

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092305 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.07

(22) Дата подачи заявки
2019.03.27

(51) Int. Cl. C07D 215/14 (2006.01)
C07D 311/74 (2006.01)
C07D 319/16 (2006.01)
C07C 47/575 (2006.01)
C07C 49/86 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ СИГНАЛИЗАЦИИ TLR2

(31) 62/648,879

(32) 2018.03.27

(33) US

(86) PCT/US2019/024222

(87) WO 2019/191189 2019.10.03

(71) Заявитель:
НЕЙРОПОР ТЕРАПИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Натала Сриниваса Редди, Вразидло
Вольфганг (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений в способах лечения или в лекарственных средствах для лечения воспалительных заболеваний и определенных неврологических расстройств, которые связаны с воспалительными сигнальными процессами, включая без ограничения неправильно свернутые белки.

A1

202092305

202092305

A1

СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ СИГНАЛИЗАЦИИ TLR2

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/648879, поданной 27 марта 2018 г., под названием «COMPOUNDS AS MODULATORS OF TLR2 SIGNALING», содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений в способах лечения или в лекарственных средствах для лечения воспалительных заболеваний и определенных неврологических расстройств, которые связаны с воспалительными сигнальными процессами, включая без ограничения неправильно свернутые белки.

Уровень техники

Толл-подобные рецепторы (TLR) являются сигнальными рецепторами иммунной системы. Когда эти рецепторы активируются на клеточных поверхностях, они инициируют рекрутирование семейства белков-адаптеров, содержащих TIR-домены и индуцирующих сигнальный каскад, который в конечном итоге приводит к возникновению специфических для клеточного типа воспалительных реакций, что вызывает подъем уровня провоспалительных медиаторов, таких как IL1, IL6, IL8 и TNF α . Среди различных рецепторов TLR, которые экспрессируются на клетках млекопитающих, TLR2 образует гетеродимеры с TLR1 или TLR6 для инициирования воспалительных реакций на различные лиганды микробного происхождения. Среди различных бактериальных лигандов присутствуют липополисахариды (ЛПС), ацилированные липопептиды, липогликаны, пептидогликаны, порины, гликозилфосфатидилинозитольные якоря, а также другие компоненты бактериальной клеточной стенки, такие как липотейхоевая кислота (LTA) пневмококка. В дополнение к микробной активации TLR2 было также обнаружено, что аномальная агрегация высвобожденных нейронами олигомерных белков, таких как альфа-синуклеин (α Syn), может включать в себя аналогичные воспалительные реакции в животных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона (БП), деменцию с тельцами Леви, множественную системную атрофию (MSA — multiple systems atrophy) и болезнь Альцгеймера (AD — Alzheimer's disease). См., например, Kim et al., Nat. Commun. 2013, 4, 1562.

Способность TLR2 индуцировать сигнализацию через гетеродимеры позволяет

различать разные паттерны распознавания, что позволяет конструировать лиганды с конкретными паттернами ингибирования. Kajava et al., *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 6227. Таким образом, в качестве потенциальных терапевтических агентов будут пригодны ингибиторы, которые конкурируют в основном с конкретным патологическим агонистом, таким как олигомерный патогенный альфа-синуклеин, но не влияют на другие лиганды, принимающие участие в провоспалительной сигнализации бактериальных или вирусных инфекций, или неконкурентные ингибиторы TIR-Myd88, такие как соединения, опосредованно функционирующие в качестве неконкурентных ингибиторов TLR2 посредством внутриклеточного ингибирования TIR-Myd88.

Функция толл-подобных рецепторов была связана с различным сворачиванием белка, димеризацией белка и воспалительными процессами, а также с сопряженными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера (Gambuzza, M. et al., “Toll-like receptors in Alzheimer’s disease: a therapeutic perspective,” *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2014, 13(9), 1542-58), болезнь Паркинсона и болезнь Паркинсона с деменцией (Beraud, D. et al., “Misfolded α -synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease,” *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012, 18 (Suppl. 1), S17-20), лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви (болезнь телец Леви), множественная системная атрофия (Vieira, B. et al., “Neuroinflammation in multiple system atrophy: Response to and cause of α -synuclein aggregation,” *Front. Cell Neurosci.* 2015, 9, 437), амиотрофический латеральный склероз (Casula, M. et al., “Toll-like receptor signaling in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue,” *Neuroscience* 2011, 179, 233-43), болезнь Хантингтона (Kalathur, R.K.R. et al., “Huntington’s disease and its therapeutic target genes: a global functional profile based on the HD Research Crossroads database,” *BMC Neurology* 2012, 12, 47), воспалительные заболевания, астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (Zuo, L. et al., “Molecular regulation of Toll-like receptors in asthma and COPD,” *Front. Physiol.* 2016, 6, 312), хронические пептические язвы (Smith, S., “Roll of Toll-like receptors in *Helicobacter pylori* infection and immunity,” *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014, 5(3), 133-146), туберкулез (Harding, C.V. et al., “Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: a role for Toll-like receptors,” *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, 8(4), 296-307), ревматоидный артрит (Huang, Q.-Q. et al., “Roll of Toll like receptors in rheumatoid arthritis,” *Curr. Rheumatol. Rep.* 2009, 11(5), 357-364), хронический синусит (Zhang, Q. et al., “Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps,” *Acta Otolaryngol.* 2013, 133(2), 165-173), гепатит (включая гепатит В и С) (Zhang, E. et al., “Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in control of

hepatitis B virus (HBV) infection,” *Med. Microbiol. Immunol.* 2015, 204(1), 11-20; Howell, J. et al., “Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment,” *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 28(5), 766-776), подагра, волчанка, псориаз, псориатический артрит (Santegoets, K.C.M. et al., “Toll-like receptors in rheumatic diseases: are we paying a high price for our defense against bugs?” *FEBS Letters* 2011, 585(23), 3660-3666), васкулит, ларингит, плеврит (Chen, X. et al., “Engagement of Toll-like receptor 2 on CD4(+) T cells facilitates local immune responses in patients with tuberculous pleurisy,” *J. Infect. Dis.* 2009, 200(3), 399-408), экзема (Miller, L.S., “Toll-like receptors in skin,” *Adv. Dermatol.* 2008, 24, 71-87), гастрит (Schmausser, B. et al., “Toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells: an implication for interaction with *Helicobacter pylori*,” *Int. J. Med. Microbiol.* 2005, 295(3), 179-85), васкулит (Song, G.G. et al., “Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility: meta-analysis and systematic review,” *Mol. Biol. Rep.* 2013, 40(2), 1315-23), ларингит (King, S. N. et al., “Characterization of the Leukocyte Response in Acute Vocal Fold Injury,” *PLoS One*, 2015; 10(10): e0139260), аллергические реакции (Gangloff, S.C. et al., “Toll-like receptors and immune response in allergic disease,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2004, 26(2), 115-25), рассеянный склероз (Miranda-Hernandez, S. et al., “Role of toll-like receptors in multiple sclerosis,” *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2013, 2(1), 75-93), болезнь Крона (Cario, E., “Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: A decade later,” *Inflamm. Bowel Dis.* 2010, 16(9), 1583-1597) и травматическое повреждение головного мозга (Hua, F. et al., “Genomic profile of Toll-like receptor pathways in traumatically brain-injured mice: effect of exogenous progesterone,” *J. Neuroinflammation* 2011, 8, 42).

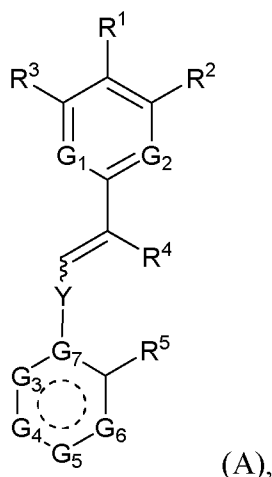
Путь трансдукции сигналов TLR2 может активироваться при помощи внешнего домена (карман агониста) или механизмов, включающих в себя цитоплазматический домен TIR, который опосредует гомотипическое и гетеротипическое взаимодействие при сигнализации. В этом типе сигнализации участвуют белки MyD88 и TIRAP (Mal).

Важно отметить, что консервативный пролин P681 в TLR2 в пределах петли BB (Brown V. et al. (2006) *European Journal of immunology* 36, 742-753) участвует в механизме димеризации. Мутация в этой петле от P681H прекращает рекрутирование MyD88 и сигнализацию. Таким образом, соединения, которые связываются вблизи от этой петли и ограничивают ее движение во время процесса димеризации, будут пригодны в качестве ингибиторов активации TLR2.

В настоящем документе описаны соединения, которые служат в качестве антагонистов TLR2 с высокой эффективностью и селективностью.

