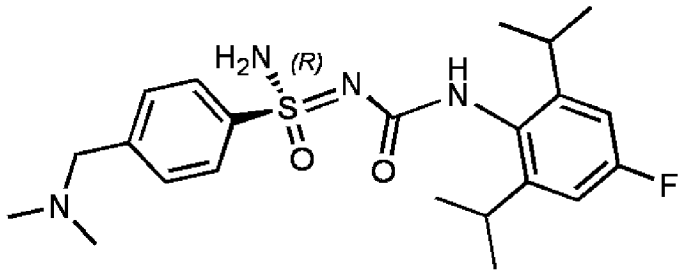
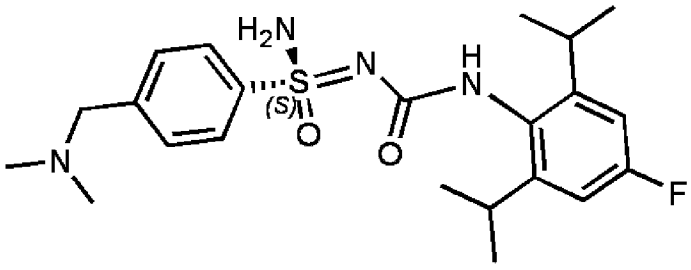
120b	
121a	
121b	
122a	

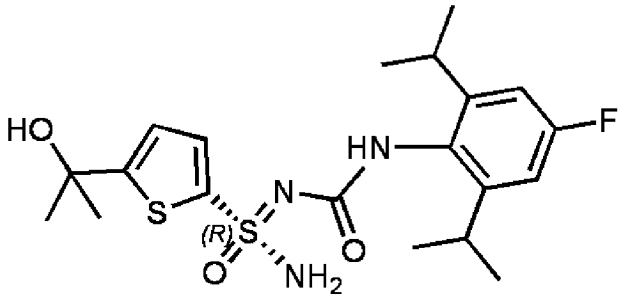
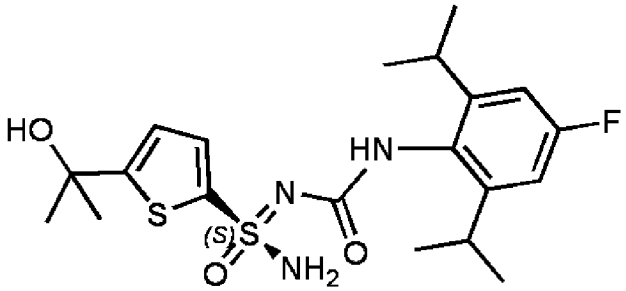
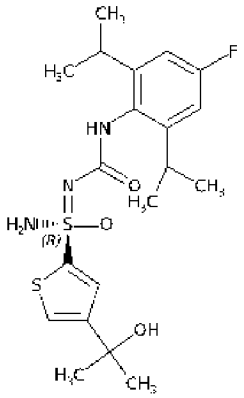
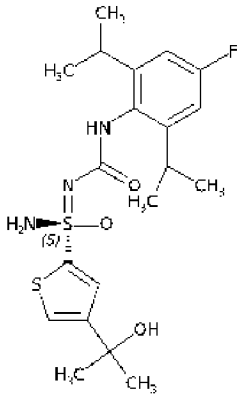
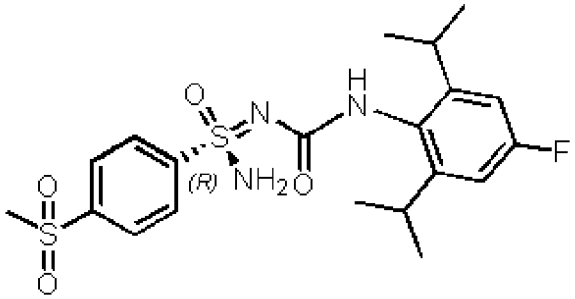
122b	
125a	
125b	
12	

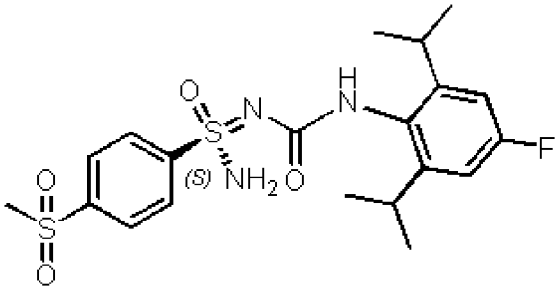
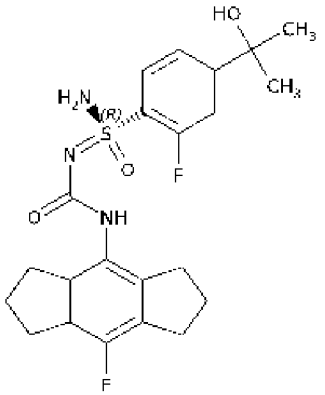
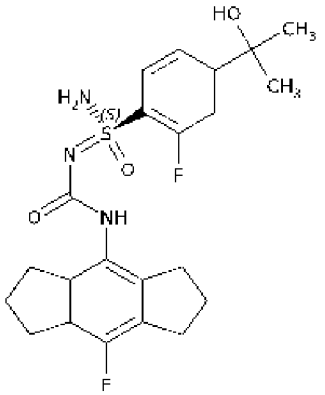
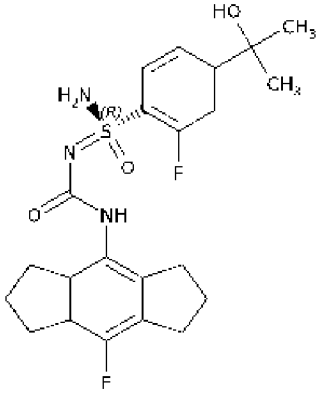
129b	
130a	
130b	
131a	

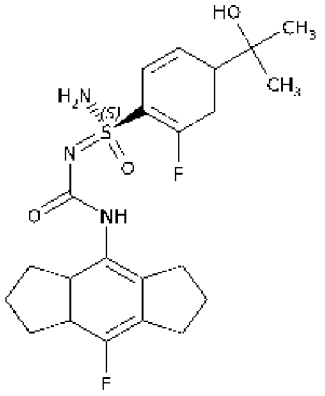
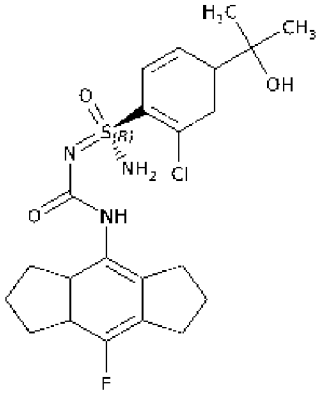
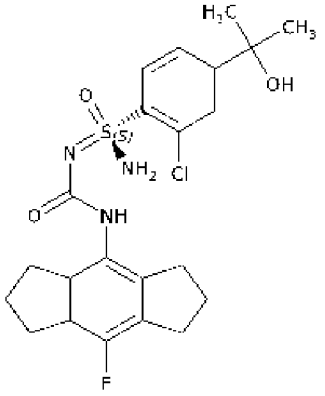
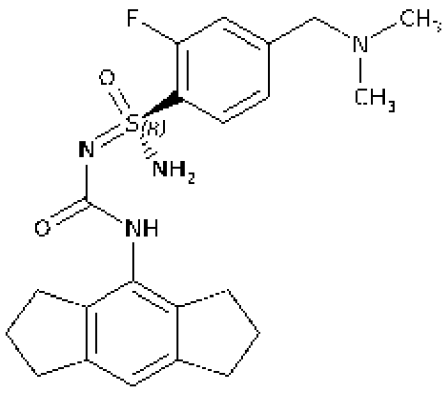
131b	
134a	
134b	
135a	

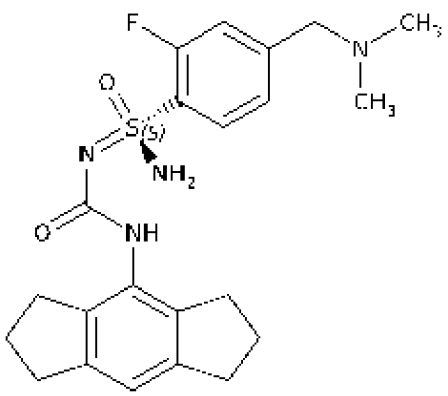
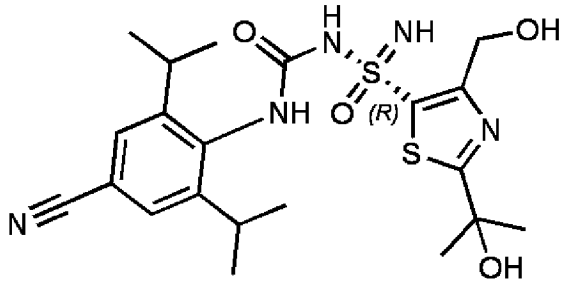
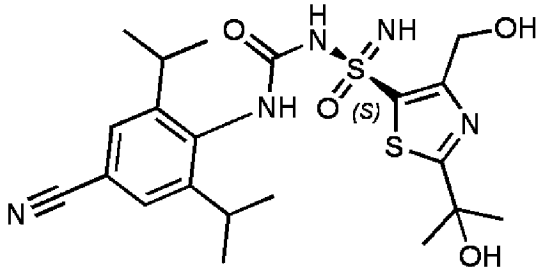
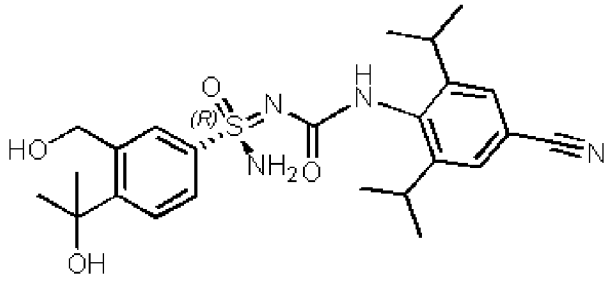
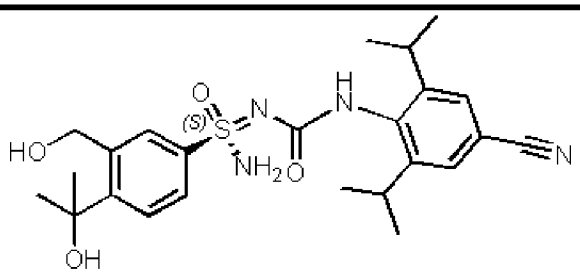
135b	
136a	
136b	
143a	

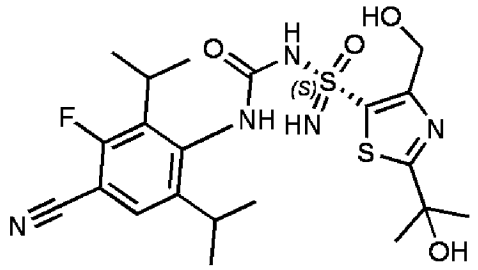
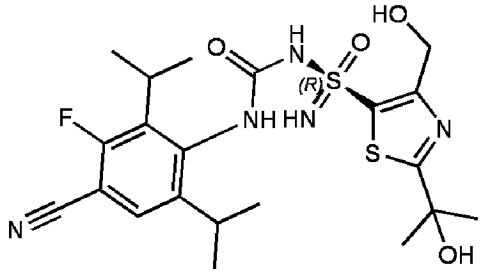
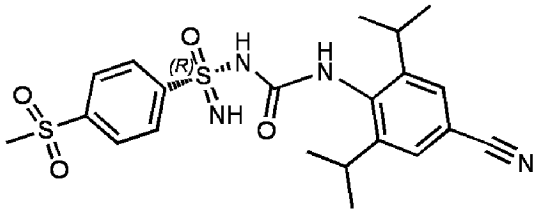
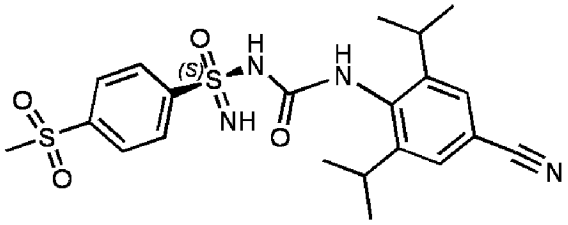
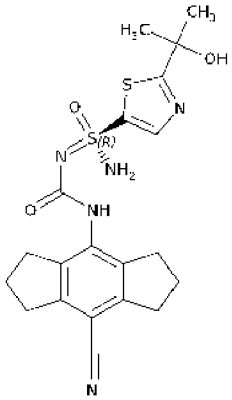
143b	
144a	
144b	
145a	
145b	

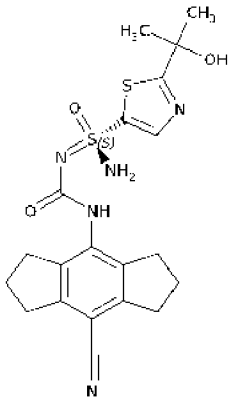
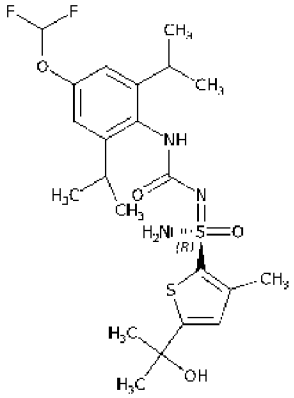
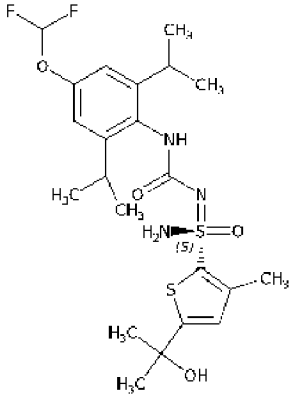
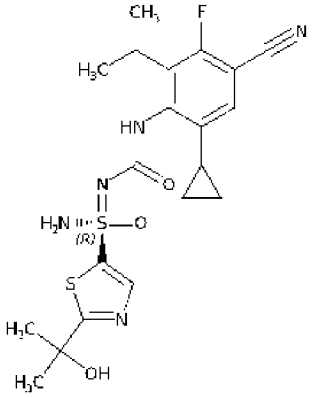
148a	
148b	
149a	
149b	
151a'	

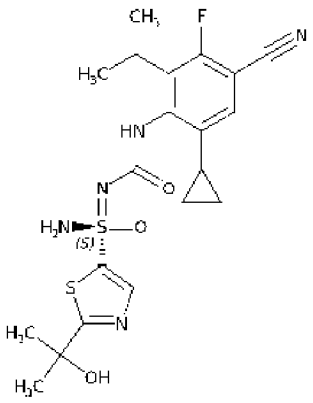
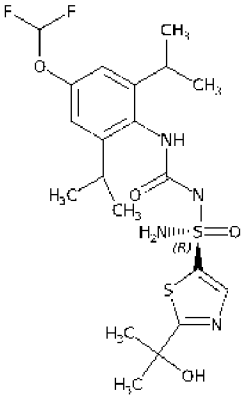
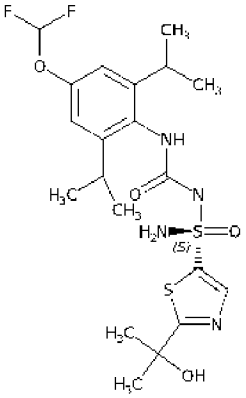
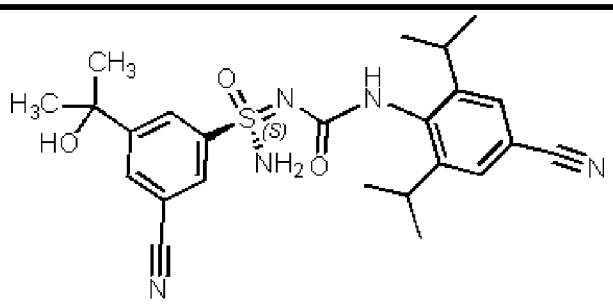
151b'	
151a	
151b	
152a	

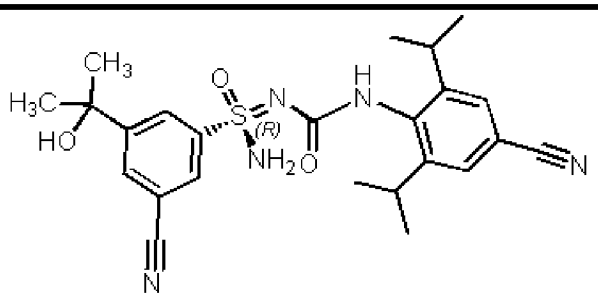
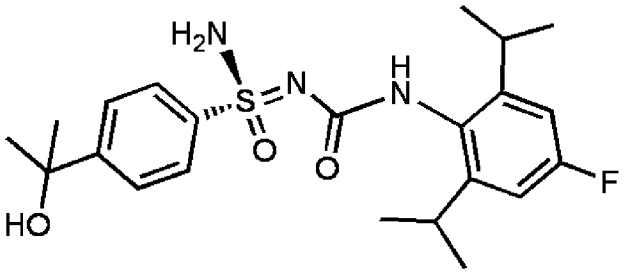
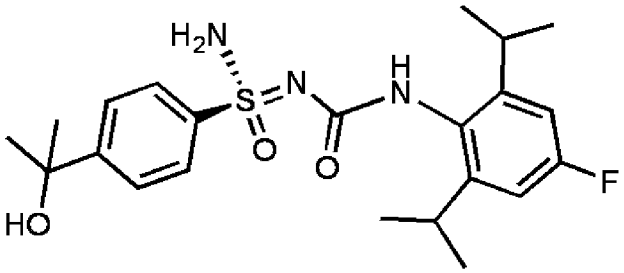
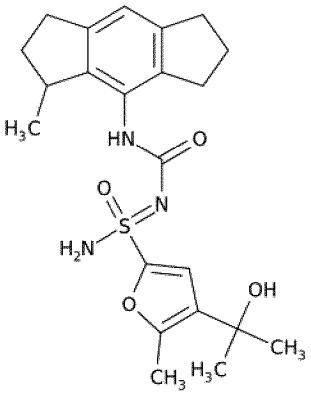
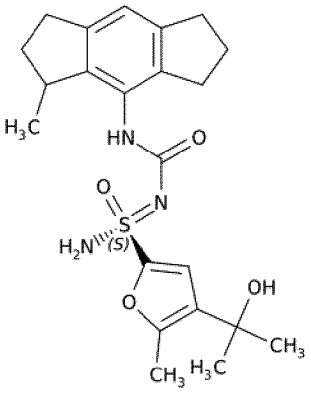
152b	
153a	
153b	
154a	

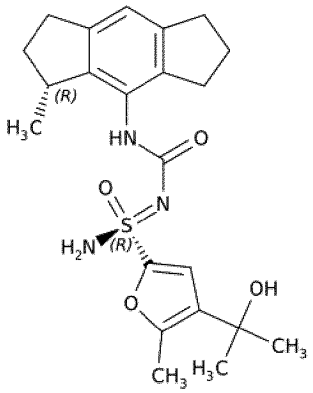
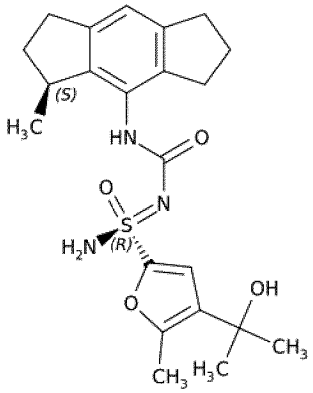
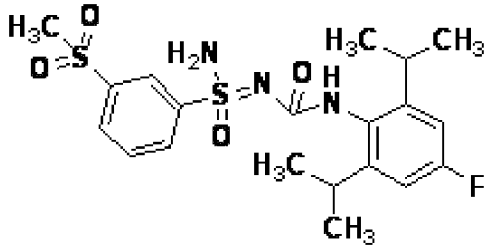
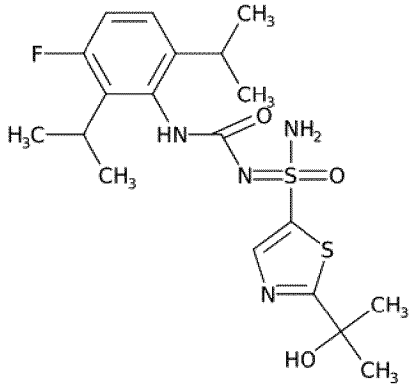
154b	
157a	
157b	
158a	
158b	

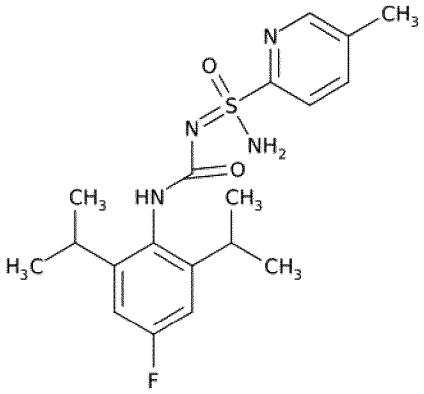
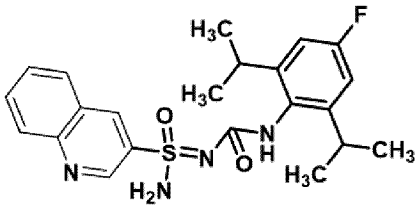
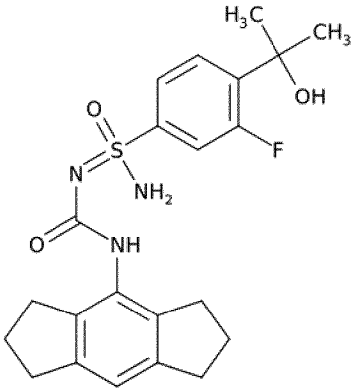
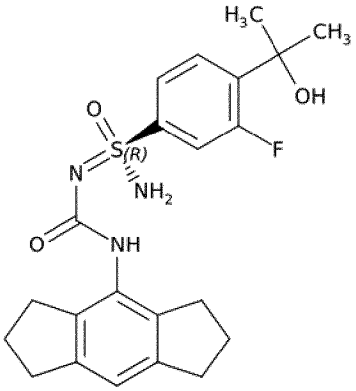
161a	
161b	
165a	
165b	
167a	

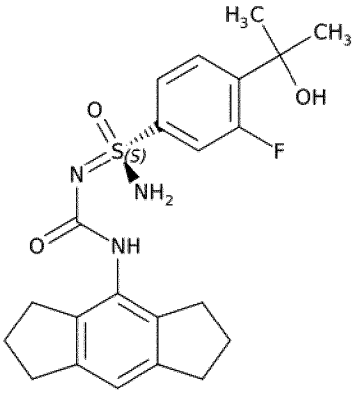
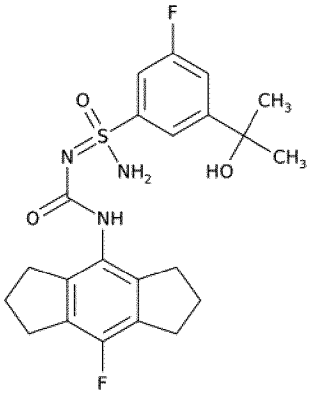
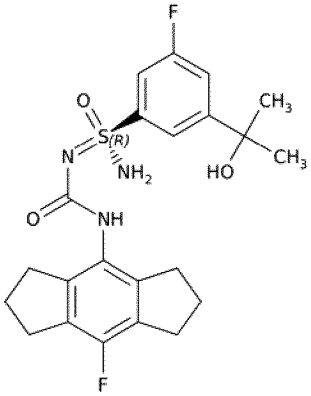
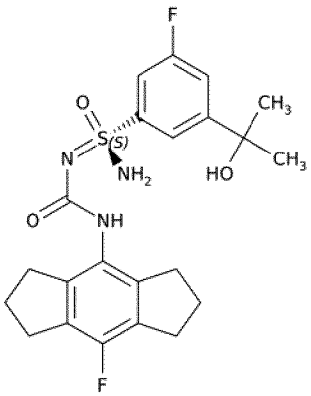
167b	
168a	
168b	
170a	

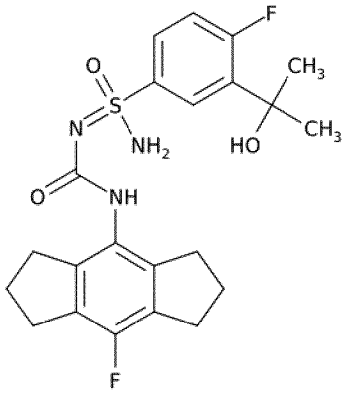
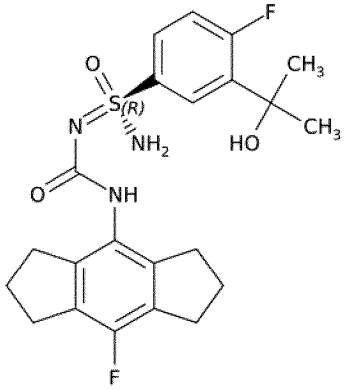
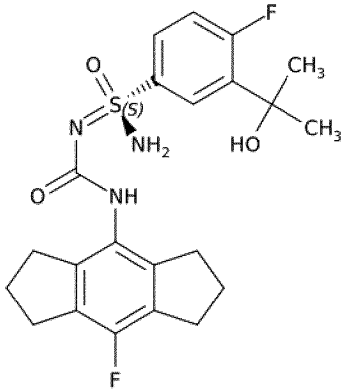
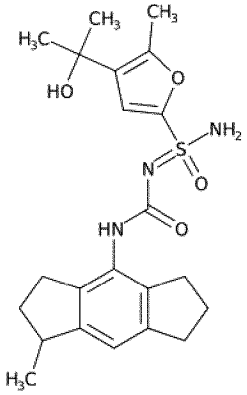
170b	
171a	
171b	
174a	

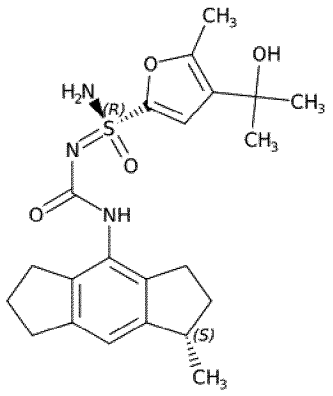
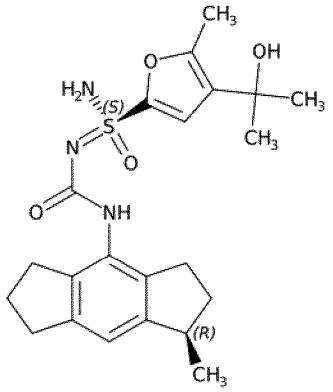
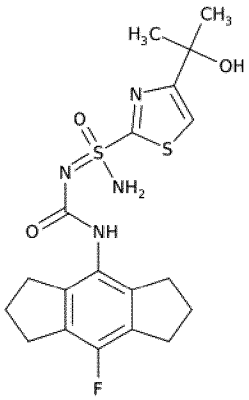
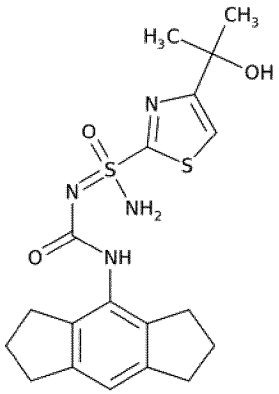
174b	
191a	
191b	
195	
195a	

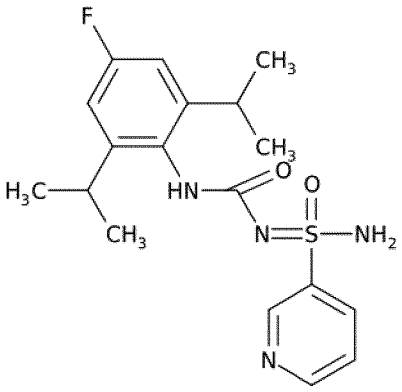
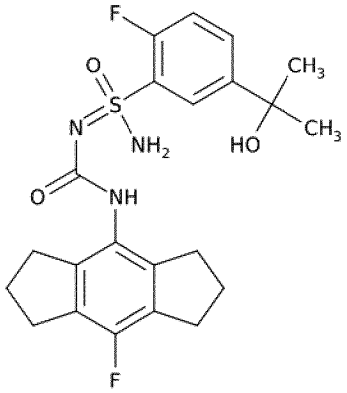
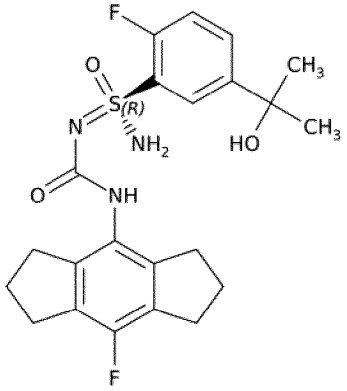
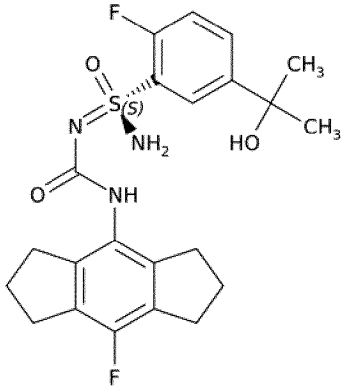
195ba	
195bb	
196	
197	