Сущность изобретения

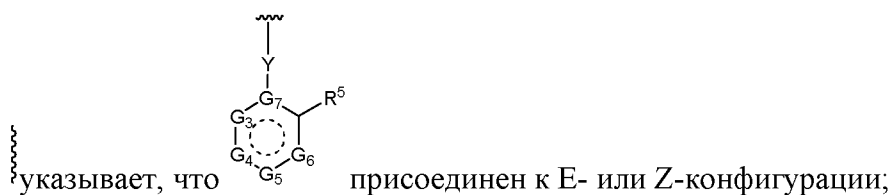
В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы (A):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

указывает, что кольцо является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным;



G₁ и G₂ каждый независимо представляют собой CR^x или N;

R^x представляет собой водород или галоген;

один из R¹ и R² представляет собой –OH, а другой выбран из группы, состоящей из –C(O)R^a, –CH=NR^j, –S(O)R^b, –S(O)₂R^c, –NHC(O)R^d, –NHS(O)₂R^e, –C₁–C₆алкил–R^f, –C₂–C₆алкенил–R^g, незамещенного или замещенного C₃–C₈ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₃–C₈ циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

R^a, R^b, R^c и R^e каждый независимо представляют собой H, C₁–C₆алкил, C₂–C₆алкенил, C₂–C₆алкинил, C₁–C₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R^d представляет собой H, C₁–C₆алкил, C₂–C₆алкенил, C₂–C₆алкинил, C₁–C₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил;

R^f и R^g каждый независимо представляют собой –OH, незамещенный гетероарил, –NR^mRⁿ, бензоил или стирил;

R^m и Rⁿ каждый независимо представляют собой H, C₁–C₆алкил, C₂–C₆алкенил, C₂–

С₆алкинил либо незамещенный или замещенный циклоалкил;

R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный арил, -OR^k, -NHR^k, -NHC(O)R^k, -NHS(O)₂R^k или -NHC(NH)NH₂;

R^k представляет собой C₁-С₆алкил, C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил, C₃-С₈циклоалкил или арил;

R³ представляет собой H, C₁-С₆алкил, C₁-С₆алкокси или галоген, где C₁-С₆алкил и C₁-С₆алкокси из R³ каждый независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенов;

где:

когда R¹ или R² представляет собой -C₁-С₆алкил-ОН или -C₁-С₆алкил-NR^mRⁿ, где R^m и Rⁿ каждый представляют собой C₁-С₆алкил, R³ выбран из группы, состоящей из C₁-С₆алкила, C₂-С₆алкокси и галогена;

когда R¹ или R² представляет собой незамещенный или замещенный C₃-С₈циклоалкил, -NHC(O)CH₃ или -S(O)₂- R^c, где R^c представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклил, R³ выбран из группы, состоящей из C₁-С₆алкила, C₁-С₆алкокси и галогена;

когда R¹ или R² представляет собой -CHO, R³ выбран из группы, состоящей из водорода, C₂-С₆алкокси и галогена;

когда R¹ или R² представляет собой -C(O)CH₃, R³ выбран из группы, состоящей из C₂-С₆алкокси и галогена;

когда R¹ или R² представляет собой -C(O)CH(Br)CH₃ или -C(O)CH(Br)CH₂CH₃, G₇ представляет собой С или СН;

когда R³ представляет собой водород, не более чем один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} представляет собой -CF₃, не более чем один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} представляет собой -CH₃ и не более чем один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} представляет собой -ОН,

Y представляет собой -C(O)- или отсутствует, а R⁴ и R⁵ каждый представляют собой H,

или

Y отсутствует, а R⁴ и R⁵ объединяются для образования -S-;

G₃ представляет собой CH(X₁-R^{6a}), C(X₁-R^{6a}), N, N(X₁-R^{6a}), S или O;

G₄ представляет собой CH(X₂-R^{6b}), C(X₂-R^{6b}), N, N(X₂-R^{6b}), S или O;

G₅ представляет собой CH(X₃-R^{6c}), C(X₃-R^{6c}), N, N(X₃-R^{6c}), S или O;

G₆ представляет собой CH(X₄-R^{6d}), C(X₄-R^{6d}), N, N(X₄-R^{6d}), S, O или отсутствует;

G_7 представляет собой N, C или CH;

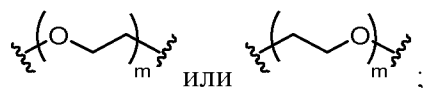
где когда G_5 представляет собой N, применяется по меньшей мере одно из (i), (ii) и (iii):

(i) по меньшей мере один из G_3 , G_4 и G_6 не является CH;

(ii) R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$; и

(iii) R^3 представляет собой $-OCH_3$ или галоген;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо отсутствуют, представляют собой



m равно 1-6;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклил, $-OC(O)$ -гетероциклил, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$; а гетероциклил, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклил и $-OC(O)$ -гетероциклил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$;

R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, и C_3 - C_8 циклоалкила, и $-NR^tR^s$;

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

R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил, $-C(O)R^t$, $-C(O)OR^u$, $-C(O)NR^v$;

R^t , R^s , R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из H и C_1 - C_6 алкила; и

R^t , R^u , R^v , R^{w2} , R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила и незамещенного или замещенного гетероциклила;

или

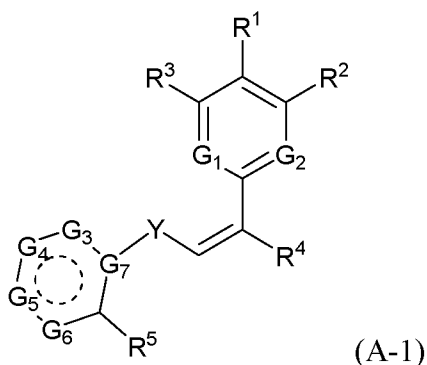
G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$, G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, а R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклильное и 6-

членное гетероарильное кольца каждое независимо являются незамещенными или замещенными;

где не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой C_1 - C_6 алкокси или –ОН; и

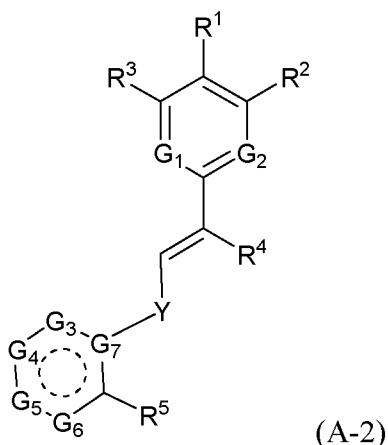
где соединение не является соединением из таблицы 1X.

В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы (A-1):



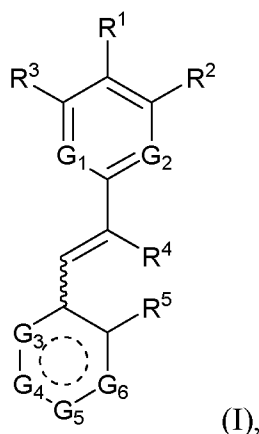
или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для Формулы (A) или любой ее вариации или варианта осуществления, и где стереохимия по отношению к двойной связи, показанной в Формуле (A-1), является такой, как представлено в формуле на фигуре.

В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы (A-2):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для Формулы (A) или любой ее вариации или варианта осуществления, и где стереохимия по отношению к двойной связи, показанной в Формуле (A-2), является такой, как представлено в формуле на фигуре.

В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы (I):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

указывает, что кольцо является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным;

указывает, что присоединен к E- или Z-конфигурации;

G₁ и G₂ каждый независимо представляют собой CH или N;

один из R¹ и R² представляет собой –OH, а другой выбран из группы, состоящей из –C(O)R^a, –S(O)R^b, –S(O)₂R^c, –NHC(O)R^d, –NHS(O)₂R^e, –C₁–C₆алкил–R^f, –C₂–C₆алкенил–R^g, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

R^a, R^b, R^c и R^e каждый независимо представляют собой H, C₁–C₆алкил, C₂–C₆алкенил, C₂–C₆алкинил, C₁–C₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R^d представляет собой H, C₁–C₆алкил, C₂–C₆алкенил, C₂–C₆алкинил, C₁–C₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил;

R^f и R^g каждый независимо представляют собой незамещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R³ представляет собой H, C₁–C₆алкил, C₁–C₆алкокси или галоген; и

R⁴ и R⁵ каждый представляют собой H,

или

R⁴ и R⁵ объединяются для образования –S–;

G₃ представляет собой CH(X₁–R^{6a}), C(X₁–R^{6a}), N, N(X₁–R^{6a}), S или O;

G_4 представляет собой $CH(X_2-R^{6b})$, $C(X_2-R^{6b})$, N, $N(X_2-R^{6b})$, S или O;

G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, $C(X_3-R^{6c})$, N, $N(X_3-R^{6c})$, S или O;

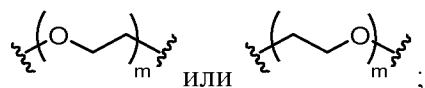
G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$, $C(X_4-R^{6d})$, N, $N(X_4-R^{6d})$, S, O или отсутствует;

где когда G_5 представляет собой N, или

(i) по меньшей мере один из G_3 , G_4 и G_6 не является CH; или

(ii) R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо отсутствуют, представляют собой



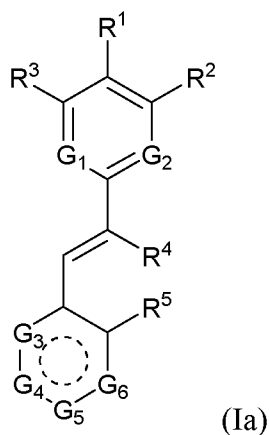
m равно 1-6;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} независимо является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном;

R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила;

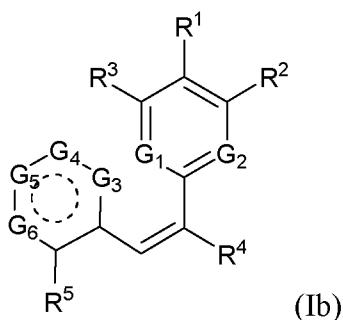
где соединение не является соединением из таблицы 1X.