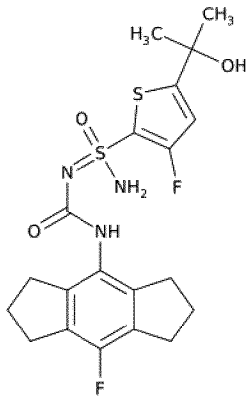
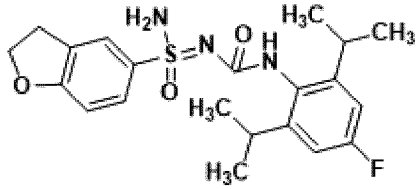
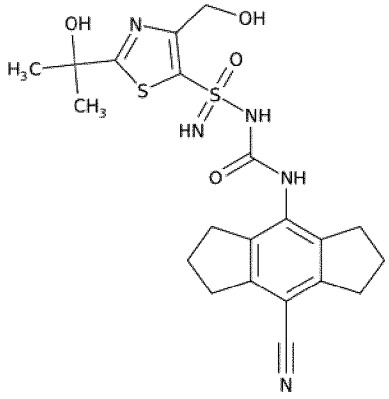
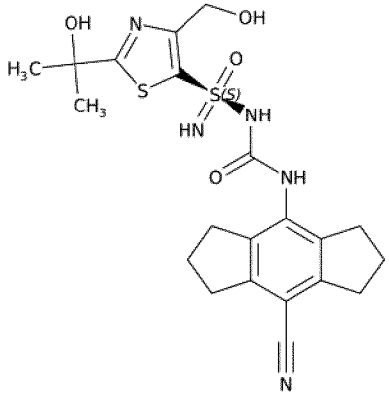
198	
200	
202	
202a	

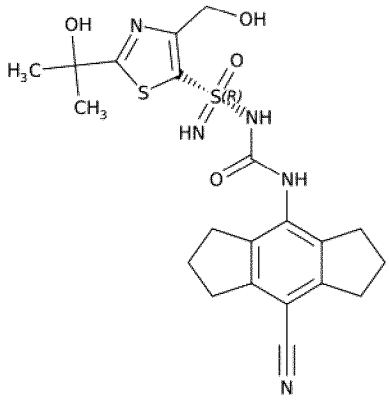
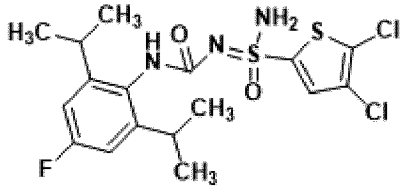
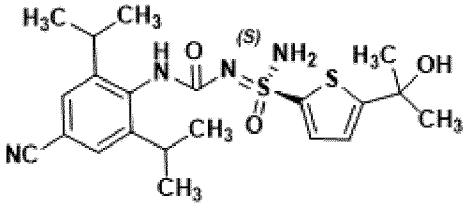
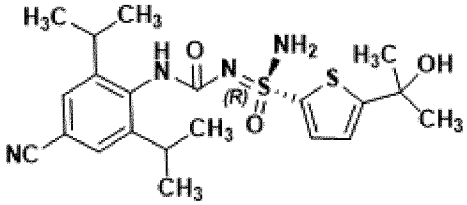
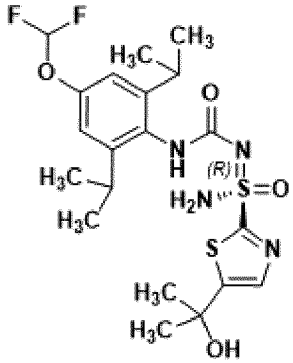
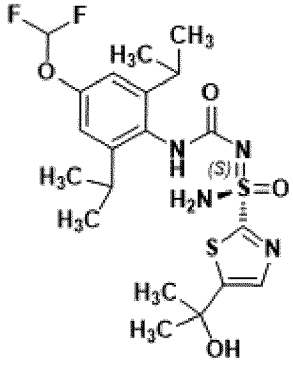
202b	
205	
205a	
205b	

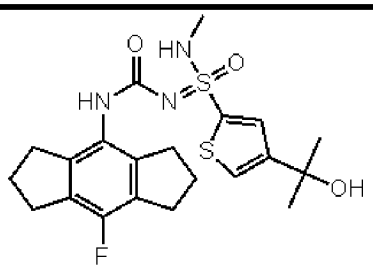
206	
206a	
206b	
207	

207a	
207b	
208	
209	

211	
212	
212a	
212b	

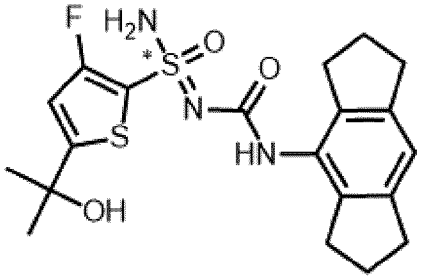
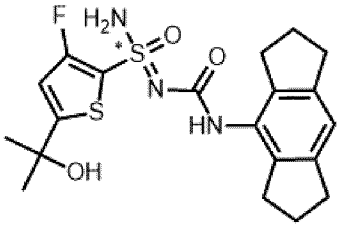
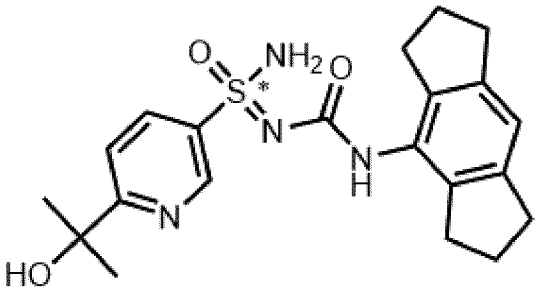
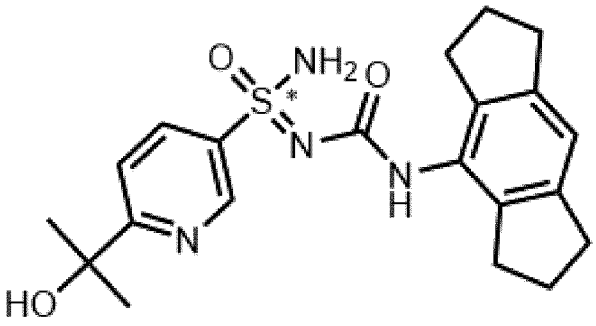
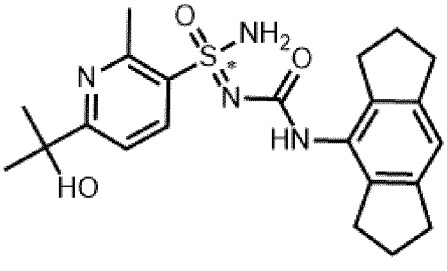
213	
216	
220	
220a	

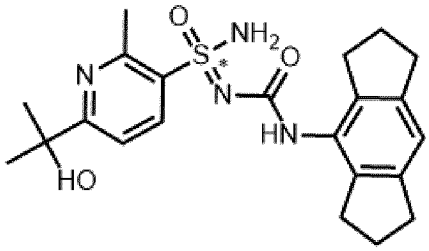
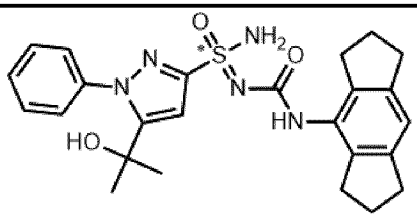
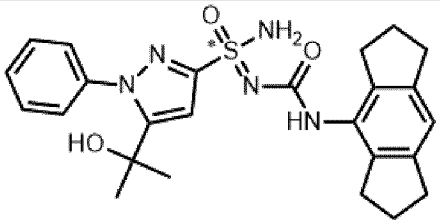
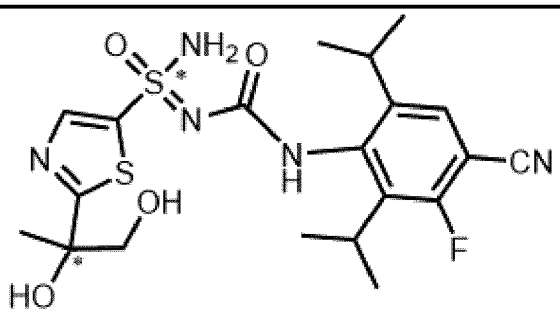
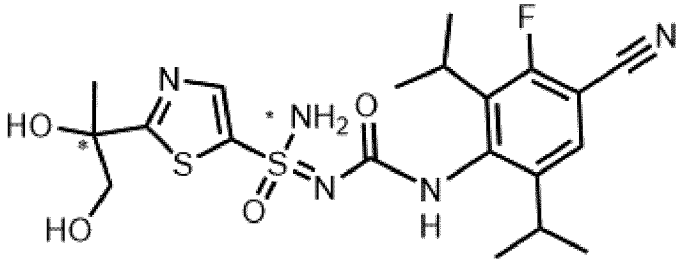
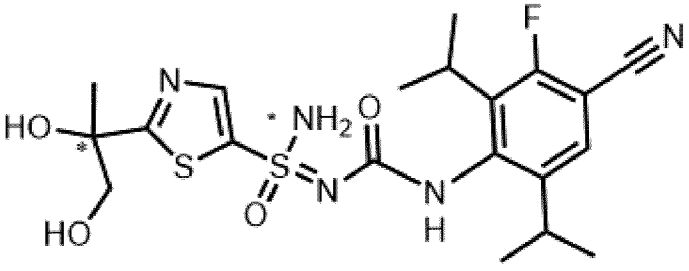
220b	
221	
223a	
223b	
225a	
225b	

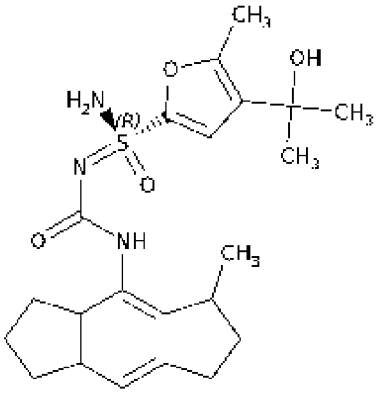
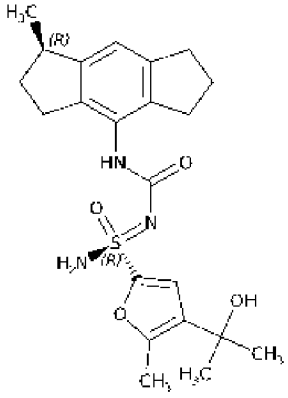
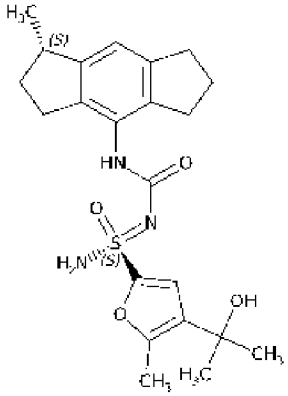
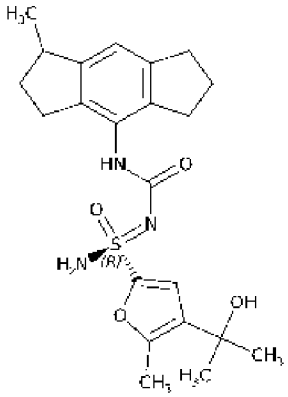
270	

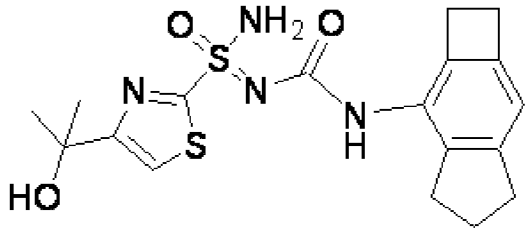
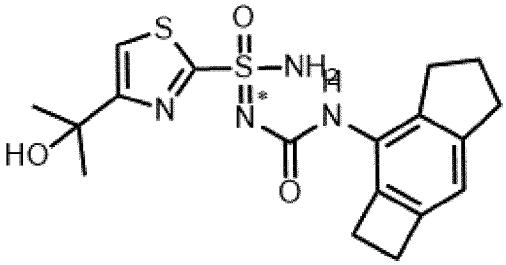
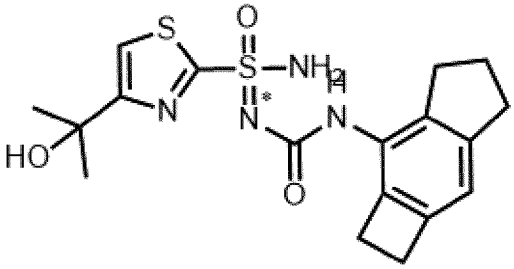
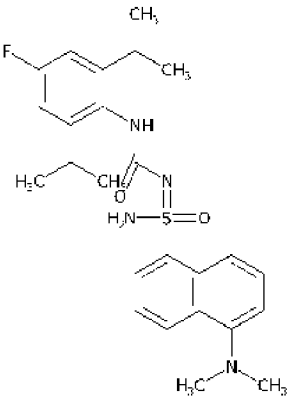
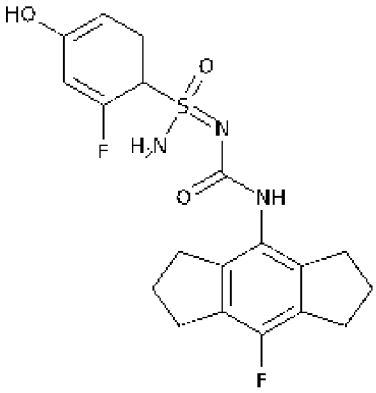
и их фармацевтически приемлемых солей.

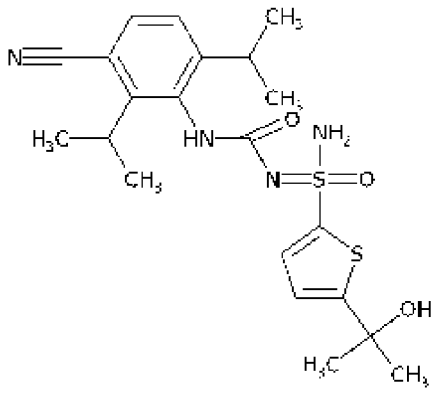
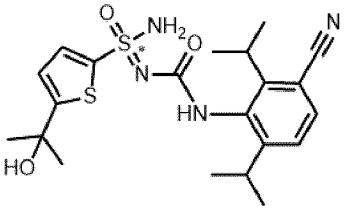
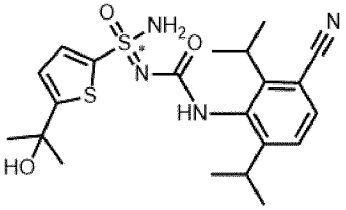
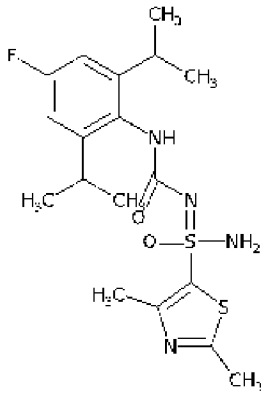
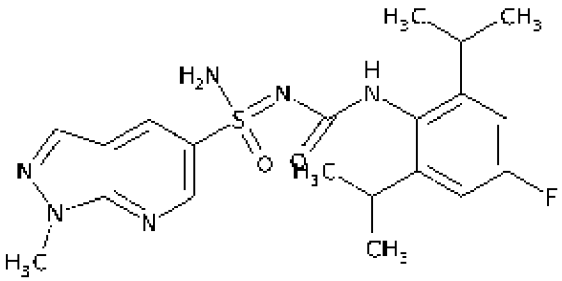
67. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, представленных в следующей таблице:

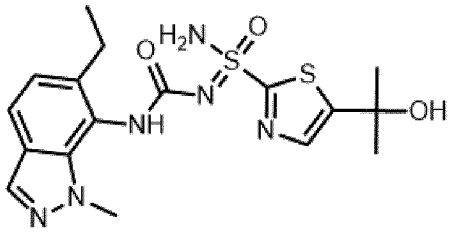
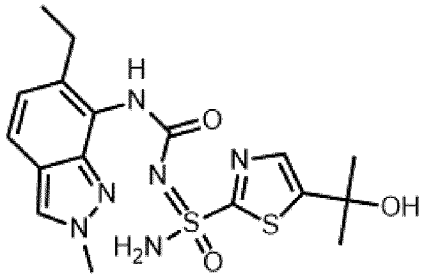
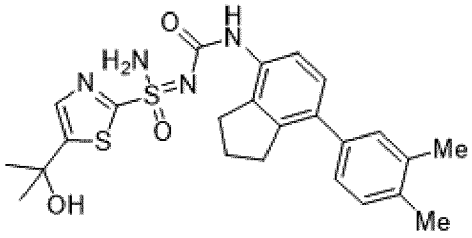
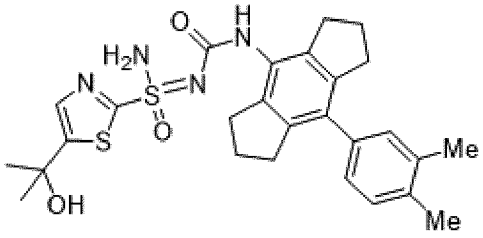
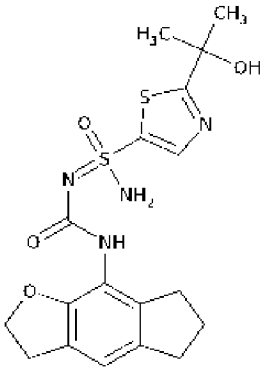
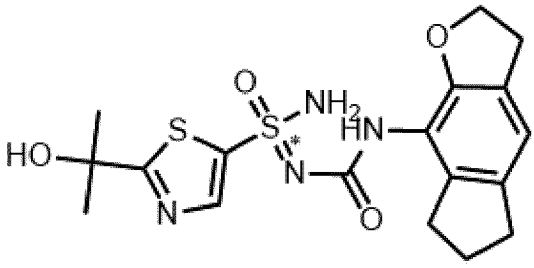
113a	
113b	
137a	
137b	
138a	

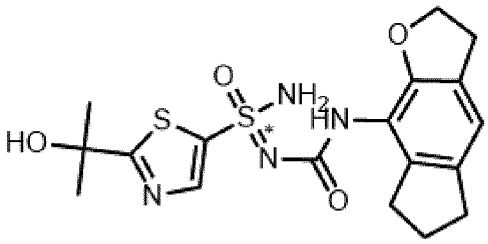
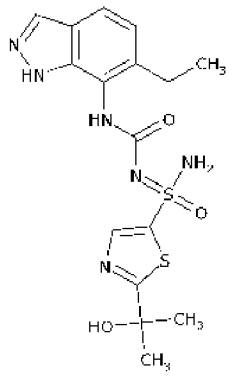
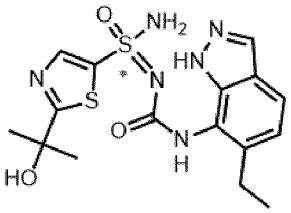
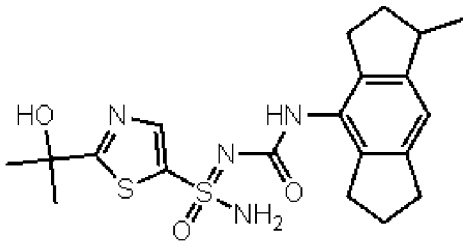
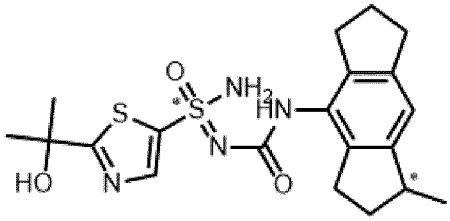
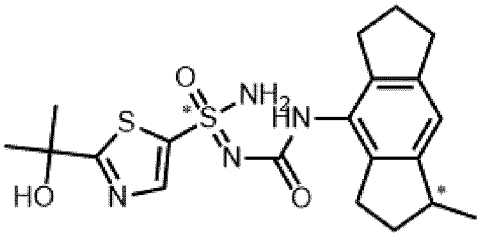
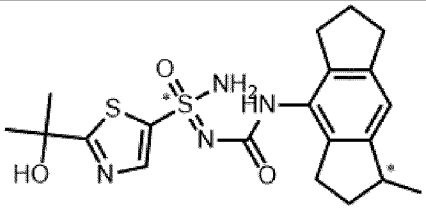
138b	
139a	
139b	
159a	
159ba	
159ab	

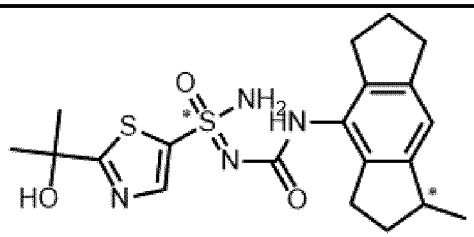
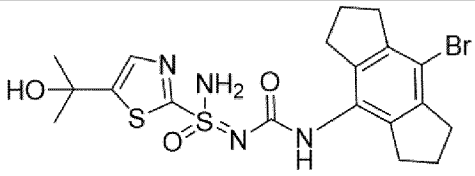
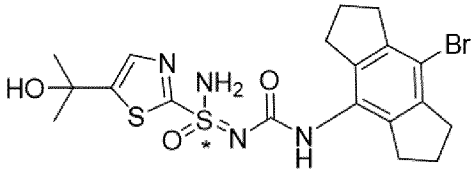
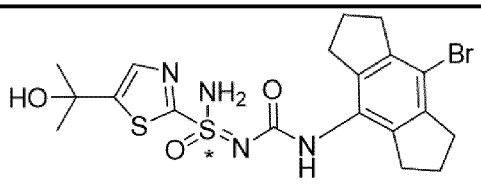
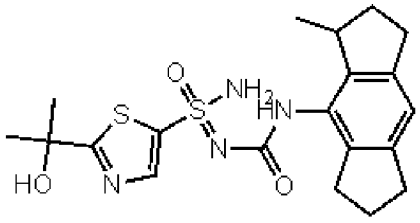
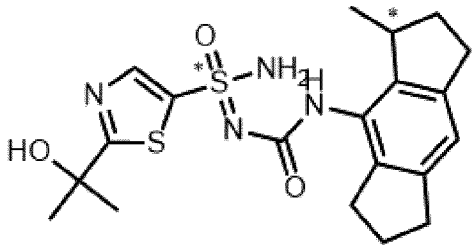
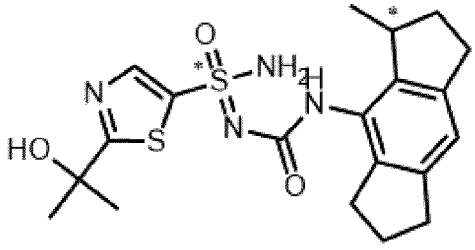
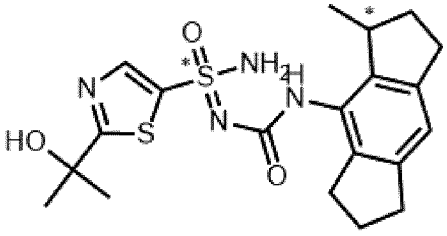
195e	
207bb	
207aa	
207c	

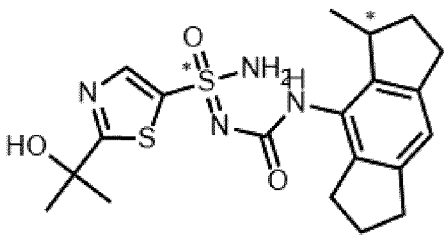
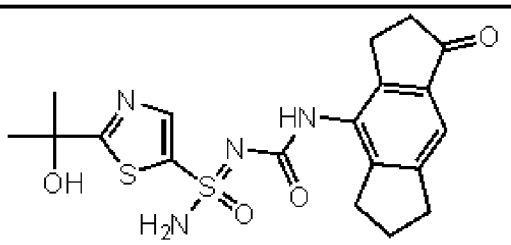
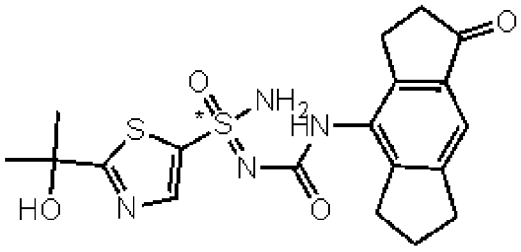
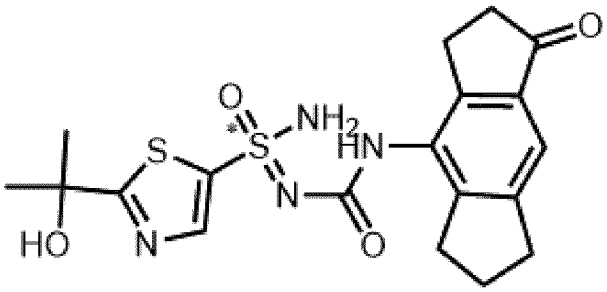
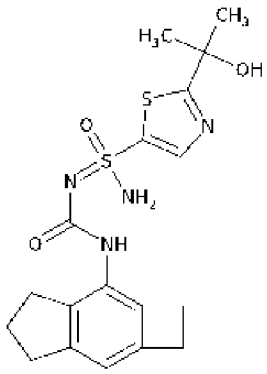
303	
303a	
303b	
306	
307	

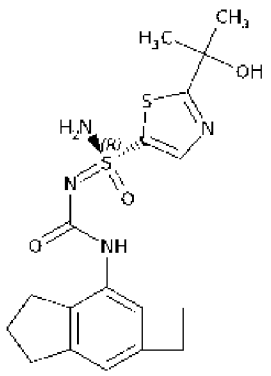
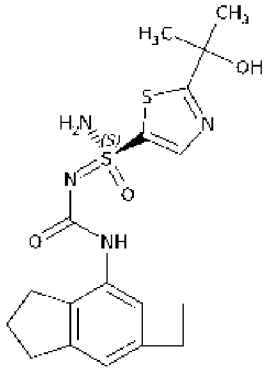
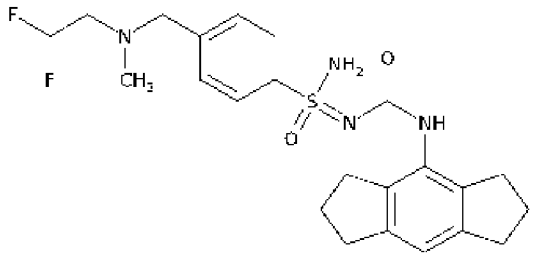
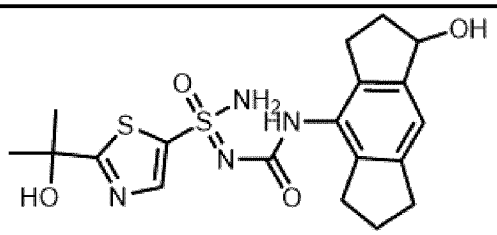
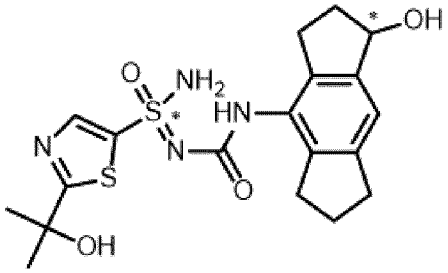
308	
308a	
308b	
309	
310	