В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы (Ia):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации или варианта осуществления, и где стереохимия по отношению к двойной связи, показанной в Формуле (Ia), является такой, как представлено в формуле на фигуре.

В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение Формулы (Ib):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации или варианта осуществления, и где стереохимия по отношению к двойной связи, показанной в Формуле (Ib), является такой, как представлено в формуле на фигуре.

В дополнительном аспекте в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib), такое как соединение из таблицы 1, или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, необязательно дополнительно содержащее фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в подобном лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib), такого как соединение из таблицы 1, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib), такого как соединение из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни телец Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, амиотрофического латерального склероза, болезни Хантингтона, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронических пептических язв, туберкулеза, ревматоидного артрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона, травматического повреждения головного мозга, CIDP (хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии),

атопического дерматита, обыкновенных угрей, розацеа, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, травм роговицы, нарушений роговицы, болезни Штаргардта (ювенильной макулярной дегенерации), возрастной макулярной дегенерации, сепсиса, диабетических ран, вируса простого герпеса и грибковых, бактериальных, вирусных и опухолевых заболеваний или состояний. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из: прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), болезни Ниманна-Пика типа С, синдрома раздраженного кишечника, остеоартрита, HSV роговицы, инсульта и ишемической болезни сердца.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке, или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, включающий в себя приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib), такого как соединение из таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или с по меньшей мере одной фармацевтической композицией, содержащей по меньшей мере одно соединение Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib), такое как соединение из таблицы 1, причем приведение в контакт происходит *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества настоящего описания станут очевидными из следующего подробного описания и путем осуществления настоящего описания на практике.

В целях краткости описания публикаций, цитируемых в настоящей спецификации, включая патенты, включены в настоящий документ посредством ссылки.

Подробное описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений в способах лечения или в лекарственных средствах для лечения воспалительных заболеваний и определенных неврологических расстройств, которые связаны с воспалительными сигнальными процессами, включая без ограничения неправильно свернутые белки.

Необходимо принять во внимание, что это описание не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, поскольку они могут варьироваться. Также понятно, что использованная в данном документе терминология предназначена

исключительно для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения объема описания.

Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, на которые ссылается настоящий документ, включены посредством ссылки во всей своей полноте. Если определение, указанное в данном разделе, противоречит или иным образом не соответствует определению, указанному в патенте, заявке или другой публикации, которые включены в настоящий документ посредством ссылки, определение, указанное в данном разделе, имеет преимущество перед определением, включенным в настоящий документ посредством ссылки.

Использование в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает в себя ссылку на множественное число, если в контексте явно не указано иное. Следует также отметить, что в формулу изобретения могут вноситься правки с целью исключения любых необязательных элементов. Следовательно, данное утверждение должно служить в качестве предварительного основания для использования такой исчерпывающей терминологии, как «исключительно», «только» и т. п. в связи с указанием элементов формулы изобретения, или использования «отрицательного» признака.

В контексте данного документа термины «включающий», «содержащий» и «состоящий из» используются в их открытом неограничительном смысле.

Для обеспечения более краткого описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не определены с помощью термина «около». Следует понимать, что независимо от того, используется ли термин «около» явно или нет, каждое количество, приведенное в настоящем документе, предназначено для обозначения фактического заданного значения, а также предназначено для обозначения аппроксимации к такому заданному значению, которое объективно предполагается специалистом в данной области техники, включая эквиваленты и аппроксимации, обусловленные экспериментальными и/или измерительными условиями для такого заданного значения. Всякий раз, когда выход выражен в процентах, такой выход относится к массе соединения, для которого указан выход, относительно максимального количества этого же соединения, которое могло быть получено в конкретных стехиометрических условиях. Значения концентрации, выраженные в процентах, относятся к массовым соотношениям,

если не указано иное.

Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, также могут быть использованы при практическом применении или тестировании настоящего раскрытия. Все публикации, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки с целью раскрытия и описания способов и/или материалов, в связи с которыми цитируются эти публикации.

Если не указано иное, способы и методики настоящих вариантов осуществления, как правило, выполняются в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, Loudon, *Organic Chemistry*, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001.

Номенклатура, используемая в настоящем документе для названия соединений по настоящему изобретению, проиллюстрирована в примерах в настоящем документе. Данная номенклатура, как правило, была получена с помощью коммерчески доступного программного обеспечения ChemBioDraw Ultra, версия 14.0.

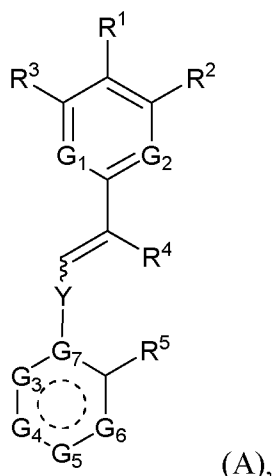
Следует понимать, что некоторые особенности настоящего описания, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления. И наоборот, различные особенности настоящего описания, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, которые относятся к химическим группам, представленным переменными, явным образом включены в настоящее описание и описаны в настоящем документе точно так же, как если бы все без исключения комбинации были отдельно и явным образом описаны, в той мере, в которой подобные комбинации охватывают соединения, которые представляют собой стабильные соединения (т. е. соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и протестированы на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах осуществления, описывающих такие переменные, также явным образом включены в настоящее описание

и описаны в настоящем документе точно так же, как если бы все без исключения подкомбинации химических групп были отдельно и явным образом описаны.

Соединения

Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в настоящем документе, включая краткое изложение сущности изобретения и прилагаемую формулу изобретения. Также предложено использование всех соединений, описанных в настоящем документе, включая любые и все стереоизомеры, включая геометрические изомеры (например, цис/транс изомеры или E/Z изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси, соли и сольваты соединений, описанных в настоящем документе, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в настоящем документе, также может называться лекарственным средством.

В одном аспекте предложены соединения Формулы (A):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

указывает, что кольцо является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным;

указывает, что присоединен к E- или Z-конфигурации;

G₁ и G₂ каждый независимо представляют собой CR^x или N;

R^x представляет собой водород или галоген; один из R¹ и R² представляет собой – OH, а другой выбран из группы, состоящей из –C(O)R^a, –CH=NR^j, –S(O)R^b, –S(O)₂R^c, –

NHC(O)R^d , $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-R}^f$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-R}^g$, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

R^a , R^b , R^c и R^e каждый независимо представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R^d представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил;

R^f и R^g каждый независимо представляют собой $-\text{OH}$, незамещенный гетероарил, $-\text{NR}^m\text{R}^n$, бензоил или стирил;

R^m и R^n каждый независимо представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$ либо незамещенный или замещенный циклоалкил;

R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный арил, $-\text{OR}^k$, $-\text{NHR}^k$, $-\text{NHC(O)R}^k$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^k$ или $-\text{NHC(NH)NH}_2$;

R^k представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил или арил;

R^3 представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ или галоген, где $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ из R^3 каждый независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенов;

где:

когда R^1 или R^2 представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-OH}$ или $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-NR}^m\text{R}^n$, где R^m и R^n каждый представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, R^3 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкокси}$ и галогена;

когда R^1 или R^2 представляет собой незамещенный или замещенный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $-\text{NHC(O)CH}_3$ или $-\text{S(O)}_2\text{-R}^c$, где R^c представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл, R^3 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ и галогена;

когда R^1 или R^2 представляет собой $-\text{CHO}$, R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкокси}$ и галогена;

когда R^1 или R^2 представляет собой $-\text{C(O)CH}_3$, R^3 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкокси}$ и галогена;