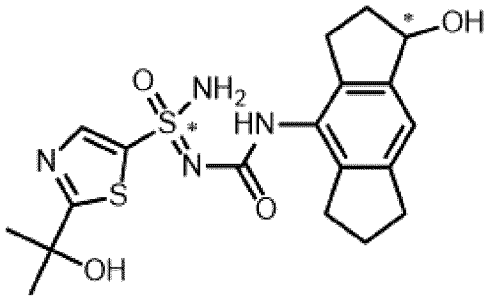
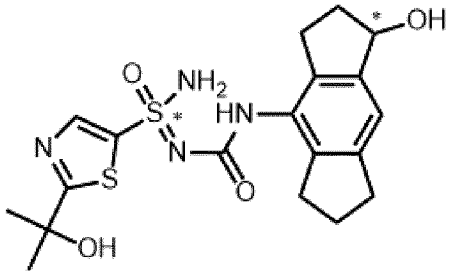
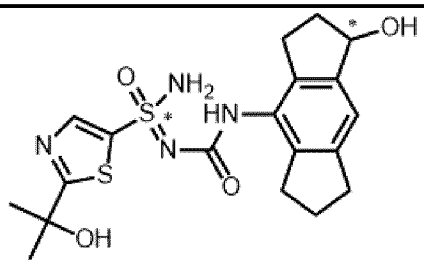
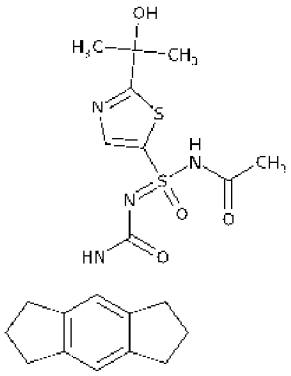
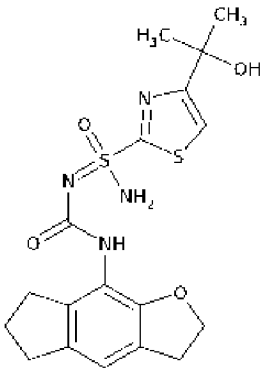
311	
312	
313	
314	
315	
315b	

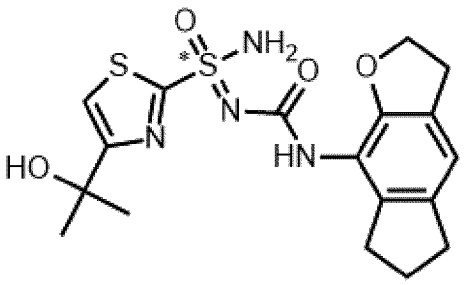
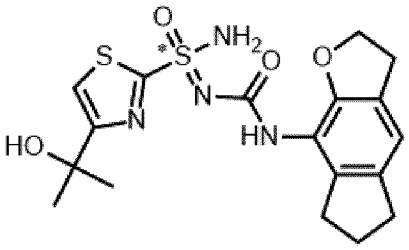
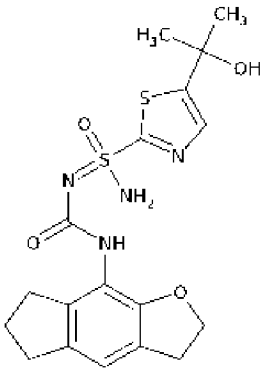
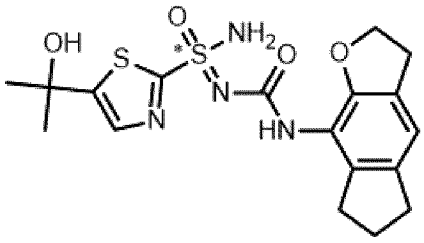
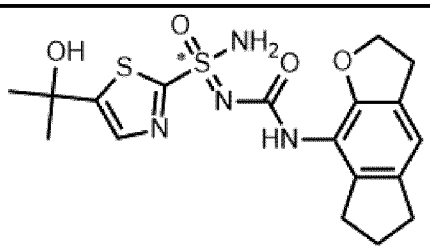
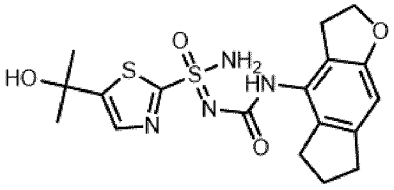
315a	
316	
316b	
317	
317ab	
317aa	
317bb	

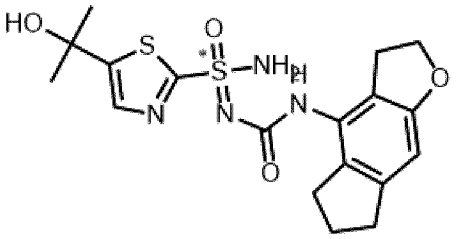
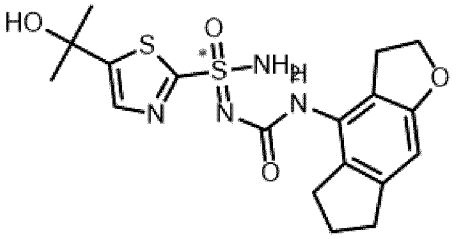
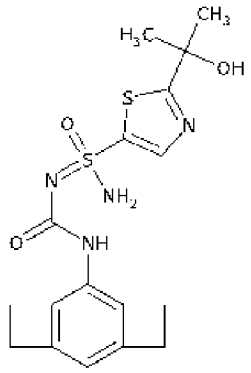
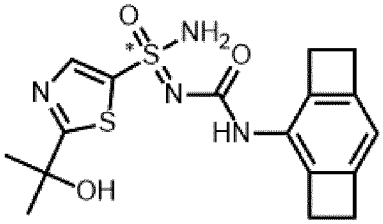
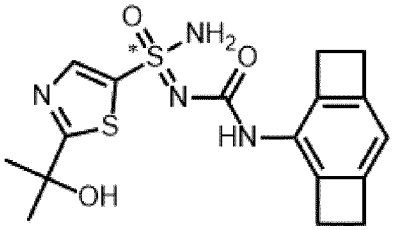
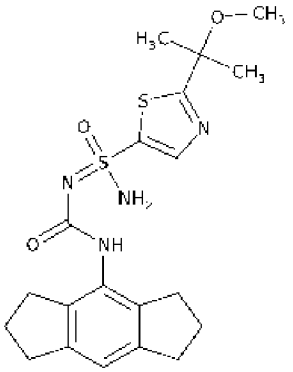
317ba	
318	
318a	
318b	
319	
319ab	
319ba	
319aa	

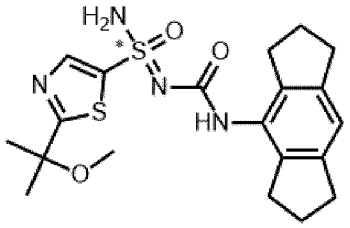
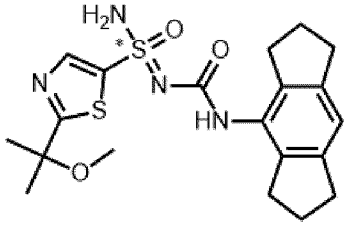
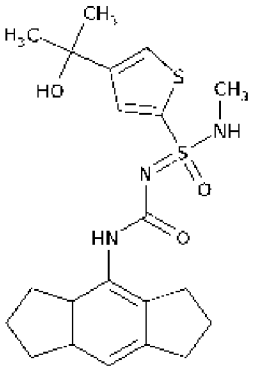
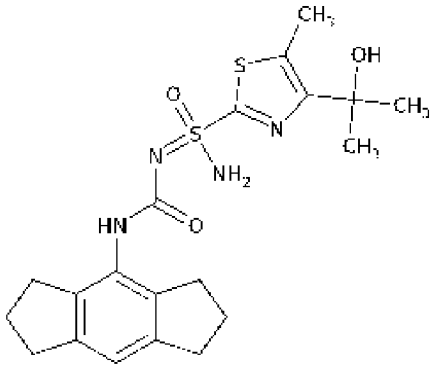
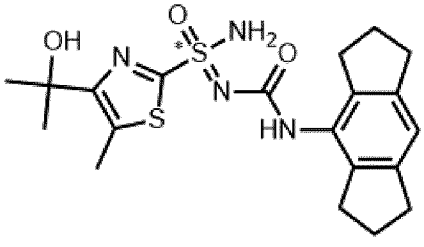
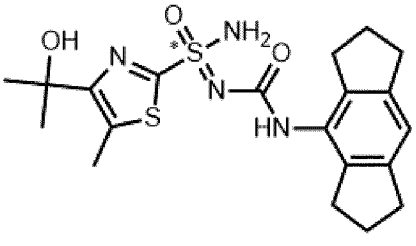
319bb	
320	
320a	
320b	
321	

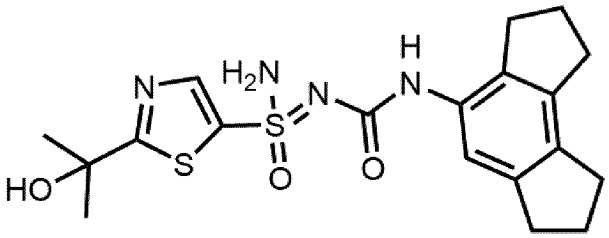
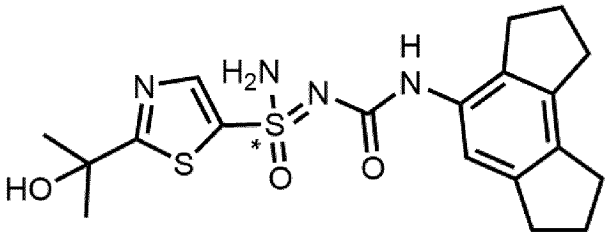
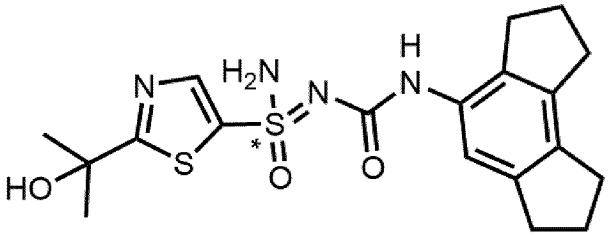
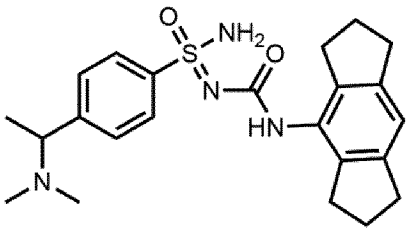
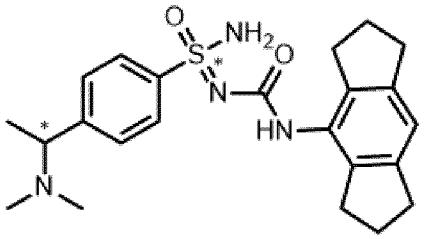
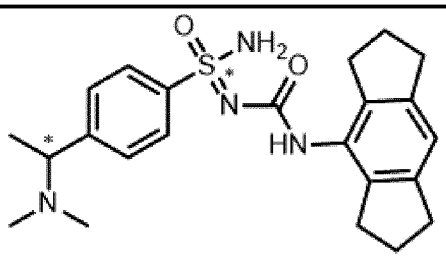
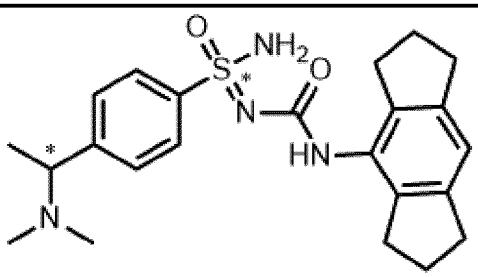
321b	
321a	
322	
323	
323ab	

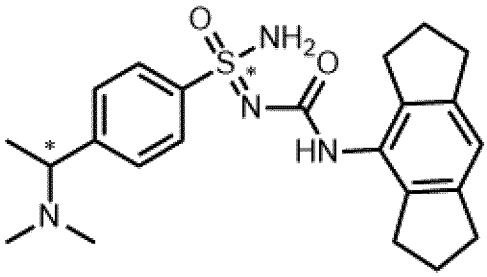
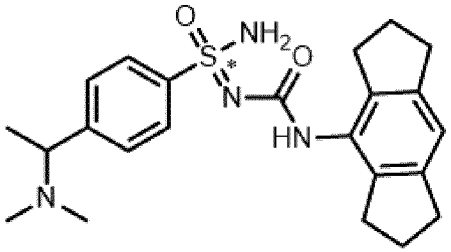
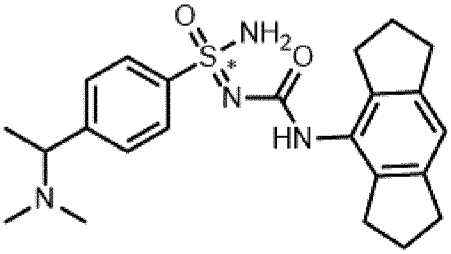
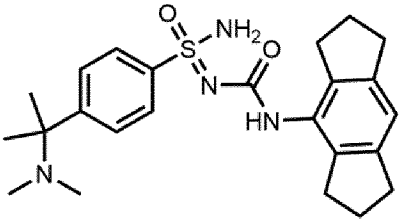
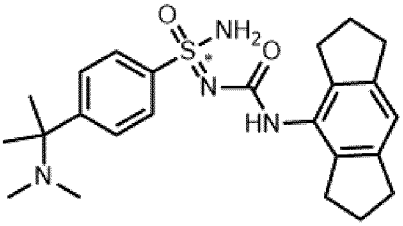
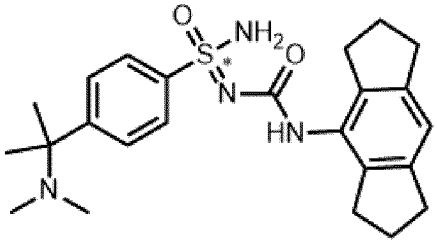
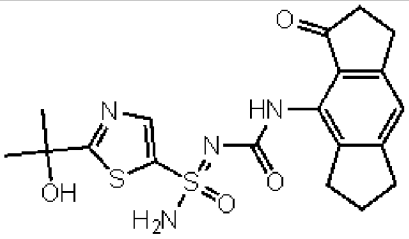
323aa	
323bb	
323ba	
324	
325	

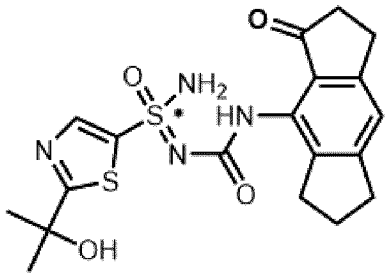
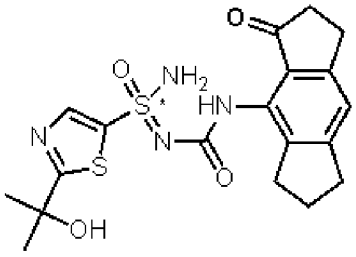
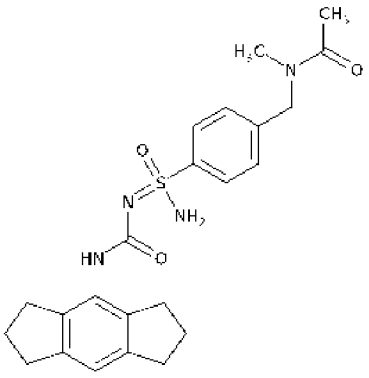
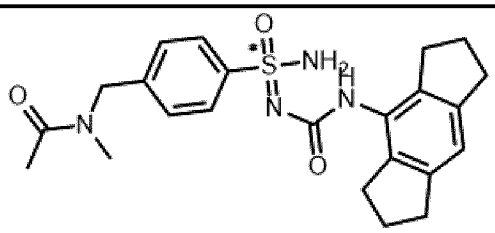
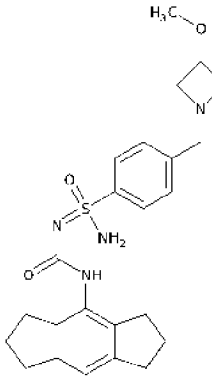
325a	
325b	
326	
326b	
326a	
327	

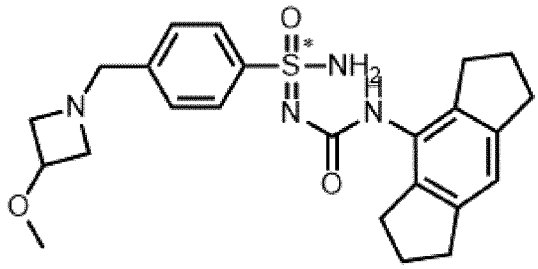
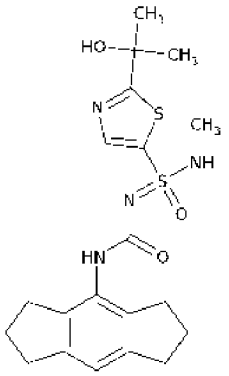
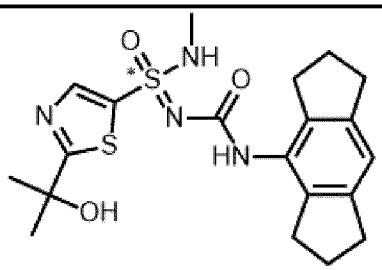
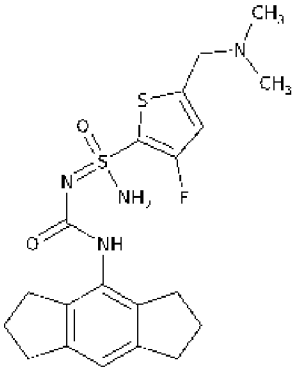
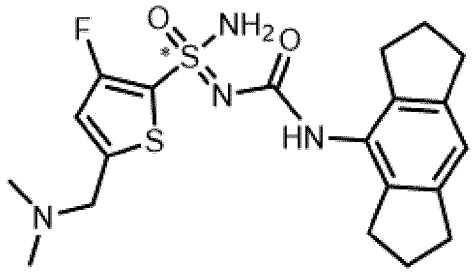
328b	
328a	
329	
329a	
329b	
330	

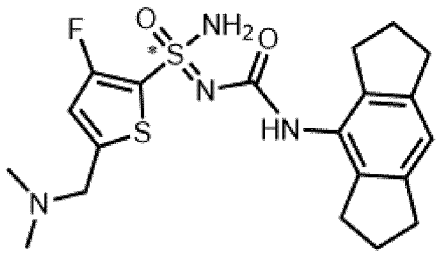
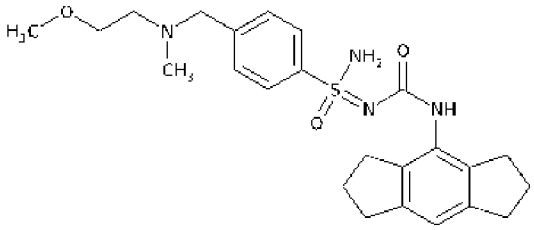
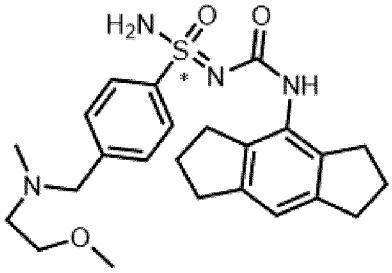
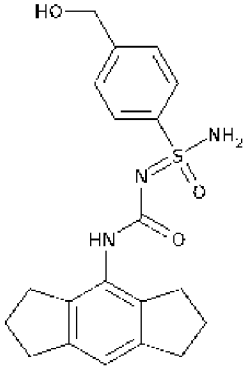
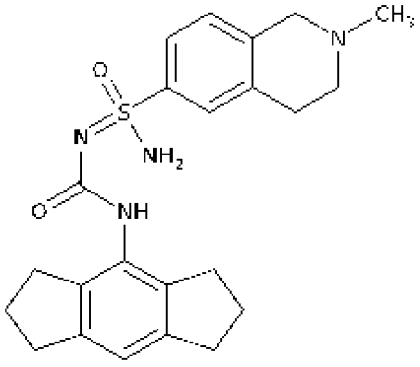
330a	
330b	
331	
332	
332a	
332b	

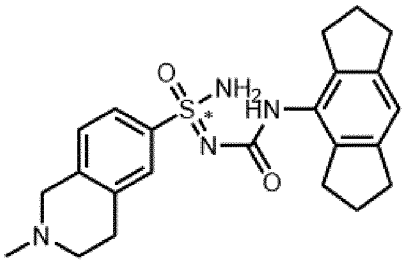
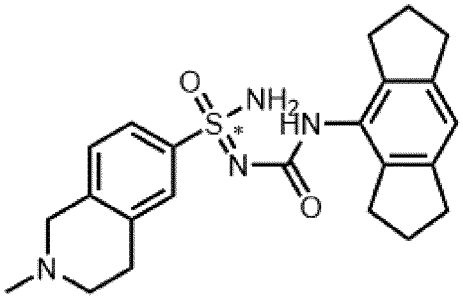
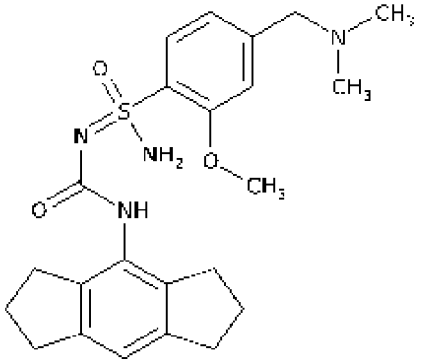
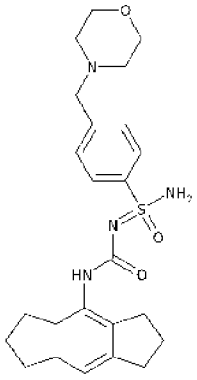
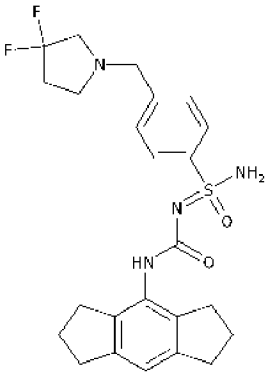
333	
333a	
333b	
334	
334ba	
334bb	
334aa	

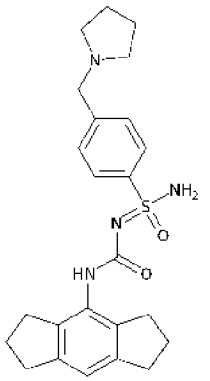
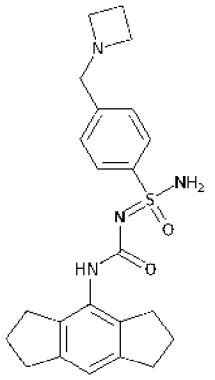
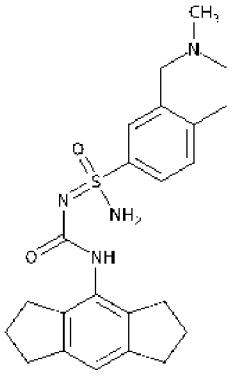
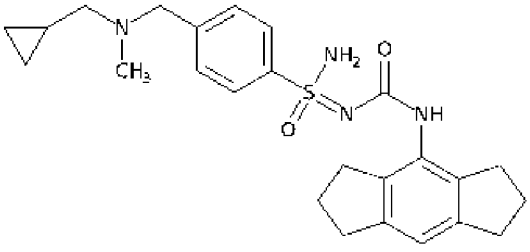
334ab	
334b	
334a	
335	
335b	
335a	
336	

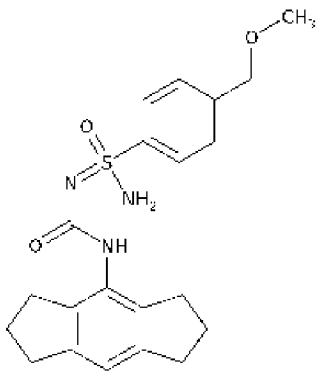
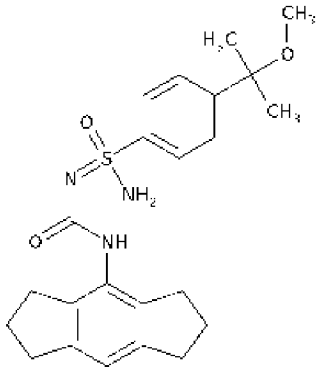
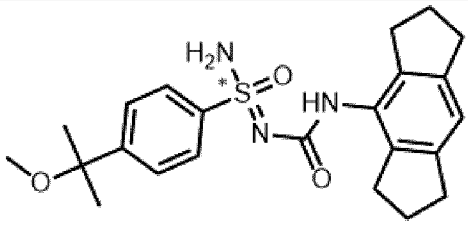
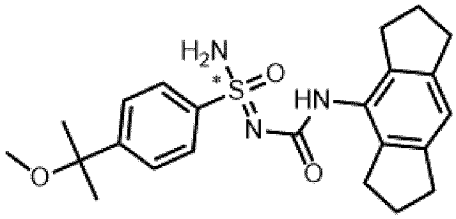
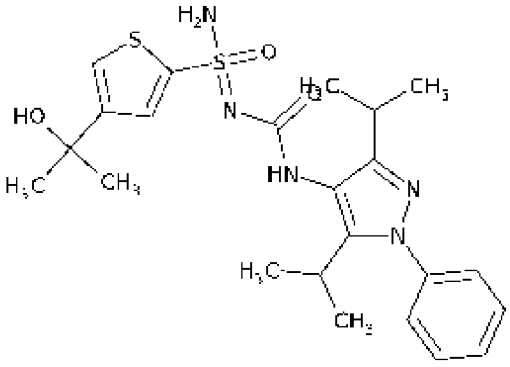
336a	
336b	
337	
337b	
338	

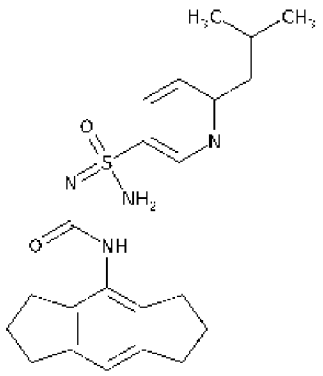
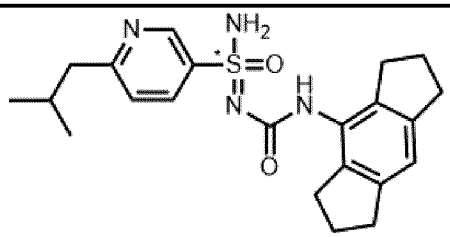
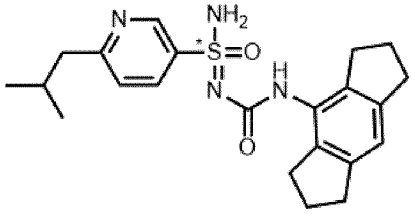
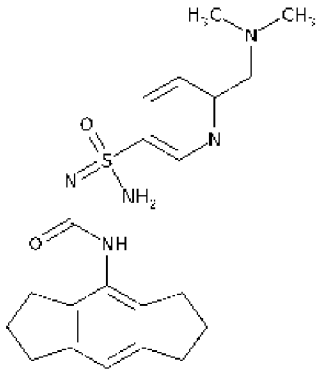
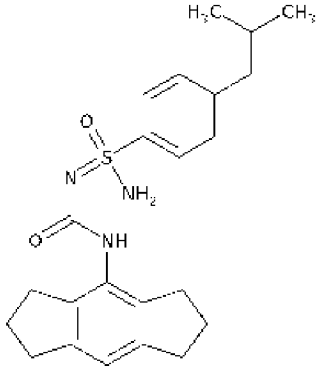
338a	
339	
339a	
340	
340a	

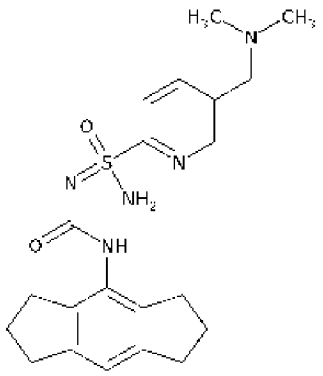
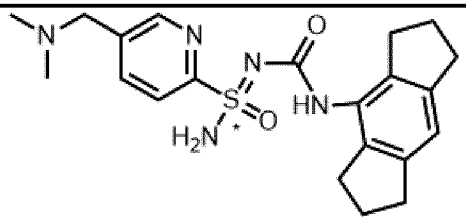
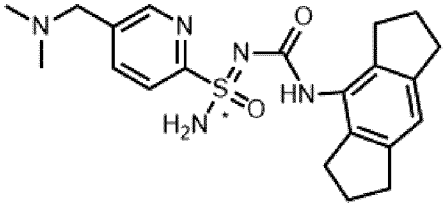
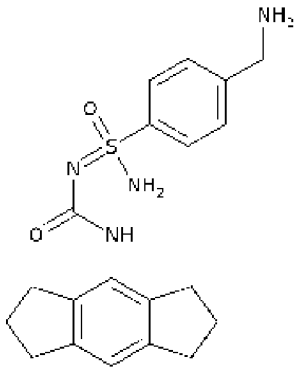
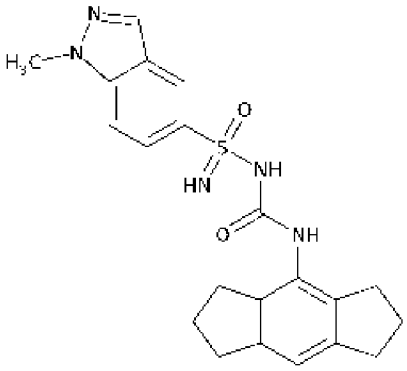
340b	
341	
341b	
342	
343	