когда R^1 или R^2 представляет собой $-\text{C(O)CH(Br)CH}_3$ или $-\text{C(O)CH(Br)CH}_2\text{CH}_3$, G_7

представляет собой С или СН;

когда R^3 представляет собой водород, не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой $-\text{CF}_3$, не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой $-\text{CH}_3$ и не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой $-\text{OH}$,

Y представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$ или отсутствует, а R^4 и R^5 каждый представляют собой H,

или

Y отсутствует, а R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$;

G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1-\text{R}^{6a})$, $\text{C}(\text{X}_1-\text{R}^{6a})$, N, $\text{N}(\text{X}_1-\text{R}^{6a})$, S или O;

G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2-\text{R}^{6b})$, $\text{C}(\text{X}_2-\text{R}^{6b})$, N, $\text{N}(\text{X}_2-\text{R}^{6b})$, S или O;

G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3-\text{R}^{6c})$, $\text{C}(\text{X}_3-\text{R}^{6c})$, N, $\text{N}(\text{X}_3-\text{R}^{6c})$, S или O;

G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4-\text{R}^{6d})$, $\text{C}(\text{X}_4-\text{R}^{6d})$, N, $\text{N}(\text{X}_4-\text{R}^{6d})$, S, O или отсутствует;

G_7 представляет собой N, C или СН;

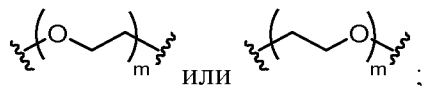
где когда G_5 представляет собой N, применяется по меньшей мере одно из (i), (ii) и (iii):

(i) по меньшей мере один из G_3 , G_4 и G_6 не является СН;

(ii) R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$; и

(iii) R^3 представляет собой $-\text{OCH}_3$ или галоген;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо отсутствуют, представляют собой



m равно 1-6;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^p\text{R}^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-гетероцикл, $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероцикл, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{w1}\text{R}^{w2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ или $-\text{NR}^{z1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-\text{OH}$ и $-\text{C}_6$ алкил- OH ; а гетероцикл, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-гетероцикл и $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероцикл из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-\text{OH}$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=\text{O}$ и $=\text{S}$;

R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 -

С₈циклоалкила и -NR^rR^s;

R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил;

R^q представляет собой C₂-C₃алкил, -C(O)R^t, -C(O)OR^u, -C(O)NR^v;

R^r, R^s, R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из H и C₁-C₆алкила; и

R^t, R^u, R^v, R^{w2}, R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из H, C₁-C₆алкила, незамещенного или замещенного C₃-C₈циклоалкила и незамещенного или замещенного гетероциклила;

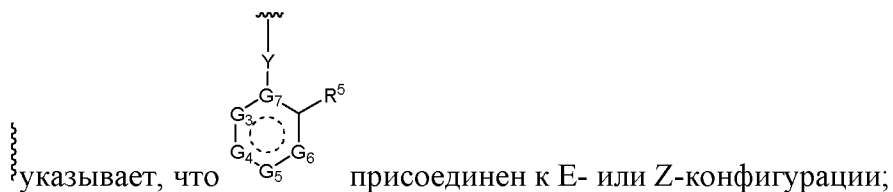
или

G₅ представляет собой CH(X₃-R^{6c}) или C(X₃-R^{6c}), G₆ представляет собой CH(X₄-R^{6d}) или C(X₄-R^{6d}), а R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклильное и 6-членное гетероарильное кольца каждое независимо являются незамещенными или замещенными;

где не более чем один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} представляет собой C₁-C₆алкокси или -ОН; и

где соединение не является соединением из таблицы 1X.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (A)  указывает, что кольцо является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным;



G₁ и G₂ каждый независимо представляют собой CR^x или N;

R^x представляет собой водород или галоген;

один из R¹ и R² представляет собой -OH, а другой выбран из группы, состоящей из -C(O)R^a, -CH=NR^j, -S(O)R^b, -S(O)₂R^c, -NHC(O)R^d, -NHS(O)₂R^e, -C₁-C₆алкил-R^f, -C₂-C₆алкенил-R^g, незамещенного или замещенного C₃-C₈ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₃-C₈ циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

R^a, R^b, R^c и R^e каждый независимо представляют собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R^d представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или

замещенный гетероарил или бензоил;

R^f и R^g каждый независимо представляют собой $-\text{OH}$, незамещенный гетероарил, $-\text{NR}^m\text{R}^n$, бензоил или стирил;

R^m и R^n каждый независимо представляют собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил либо незамещенный или замещенный циклоалкил;

R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный арил, $-\text{OR}^k$, $-\text{NHR}^k$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^k$ или $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$;

R^k представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или арил;

R^3 представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или галоген, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^3 каждый независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенов;

Y представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$ или отсутствует, а R^4 и R^5 каждый представляют собой H ,

или

Y отсутствует, а R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$;

G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1-\text{R}^{6a})$, $\text{C}(\text{X}_1-\text{R}^{6a})$, N , $\text{N}(\text{X}_1-\text{R}^{6a})$, S или O ;

G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2-\text{R}^{6b})$, $\text{C}(\text{X}_2-\text{R}^{6b})$, N , $\text{N}(\text{X}_2-\text{R}^{6b})$, S или O ;

G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3-\text{R}^{6c})$, $\text{C}(\text{X}_3-\text{R}^{6c})$, N , $\text{N}(\text{X}_3-\text{R}^{6c})$, S или O ;

G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4-\text{R}^{6d})$, $\text{C}(\text{X}_4-\text{R}^{6d})$, N , $\text{N}(\text{X}_4-\text{R}^{6d})$, S , O или отсутствует;

G_7 представляет собой N , C или CH ;

где когда G_5 представляет собой N , применяется по меньшей мере одно из (i), (ii) и (iii):

(i) по меньшей мере один из G_3 , G_4 и G_6 не является CH ;

(ii) R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$; и

(iii) R^3 представляет собой $-\text{OCH}_3$ или галоген;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо отсутствуют, представляют собой



m равно 1-6;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^p\text{R}^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-гетероцикл, $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероцикл, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{w1}\text{R}^{w2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ или $-\text{NR}^{z1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются

незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН и C_1 - C_6 алкил-ОН; а гетероцикл, - C_1 - C_6 алкил-гетероцикл и -OC(O)-гетероцикл из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН, C_1 - C_6 алкил-ОН, =O и =S;

R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, и C_3 - C_8 циклоалкила, и -NR^tR^s;

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

R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил, -C(O)R^t, -C(O)OR^u, -C(O)NR^v;

R^r, R^s, R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из H и C_1 - C_6 алкила; и

R^t, R^u, R^v, R^{w2}, R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила и незамещенного или замещенного гетероцикла;

или

G₅ представляет собой CH(X₃-R^{6c}) или C(X₃-R^{6c}), G₆ представляет собой CH(X₄-R^{6d}) или C(X₄-R^{6d}), а R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклическое и 6-членное гетероарильное кольца каждое независимо являются незамещенными или замещенными;

где не более чем один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} представляет собой C_1 - C_6 алкокси или -ОН; и

где соединение не является соединением из таблицы 1X.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (A) применяется одно или более из следующего:

(1) когда R¹ или R² представляет собой - C_1 - C_6 алкил-ОН или - C_1 - C_6 алкил-NR^mRⁿ, где R^m и Rⁿ каждый представляют собой C_1 - C_6 алкил, R³ выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкокси и галогена;

(2) когда R¹ или R² представляет собой незамещенный или замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, -NHC(O)CH₃ или -S(O)₂-R^c, где R^c представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл, R³ выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси

и галогена;

(3) когда R^1 или R^2 представляет собой $-\text{CHO}$, R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_2 - C_6 алкокси и галогена;

(4) когда R^1 или R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, R^3 выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкокси и галогена;

(5) когда R^1 или R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_2\text{CH}_3$, G_7 представляет собой C или CH ; и

(6) когда R^3 представляет собой водород, не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой $-\text{CF}_3$, не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой $-\text{CH}_3$ и не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой $-\text{OH}$.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (A) Y представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$, а R^4 и R^5 каждый представляют собой H . В некоторых вариантах осуществления Y отсутствует, а R^4 и R^5 каждый представляют собой H . В других вариантах осуществления Y отсутствует, а R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (A) G_1 и G_2 каждый независимо представляют собой CR^x , где R^x представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый независимо представляют собой CH , CF , CCl или CBr . В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH . В конкретном варианте осуществления G_1 представляет собой CF , а G_2 представляет собой CH . В другом варианте осуществления G_1 представляет собой CH , а G_2 представляет собой CF . В некоторых вариантах осуществления G_1 представляет собой CR^x , а G_2 представляет собой N . Например, в некоторых вариантах осуществления G_1 представляет собой CH , CF , CCl или CBr , а G_2 представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления G_1 представляет собой N , а G_2 представляет собой CR^x . Например, в некоторых вариантах осуществления G_1 представляет собой N , а G_2 представляет собой CH , CF , CCl или CBr . В других вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой N .