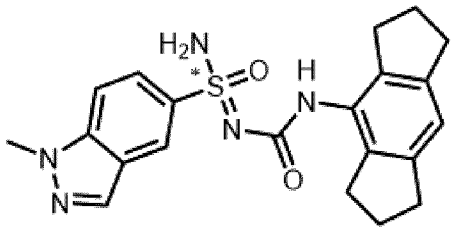
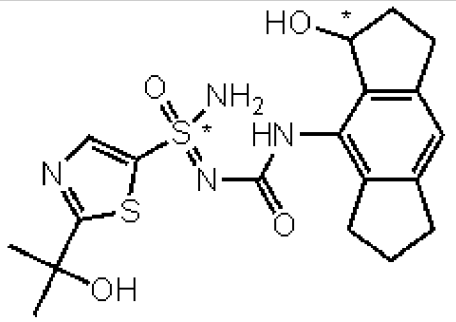
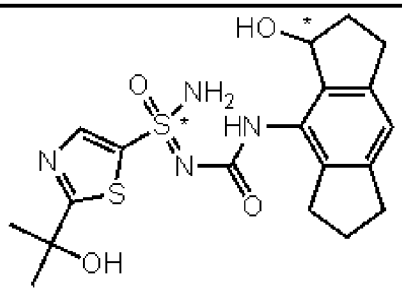
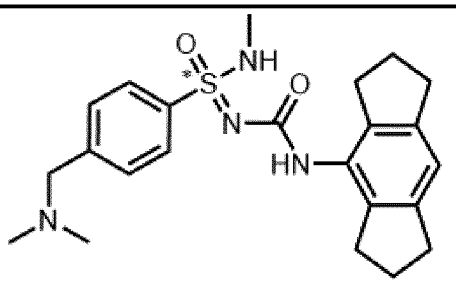
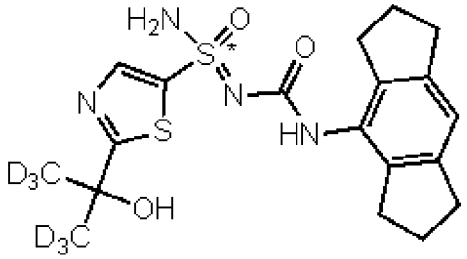
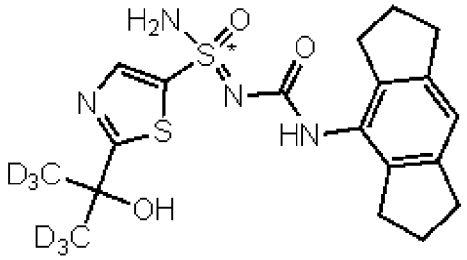
343a	
343b	
344	
345	
346	

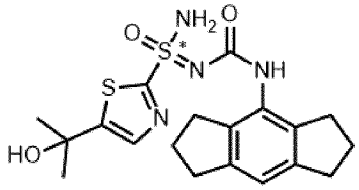
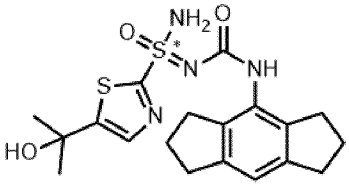
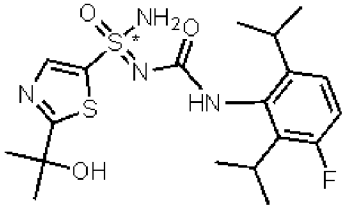
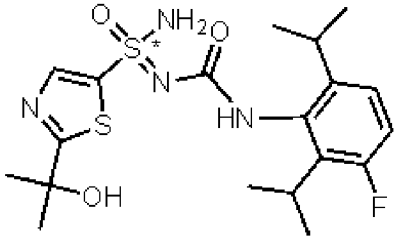
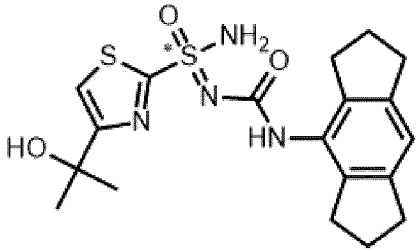
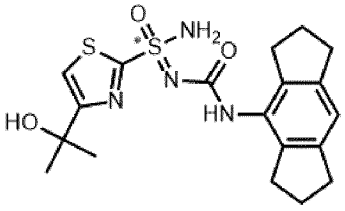
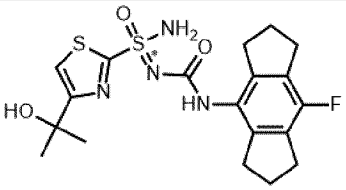
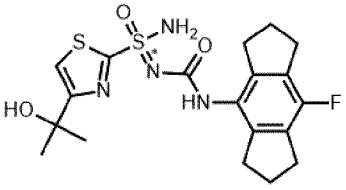
347	
348	
349	
350	

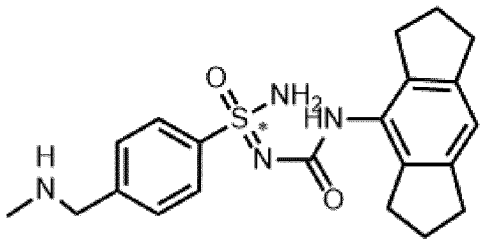
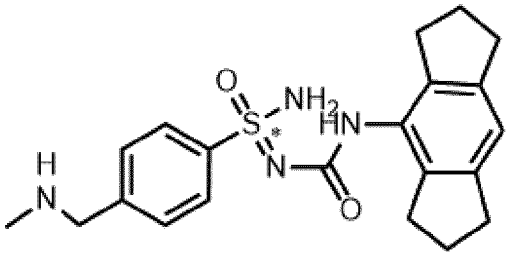
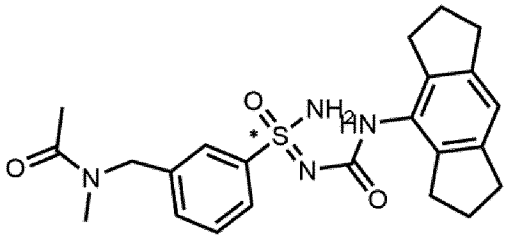
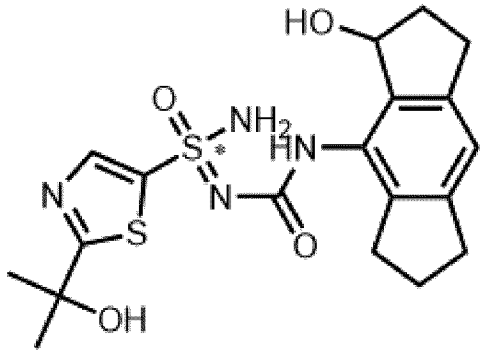
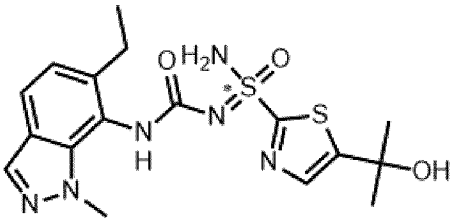
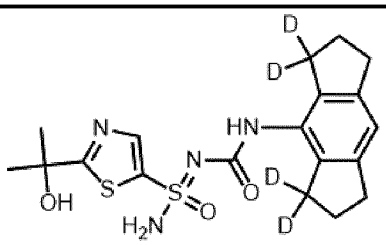
351	
352	
352b	
352a	
353	

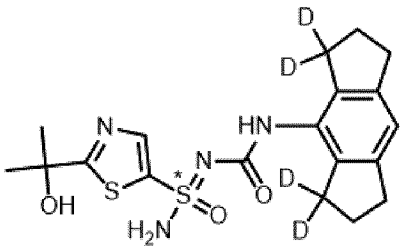
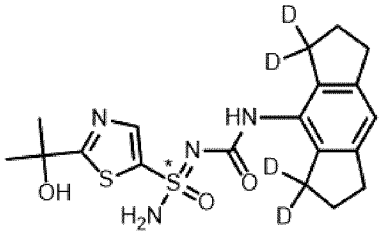
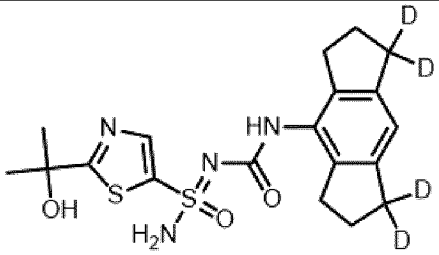
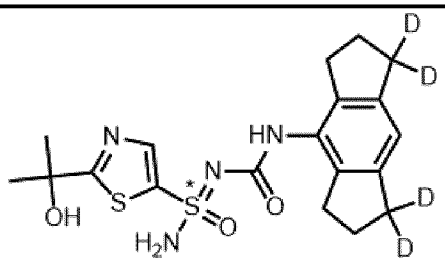
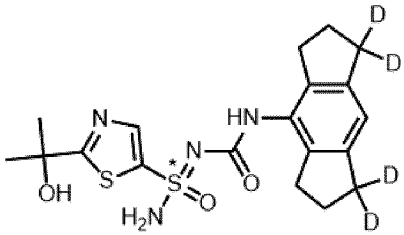
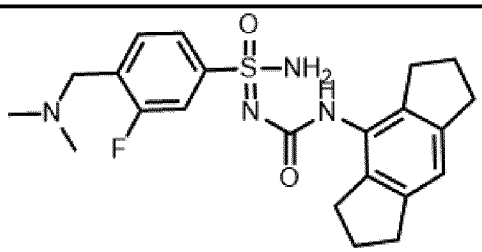
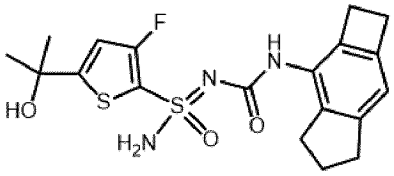
354	
354a	
354b	
355	
356	

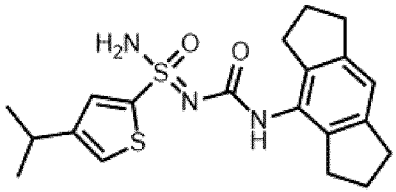
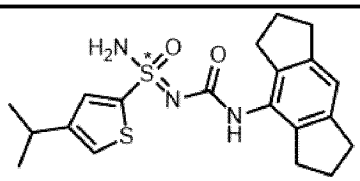
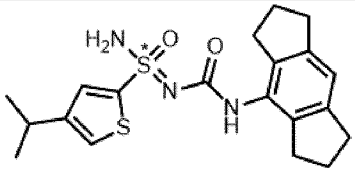
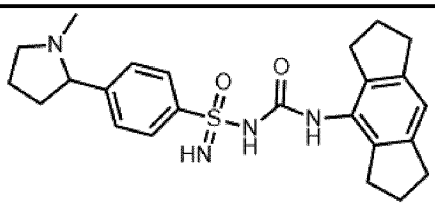
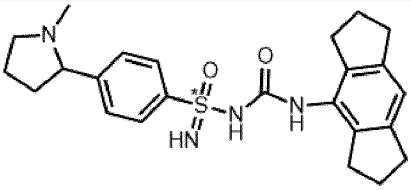
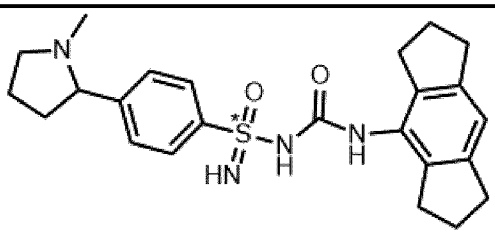
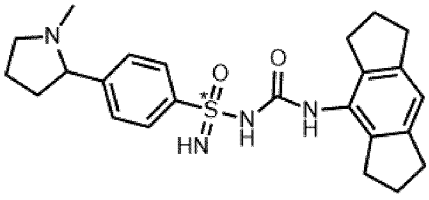
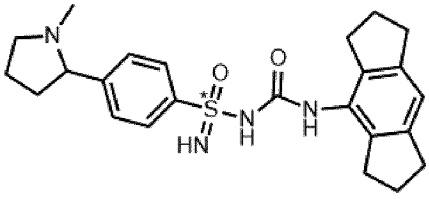
357	
357a	
357b	
358	
359	

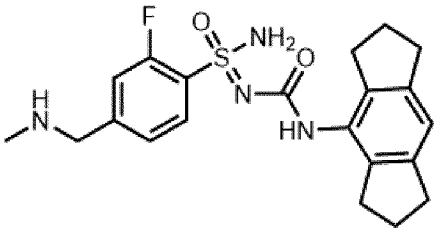
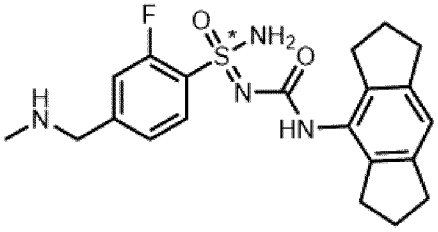
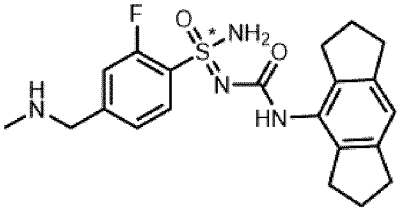
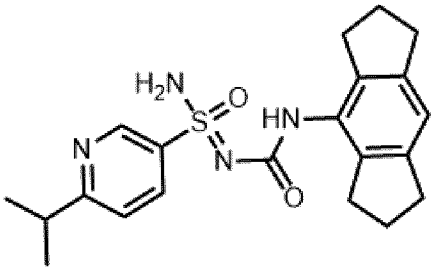
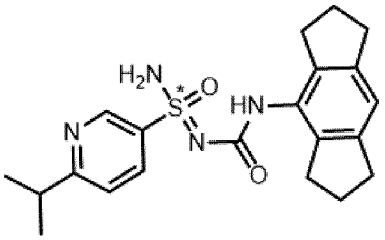
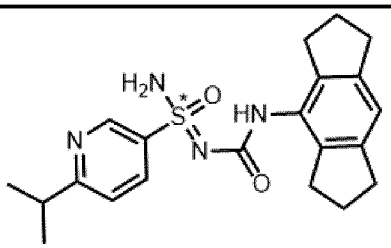
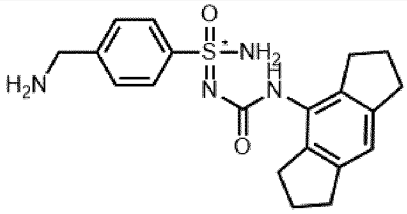
359a	
360ba	
360bb	
361b	
363b	
363a	

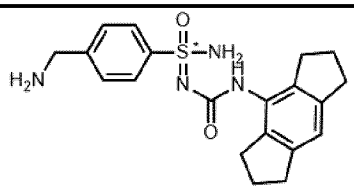
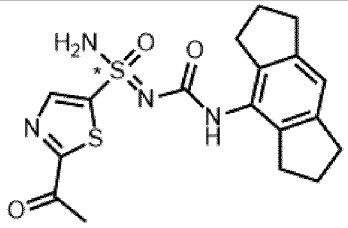
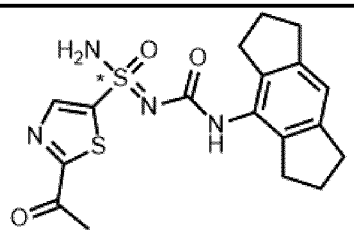
364a	
364b	
365a	
365b	
366a	
366b	
367a	
367b	

369a	
369b	
371b	
372b	
373b	
375	

375a	
375b	
376	
376a	
376b	
377	
378	

379	
379a	
379b	
380	
380a	
380b	
380c	
380d	

382	
382a	
382b	
383	
383a	
383b	
384a	

384b	
387a	
387b	

и их фармацевтически приемлемых солей.

68. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где атом серы во фрагменте $S(=O)(NHR^3)=N-$ характеризуется стереохимической конфигурацией (S).

69. Соединение по любому из пп. 1-68, где атом серы во фрагменте $S(=O)(NHR^3)=N-$ характеризуется стереохимической конфигурацией (R).

70. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из пп. 1-69 и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

71. Способ оказания модулирующего действия в отношении активности NLRP3, при этом способ включает приведение NLRP3 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

72. Способ по п. 71, где оказание модулирующего действия включает оказание антагонистического действия в отношении NLRP3.

73. Способ по любому из п. 71 или п. 72, который осуществляют in vitro.

74. Способ по пп. 71-73, где способ включает приведение образца, содержащего одну или несколько клеток, содержащих NLRP3, в контакт с соединением.

75. Способ по любому из пп. 71, 72 или п. 74, который осуществляют in vivo.

76. Способ по п. 75, где способ включает введение соединения субъекту, у которого имеется заболевание, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания.

77. Способ по п. 76, где субъект представляет собой человека.

78. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой метаболическое нарушение, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

79. Способ по п. 78, где метаболическое нарушение представляет собой диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение или подагру.

80. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание центральной нервной системы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

81. Способ по п. 80, где заболевание центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, амиотрофический латеральный склероз или болезнь Паркинсона.

82. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание легкого, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

83. Способ по п. 82, где заболевание легкого представляет собой астму, COPD или идиопатический легочный фиброз.

84. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание печени, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

85. Способ по п. 84, где заболевание печени представляет собой синдром NASH, вирусный гепатит или цирроз.

86. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание поджелудочной железы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

87. Способ по п. 86, где заболевание поджелудочной железы представляет собой острый панкреатит или хронический панкреатит.

88. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание почки, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

89. Способ по п. 88, где заболевание почки представляет собой острое повреждение почек или хроническое повреждение почек.

90. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание кишечника, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

91. Способ по п. 90, где заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона или язвенный колит.

92. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет

собой заболевание кожи, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

93. Способ по п. 92, где заболевание кожи представляет собой псориаз.

94. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание опорно-двигательного аппарата, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

95. Способ по п. 94, где заболевание опорно-двигательного аппарата представляет собой склеродермию.

96. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой нарушение со стороны сосудов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

97. Способ по п. 96, где нарушение со стороны сосудов представляет собой гигантоклеточный артериит.

98. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой нарушение со стороны костной ткани, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

99. Способ по п. 98, где нарушение со стороны костной ткани представляет собой нарушение, представляющее собой остеоартрит, остеопороз или остеопетроз.

100. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание глаза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

101. Способ по п. 90, где заболевание глаза представляет собой глаукому или макулярную дегенерацию.

102. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание, обусловленное вирусной инфекцией, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

103. Способ по п. 102, где заболевания, обусловленные вирусной инфекцией, представляют собой HIV или СПИД.

104. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой аутоиммунное заболевание, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

105. Способ по п. 104, где аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку, аутоиммунный тиреоидит.

106. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой рак или старение, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

107. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой рак, выбранный из миелодиспластических синдромов (MDS); немелкоклеточного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией; острого лимфобластного лейкоза (ALL), такого как ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами; гистиоцитоза из клеток Лангерганса (LCH); множественной миеломы; промиелоцитарного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (AML); хронического миелоидного лейкоза (CML); рака желудка и метастазирования при раке легкого, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или фармацевтической композиции по п. 70.

108. Способ по п. 107, где рак представляет собой MDS.

109. Способ по п. 107, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

110. Способ по п. 107, где рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

111. Способ по п. 107, где рак представляет собой LCH.

112. Способ по п. 107, где рак представляет собой множественную миелому.

113. Способ по п. 107, где рак представляет собой промиелоцитарный лейкоз.

114. Способ по п. 107, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

115. Способ по п. 107, где рак представляет собой хронический миелоидный лейкоз (CML).

116. Способ по п. 107, где рак представляет собой рак желудка.

117. Способ по п. 107, где рак представлен метастазированием при раке легкого.

118. Способ по любому из пп. 76-117, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества средства, подавляющего TNFα.

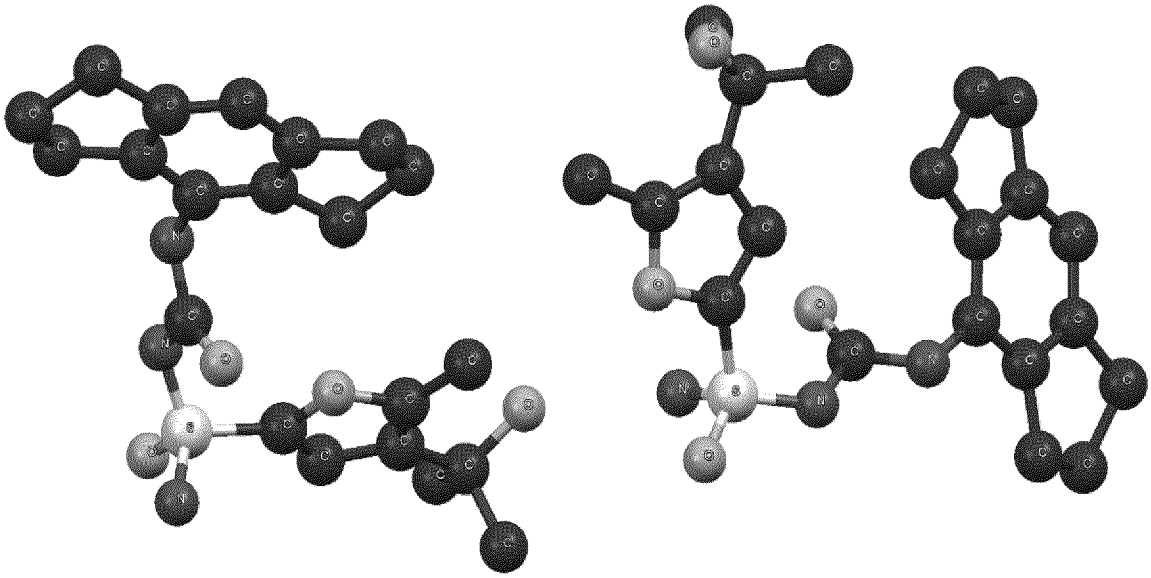
119. Способ по п. 118, где антагонист NLRP3 вводят субъекту до введения средства, подавляющего TNFα, субъекту.

120. Способ по п. 118, где средство, подавляющее TNFα, вводят субъекту до введения антагониста NLRP3 субъекту.

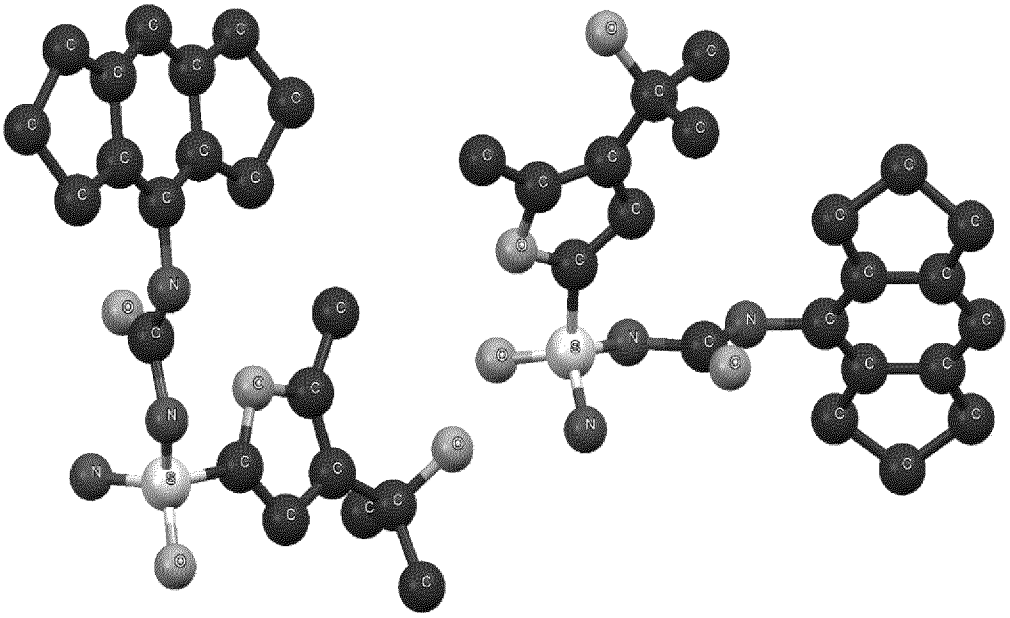
121. Способ по п. 118, где антагонист NLRP3 и средство, подавляющее TNFα, вводят субъекту по сути в одно и то же время.

122. Способ по п. 118, где антагонист NLRP3 и средство, подавляющее TNFα, составляют совместно в виде единичной лекарственной формы.

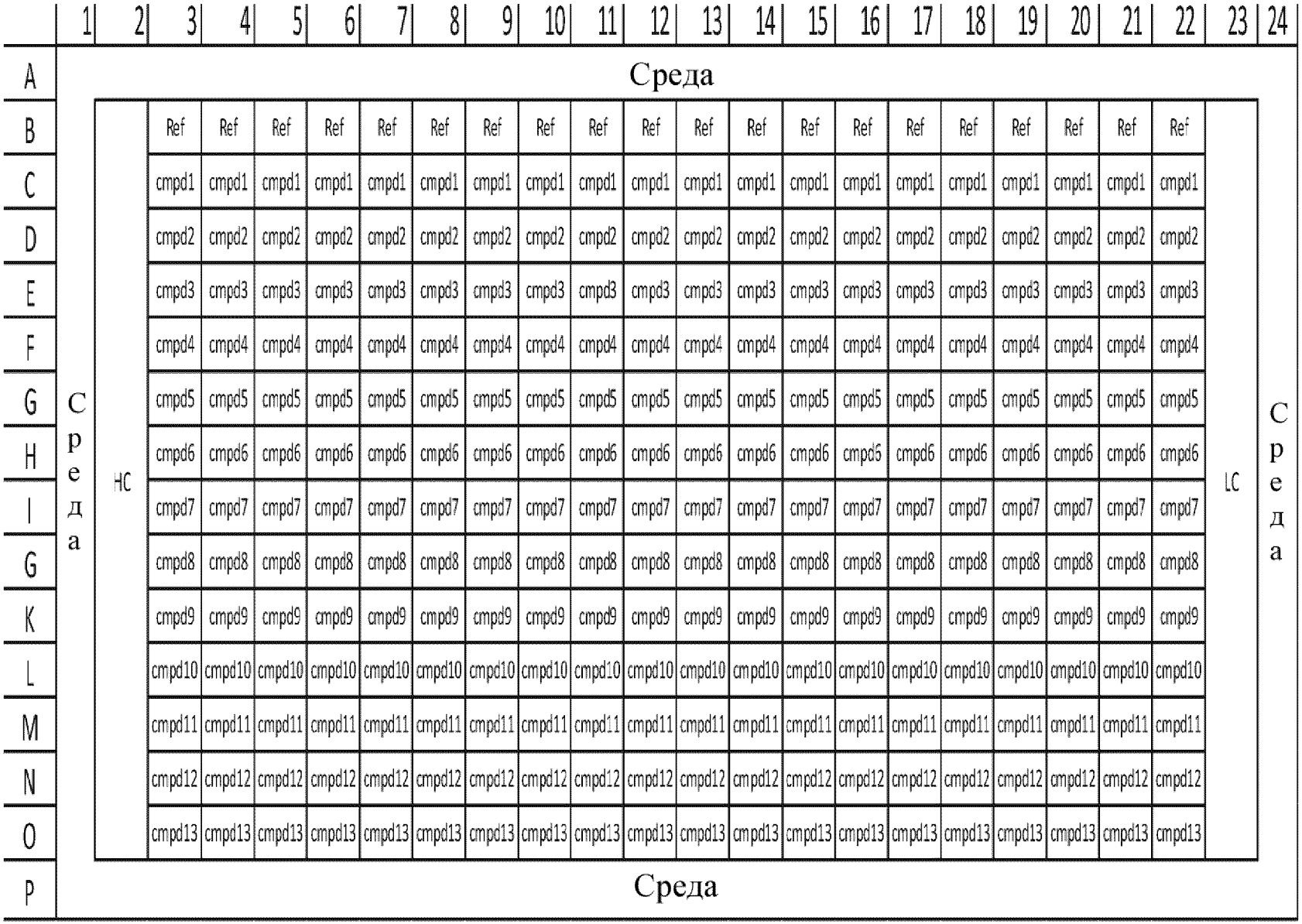
По доверенности



Фиг. 1



Фиг. 2


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
A
Среда
B
C
D
E
F
G
H
I
G
K
L
M
N
O
P
Среда
HC
LC
Среда
Среда
Ref
cmpd1
cmpd2
cmpd3
cmpd4
cmpd5
cmpd6
cmpd7
cmpd8
cmpd9
cmpd10
cmpd11
cmpd12
cmpd13

Фиг. 3