В некоторых вариантах осуществления, когда любая конкретная группа замещается, указанная группа замещается одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{A1}$, $-\text{SR}^{A1}$, $-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}=\text{NH}(\text{OR}^{A1})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{A1}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{A1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{A1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$, $-\text{NR}^{A1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{A2}$, $-\text{NR}^{A1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{A2}$, $-\text{NR}^{A1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{A1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{A1}$, $-\text{NR}^{A1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{A2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{A1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{A2}$, $-\text{NR}^{A1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{A2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{A1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{A2}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{A2})(\text{OR}^{A3})$, C_3 - C_8 циклоалкила,

3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, C₆-C₁₄ арила, -(C₁-C₃ алкилен)CN, -(C₁-C₃ алкилен)OR^{A1}, -(C₁-C₃ алкилен)SR^{A1}, -(C₁-C₃ алкилен)NR^{A2}R^{A3}, -(C₁-C₃ алкилен)CF₃, -(C₁-C₃ алкилен)NO₂, -C=NH(OR^{A1}), -(C₁-C₃ алкилен)C(O)R^{A1}, -(C₁-C₃ алкилен)OC(O)R^{A1}, -(C₁-C₃ алкилен)C(O)OR^{A1}, -(C₁-C₃ алкилен)C(O)NR^{A2}R^{A3}, -(C₁-C₃ алкилен)OC(O)NR^{A2}R^{A3}, -(C₁-C₃ алкилен)NR^{A1}C(O)R^{A2}, -(C₁-C₃ алкилен)NR^{A1}C(O)OR^{A2}, -(C₁-C₃ алкилен)NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}, -(C₁-C₃ алкилен)S(O)R^{A1}, -(C₁-C₃ алкилен)S(O)₂R^{A1}, -(C₁-C₃ алкилен)NR^{A1}S(O)R^{A2}, -C(O)(C₁-C₃ алкилен)NR^{A1}S(O)R^{A2}, -(C₁-C₃ алкилен)NR^{A1}S(O)₂R^{A2}, -(C₁-C₃ алкилен)C(O)NR^{A1}S(O)₂R^{A2}, -(C₁-C₃ алкилен)S(O)NR^{A2}R^{A3}, -(C₁-C₃ алкилен)S(O)₂NR^{A2}R^{A3}, -(C₁-C₃ алкилен)P(O)(OR^{A2})(OR^{A3}), -(C₁-C₃ алкилен)(C₃-C₈ циклоалкила), -(C₁-C₃ алкилен)(3-12-членного гетероциклила), -(C₁-C₃ алкилен)(5-10-членного гетероарила) и -(C₁-C₃ алкилен)(C₆-C₁₄ арила), где один или более заместителей каждый независимо являются незамещенными или замещенными одним или более дополнительными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OR^{A4}, -NR^{A4}R^{A5}, -C(O)R^{A4}, -CN, -S(O)R^{A4}, -S(O)₂R^{A4}, -P(O)(OR^{A4})(OR^{A5}), -(C₁-C₃ алкилен)OR^{A4}, -(C₁-C₃ алкилен)NR^{A4}R^{A5}, -(C₁-C₃ алкилен)C(O)R^{A4}, -(C₁-C₃ алкилен)S(O)R^{A4}, -(C₁-C₃ алкилен)S(O)₂R^{A4}, -(C₁-C₃ алкилен)P(O)(OR^{A4})(OR^{A5}), C₃-C₈ циклоалкила, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкила, замещенного оксо, -ОН или галогеном; где каждый R^{A1} независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₄ арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₄ арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил независимо являются незамещенными или замещенными галогеном, оксо, -CN, -OR^{A6}, -NR^{A6}R^{A7}, -P(O)(OR^{A6})(OR^{A6}), фенилом, фенилом, замещенным галогеном, C₁-C₆ алкилом или C₁-C₆ алкилом, замещенным галогеном, -ОН или оксо; R^{A2} и R^{A3} каждый независимо представляют собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₄ арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, где C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₆-C₁₄ арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил каждый независимо являются незамещенными или замещенными галогеном, оксо, -CN, -OR^{A6}, -NR^{A6}R^{A7}, C₁-C₆ алкилом или C₁-C₆ алкилом, замещенным галогеном, -ОН или оксо; а R^{A4}, R^{A5}, R^{A6} и R^{A7} каждый независимо представляют собой водород, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более галогенами, C₂-C₆ алкенил, замещенный одним или более галогенами, или C₂-C₆ алкинил, замещенный одним или более галогенами.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C₂-C₆алкокси или

галоген, а $R^1, R^2, R^4, R^5, Y, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6$ и G_7 являются такими, как определено для Формулы (А) или любой ее вариации или варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-NHS(O)_2R^c$, $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила, а $R^1, R^3, R^4, R^5, Y, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6$ и G_7 являются такими, как определено для Формулы (А) или любой ее вариации или варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1-C_6$ алкил- R^f , $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^a представляет собой C_2-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил; R^c представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил; R^d представляет собой H , C_2-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил; R^f представляет собой незамещенный гетероарил, бензоил или стирил; а $R^3, R^4, R^5, Y, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6$ и G_7 являются такими, как определено для Формулы (А) или любой ее вариации или варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_2-C_6 алкокси или галоген; G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, $C(X_3-R^{6c})$, S или O ; R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1-C_6 алкил, галоген, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил-гетероциклил, $-OC(O)$ -гетероциклил, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$; а $R^1, R^2, R^4, R^5, R^p, R^q, R^h, R^{w1}, R^{w2}, R^y, R^{z1}, R^{z2}, Y, G_1, G_2, G_3, G_4, G_6$ и G_7 являются такими, как определено для Формулы (А) или любой ее вариации или варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-NHS(O)_2R^c$, $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; G^5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, $C(X_3-R^{6c})$, S или O ; R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1-C_6 алкил, галоген, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил-гетероциклил, $-OC(O)$ -гетероциклил, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$; а $R^1, R^3, R^4, R^5, R^p, R^q, R^h, R^{w1}, R^{w2}, R^y, R^{z1}, R^{z2}, Y, G_1, G_2, G_3, G_4, G_6$ и G_7 являются такими, как определено для Формулы (А) или любой ее

вариации или варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1-C_6$ алкил- R^f , $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^a представляет собой C_2-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил; R^c представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил; R^d представляет собой H , C_2-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил; R^f представляет собой незамещенный гетероарил, бензоил или стирил; G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, $C(X_3-R^{6c})$, S или O ; R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1-C_6 алкил, галоген, $-NR^pR^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил-гетероцикл, $-OC(O)$ -гетероцикл, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$; a R^3 , R^4 , R^5 , R^p , R^q , R^h , R^{w1} , R^{w2} , R^y , R^{z1} , R^{z2} , Y , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для Формулы (A) или любой ее вариации или варианта осуществления.

В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1-C_6$ алкил- R^f , $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкенила и 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где C_3-C_8 циклоалкил и C_3-C_8 циклоалкенил каждый независимо являются незамещенными или замещенными одним или более $=O$, а 5- или 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, $=O$ и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила;

R^a , R^b , R^c и R^e каждый независимо представляют собой H , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, 3-10-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, бензоил или стирил, где 3-10-членный гетероцикл из R^a , R^b , R^c и R^e каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, $=O$ и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила, а 5-10-членный гетероарил из R^a , R^b , R^c и R^e каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила;

R^d представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, 3-10-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил или бензоил, где 3-10-членный гетероцикл из R^d выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-

С₈циклоалкила, =O и –C(O)O-C₁-С₆алкила, а 5-10-членный гетероарил из R^d выбран из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₃-С₈циклоалкила и –C(O)O-C₁-С₆алкила;

R^f и R^g каждый независимо представляют собой –ОН, незамещенный 5-6-членный гетероарил, –NR^mRⁿ, бензоил или стирил;

R^m и Rⁿ каждый независимо представляют собой H, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил или С₃-С₈ циклоалкил, где С₃-С₈ циклоалкил является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из С₁-С₆алкила и галогена;

R^j представляет собой 5-6-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, 6-12-членный арил, –OR^k, –NHR^k, –NHC(O)R^k, –NHS(O)₂R^k или –NHC(NH)NH₂, где 5-6-членный гетероциклил из R^j является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₃-С₈циклоалкила, =O и –C(O)O-C₁-С₆алкила, а 5-6-членный гетероарил и 6-12-членный арил из R^j каждый независимо являются незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₃-С₈циклоалкила и –C(O)O-C₁-С₆алкила; и

R^k представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₃-С₈циклоалкил или 6-12-членный арил, где С₁-С₆алкил является незамещенным или замещенным 5-6-членным гетероциклилом или 5-6-членным гетероарилом.

В некоторых вариантах осуществления R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆алкокси, галоген, –ОН, –NR^pR^q, С₆-С₁₂ арил, 3-10-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, –С₁-С₆алкил-5-6-членный гетероциклил, –OC(O)-5-6-членный гетероциклил, –C(O)R^h, –S(O)₂NR^{w1}R^{w2}, –S(O)₂R^y или –NR^{z1}S(O)₂R^{z2}, где С₁-С₆алкил и С₁-С₆алкокси из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из С₃-С₈ циклоалкила и галогена; С₆-С₁₂ арил и 5-10-членный гетероарил из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, –ОН и С₁-С₆алкил-ОН; а 3-10-членный гетероциклил, –С₁-С₆алкил-5-6-членный гетероциклил и –OC(O)-5-6-членный гетероциклил из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, –ОН, С₁-С₆алкил-ОН, =O и =S;

R^h выбран из группы, состоящей из H, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, С₃-С₈циклоалкила и –NR^rR^s;

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

R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил, $-C(O)R^t$, $-C(O)OR^u$, $-C(O)NR^v$;

R^r , R^s , R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из H и C_1 - C_6 алкила; и

R^t , R^u , R^v , R^{w2} , R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила и незамещенного или замещенного гетероциклила;

или

G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$, G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, а R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклильное и 6-членное гетероарильное кольца каждое независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила; и

где не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой C_1 - C_6 алкокси или $-OH$.

В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , C_3 - C_8 циклоалкила, C_3 - C_8 циклоалкенила и гетероциклоалкила, где C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_8 циклоалкенил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_1$ - C_6 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^a , R^b , R^c и R^e каждый независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил. В некоторых вариантах осуществления R^a , R^b , R^c и R^e каждый независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, гетероциклил, гетероарил, бензоил или стирил, где гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из

группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_1$ - C_6 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, гетероциклил, гетероарил или бензоил, где гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_1$ - C_6 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^f и R^g каждый независимо представляют собой $-OH$, незамещенный гетероарил, $-NR^mR^n$, бензоил или стирил, где R^m и R^n каждый независимо представляют собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_8 циклоалкил, где C_3 - C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_1$ - C_6 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^j представляет собой гетероциклил, арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NH_2$, где гетероциклил и арил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_1$ - C_6 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C(O)R^a$, где R^a представляет собой 3-18-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой 3-10-членный гетероциклил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=O$ и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C(O)R^a$, где R^a представляет собой 5-18-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой 3-18-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^j представляет собой 5-6-членный

другой представляет собой $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$ или $-NHS(O)_2R^e$, где R^b , R^c , R^d и R^e каждый независимо представляют собой незамещенный 3-18-членный гетероциклил или незамещенный 5-18-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^b , R^c , R^d и R^e каждый независимо представляют собой 3-18-членный гетероциклил или 5-18-членный гетероциклил, каждый независимо замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , где R^f представляет собой $-OH$ или NR^mR^n , где R^m и R^n каждый независимо представляют собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^f представляет собой NR^mR^n , где R^m представляет собой H , а R^n представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, где C_3 - C_6 циклоалкил является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , где R^g представляет собой бензоил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C_1$ - C_6 алкенил- R^g , где R^g представляет собой $-OH$ или NR^mR^n , где R^m и R^n каждый независимо представляют собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или незамещенный или замещенный C_3 - C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^g представляет собой NR^mR^n , где R^m представляет собой H , а R^n представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, где C_3 - C_6 циклоалкил является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^m представляет собой незамещенный или замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, а R^n представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^m представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, а R^n представляет собой H .

В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где NR^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где NR^j представляет собой незамещенный или замещенный 4-12-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где NR^j представляет собой незамещенный 4-12-членный

гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где NR^j представляет собой 4-12-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где NR^j представляет собой незамещенный или замещенный 5-6-членный гетероцикл. В определенных вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где NR^j представляет собой незамещенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где NR^j представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где NR^j представляет собой гетероцикл, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^j представляет собой гетероцикл, где атомы азота и/или серы гетероцикла необязательно окисляются с образованием фрагментов $-\text{N-оксида}$, $-\text{S(O)-}$ или $-\text{SO}_2$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенил, причем каждый является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ алкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенил, замещенный одним или более оксо. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой незамещенный или замещенный 3-18-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой незамещенный или замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $=\text{O}$ и $-\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ алкила.

В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а

другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где NR^j представляет собой незамещенный или замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где NR^j представляет собой незамещенный или замещенный 6-14-членный арил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где NR^j представляет собой незамещенный фенил или нафтил. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где NR^j представляет собой фенил или нафтил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и оксо.

[illegible]

представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкенил}$ или $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкинил}$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{-арил}$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^k$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкенил}$ или $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкинил}$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{-арил}$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$.

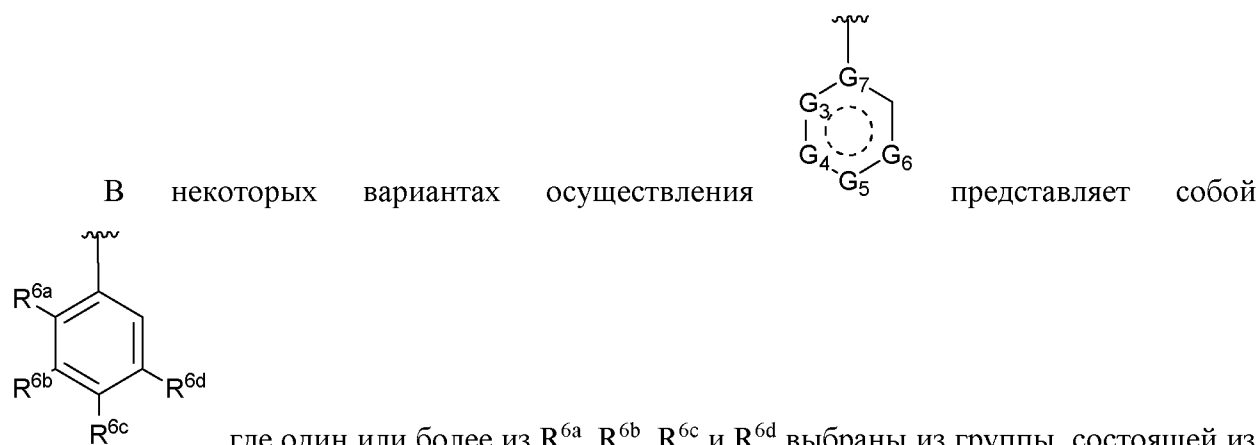
В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}-\text{R}^f$, где R^f выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$, незамещенного гетероарила, $-\text{NR}^m\text{R}^n$, бензоила или стирала, а R^m и R^n каждый независимо представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$ или незамещенный или замещенный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}-\text{R}^g$, где R^g выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$, незамещенного гетероарила, $-\text{NR}^m\text{R}^n$, бензоила или стирала, а R^m и R^n каждый независимо представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$ или незамещенный или замещенный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^m и R^n каждый независимо представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$, или $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкила}$, $-\text{OH}$ и галогена.

В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил. В других вариантах

В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, замещенный одним или более галогенами. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил. В некоторых вариантах

осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, замещенный одним или более галогенами. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, а R^3 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, $\text{C}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, N, $\text{N}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, S или O; G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, $\text{C}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, N, $\text{N}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, S или O; G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, $\text{C}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, N, $\text{N}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, S или O; G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, $\text{C}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, N, $\text{N}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, S, O или отсутствует; а G_7 представляет собой N, C или CH, где G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 каждый имеют нулевой заряд (например, азот в G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 не является катионным).



$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^{\text{Pr}^q}$, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арила, 3-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, $\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкил-5-6-членного гетероциклила, $-\text{OC}(\text{O})\text{-5-6-членного гетероциклила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{w}1}\text{R}^{\text{w}2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ и $-\text{NR}^{\text{z}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{z}2}$.



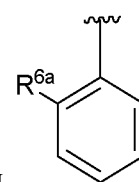
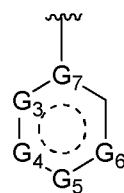
$S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вторбутил и третбутил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, вторбутокси и третбутокси. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой фтор, хлор или бром. В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и трихлорметил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой $-C(O)R^h$, где R^h представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил или $-NR^iR^s$. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$ или $-C(O)$ -циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой пирролидинил. В определенных вариантах осуществления R^{6c} представляет собой 4-пирролидин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой незамещенный 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил,

тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил.



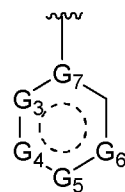
В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой R^{6b} , где R^{6b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -OH, -NR^pR^q, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероцикла, 5-10-членного гетероарила, - C_1 - C_6 алкил-5-6-членного гетероцикла, -OC(O)-5-6-членного гетероцикла, -C(O)R^h, -S(O)₂NR^{w1}R^{w2}, -S(O)₂R^y или -NR^{z1}S(O)₂R^{z2}. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вторбутил и третбутил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, вторбутокси и третбутокси. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой фтор, хлор или бром. В других вариантах осуществления R^{6b} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и трихлорметил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой -C(O)R^h, где R^h представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил или -NR^tR^s. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой -C(O)H, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃ или -C(O)-циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -OH, C_1 - C_6 алкил-OH, =O и =S. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или

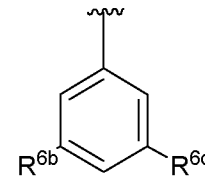
тиоморфолин. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой незамещенный 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил или тетразинил.

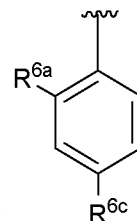
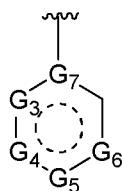


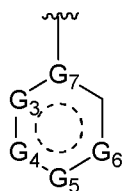
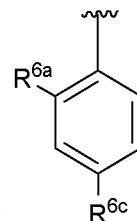
В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой R^{6a} , где R^{6a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероцикла, 5-10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5-6-членного гетероцикла, $-OC(O)$ -5-6-членного гетероцикла, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вторбутил и третбутил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, вторбутокси и третбутокси. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой фтор, хлор или бром. В других вариантах осуществления R^{6a} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и трихлорметил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)R^h$, где R^h представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил или $-NR^iR^s$. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$ или $-C(O)$ -циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6a}

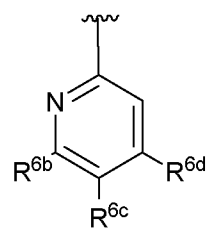
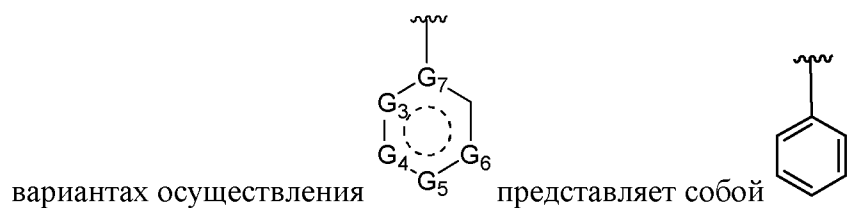
представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой незамещенный 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил или тетразинил.



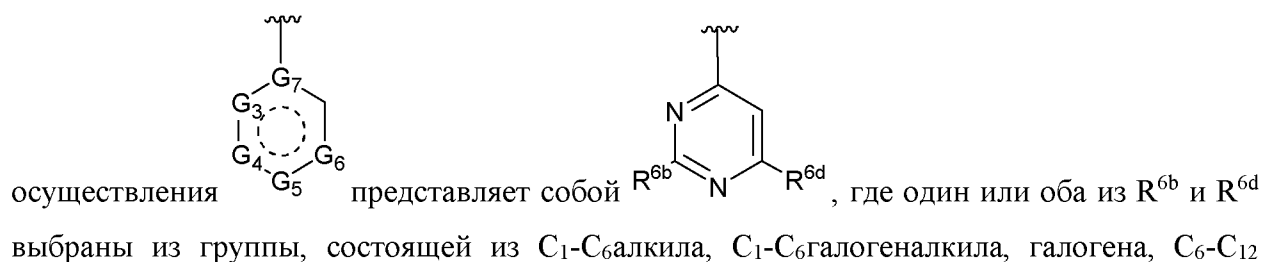
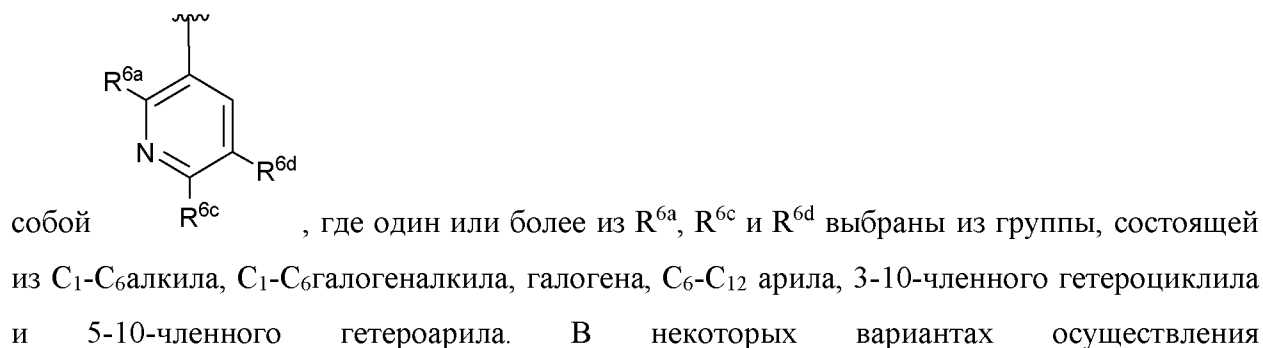
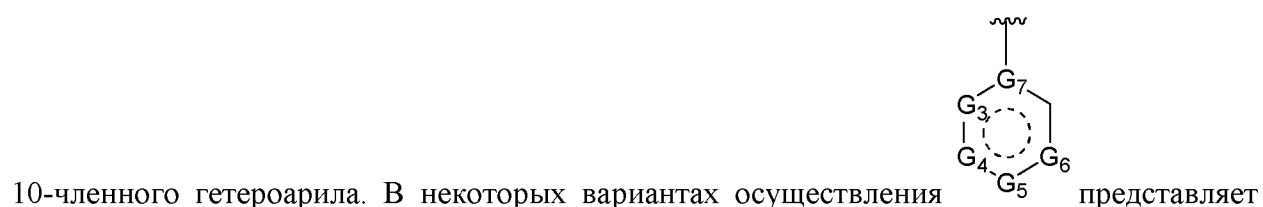
В некоторых вариантах осуществления  представляет собой R^{6b} и R^{6d} , где R^{6b} и R^{6d} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5-6-членного гетероциклила, $-OC(O)$ -5-6-членного гетероциклила, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$.



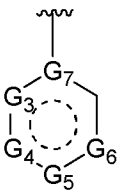
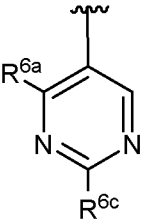
В некоторых вариантах осуществления  представляет собой , где R^{6a} и R^{6c} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5-6-членного гетероциклила, $-OC(O)$ -5-6-членного гетероциклила, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$. В некоторых

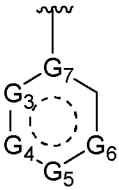
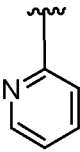
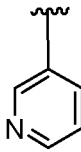
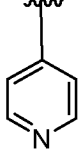
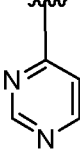
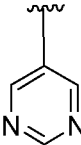


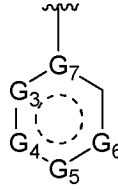
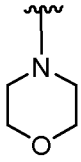
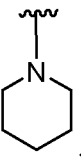
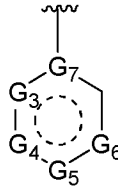
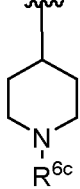
, где один или более из R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила и 5-



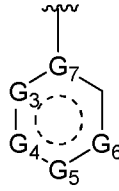
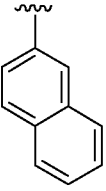
арила, 3-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах

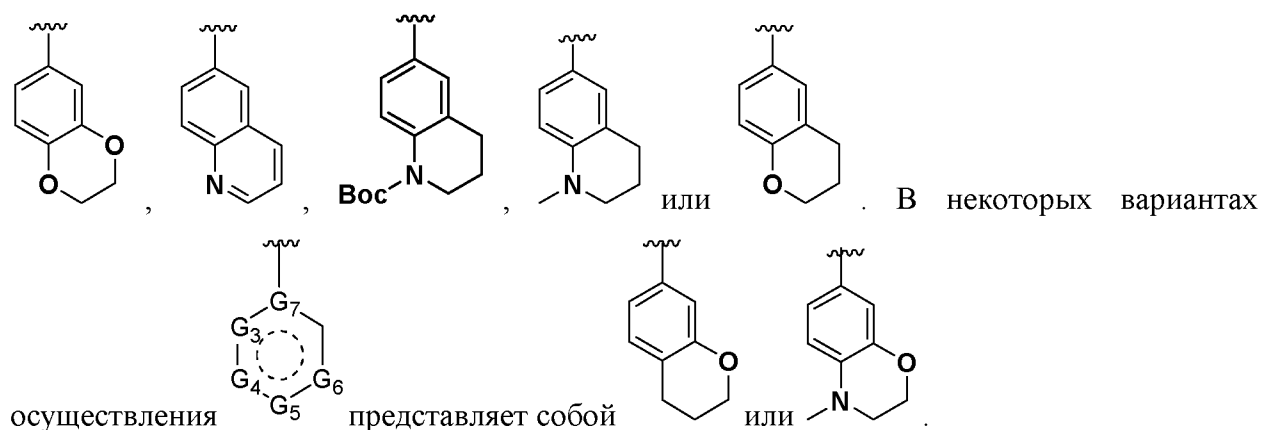
осуществления  представляет собой , где один или оба из R^{6a} и R^{6c} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах

осуществления  выбран из группы, состоящей из , , ,  и .

В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  или . В некоторых вариантах осуществления  представляет собой , где R^{6c}

выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -OH, - NR^pR^q , C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, - C_1 - C_6 алкил-5-6-членного гетероциклила, -OC(O)-5-6-членного гетероциклила, -C(O) R^h , -S(O) $_2NR^{w1}R^{w2}$, -S(O) $_2R^y$ и -NR z1 S(O) $_2R^{z2}$. В определенных вариантах осуществления R^{6c} представляет собой -C(O)OC(CH $_3$) $_3$.

В определенных вариантах осуществления  представляет собой ,

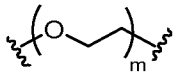
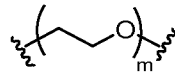


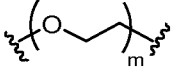
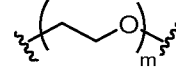
В любом из вышеуказанных вариантов осуществления один или более из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой C_6 - C_{12} арил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН и C_1 - C_6 алкил-ОН. Например, в некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой 3-10-членный гетероциклил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, C_1 - C_6 алкил-ОН, =О и =S. Например, в некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидронафтиридинил или гексагидробензоимидазолил, каждый независимо является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, C_1 - C_6 алкил-ОН, =О и =S.

В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила. В определенных вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из метила, этила, F, Cl, $-CF_3$, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиразолила и триазолила. В определенных вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила,

группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -ОН, C₁-C₆алкил-ОН, =О и =S; R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, C₃-C₈циклоалкила и -NR^pR^q; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил, -C(O)R^t, -C(O)OR^u, -C(O)NR^v; R^t, R^s, R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из H и C₁-C₆алкила; а R^t, R^u, R^v, R^{w2}, R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из H, C₁-C₆алкила, незамещенного или замещенного C₃-C₈циклоалкила и незамещенного или замещенного гетероцикла.

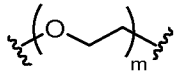
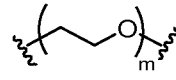
В некоторых вариантах осуществления G₃ представляет собой CH(X₁-R^{6a}) или C(X₁-R^{6a}), где X₁ отсутствует; R^{6a} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -ОН, -NR^pR^q, арил, гетероцикл, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₃ представляет собой CH(X₁-R^{6a}) или C(X₁-R^{6a}), где

X₁ представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6a} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -ОН, -NR^pR^q, арил, гетероцикл, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₃ представляет собой N или N(X₁-R^{6a}), где X₁ отсутствует; R^{6a} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -ОН, -NR^pR^q, арил, гетероцикл, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₃ представляет собой N или N(X₁-

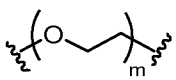
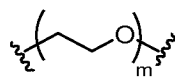
R^{6a}), где X₁ представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6a} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -ОН, -NR^pR^q, арил, гетероцикл, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой метил, этил, н-

пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил или третбутил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, вторбутокси или третбутокси. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой фтор, бром или йод. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой 5-14-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой 5-6-членный гетероцикл. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой 5-14-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой арил, гетероцикл или гетероарил, каждый из которых замещен C_1 - C_6 алкилом. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)C_1$ - C_6 алкил, $-C(O)C_1$ - C_6 алкокси или $-C(O)C_3$ - C_8 циклоалкил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, незамещенный C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой водород, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, фенил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-этилпиперазинил, пирролидинил, пиразолил, циклопропилметокси или циклопропанкарбонил. В некоторых

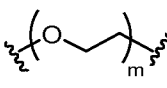
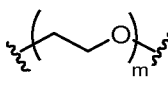
вариантах осуществления G_3 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_3 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, $\text{C}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$ или $\text{N}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, где X_2 отсутствует, представляет собой  или ; а R^{6b} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^p\text{R}^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил-гетероциклил, $-\text{OC}(\text{O})\text{-гетероциклил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{w1}\text{R}^{w2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ или $-\text{NR}^{z1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{z2}$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси из R^{6b} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6b} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{OH}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- OH ; а гетероциклил, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил-гетероциклил и $-\text{OC}(\text{O})\text{-гетероциклил}$ из R^{6b} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- OH , $=\text{O}$ и $=\text{S}$; R^h выбран из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и $-\text{NR}^t\text{R}^s$; R^p представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; R^q представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^t$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^u$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^v$; R^t , R^s , R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила; а R^t , R^u , R^v , R^{w2} , R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и незамещенного или замещенного гетероциклила.

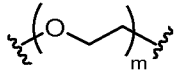
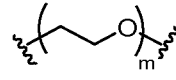
В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$ или $\text{C}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, где X_2 отсутствует; R^{6b} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^p\text{R}^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси являются незамещенными или замещенными $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; R^q представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$ или $\text{C}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, где

X_2 представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6b} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^p\text{R}^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси являются незамещенными или замещенными $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; R^q представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет

собой N или $N(X_2-R^{6b})$, где X_2 отсутствует; R^{6b} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -OH, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет собой N или $N(X_2-$

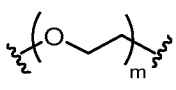
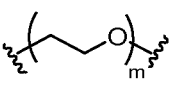
$R^{6b})$, где X_2 представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6b} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -OH, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил или третбутил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, вторбутокси или третбутокси. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой фтор, бром или йод. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой 5-14-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой 5-6-членный гетероциклил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой 5-14-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой пирролил, пиразолил,

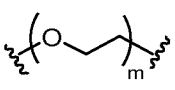
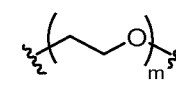
имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил или тетразинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой арил, гетероцикл или гетероарил, каждый из которых замещен C_1 - C_6 алкилом. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)C_1$ - C_6 алкил, $-C(O)C_1$ - C_6 алкокси или $-C(O)C_3$ - C_8 циклоалкил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, незамещенный C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой водород, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, фенил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-этилпиперазинил, пирролидинил, пиразолил, циклопропилметокси или циклопропанкарбонил. В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_4 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, $C(X_3-R^{6c})$ или $N(X_3-R^{6c})$, где X_3 отсутствует, представляет собой  или ; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероцикл, $-OC(O)$ -гетероцикл, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6c} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6c} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$; а гетероцикл, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероцикл и $-OC(O)$ -гетероцикл из R^{6c} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$; R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила и $-NR^tR^s$; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил, $-C(O)R^t$, $-C(O)OR^u$, $-C(O)NR^v$; R^t , R^s , R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из H и C_1 - C_6 алкила; а R^t , R^u , R^v , R^{w2} , R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила и незамещенного или замещенного гетероцикла.

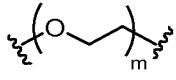
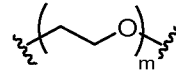
В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или

$C(X_3-R^{6c})$, где X_3 отсутствует; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$, где

X_3 представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой N или $N(X_3-R^{6c})$, где X_3 отсутствует; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой N или $N(X_3-$

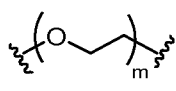
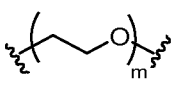
$R^{6c})$, где X_3 представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, изобутил, вторбутил или третбутил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой метокси, этокси, n -пропокси, изопропокси, n -бутокси, изобутокси, вторбутокси или третбутокси. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой фтор, бром или йод. В

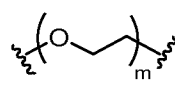
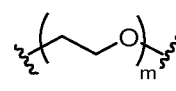
некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой 5-14-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой 5-6-членный гетероцикл. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой 5-14-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил или тетразинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой арил, гетероцикл или гетероарил, каждый из которых замещен C_1 - C_6 алкилом. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)C_1$ - C_6 алкил, $-C(O)C_1$ - C_6 алкокси или $-C(O)C_3$ - C_8 циклоалкил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, незамещенный C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой водород, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, фенил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-этилпиперазинил, пирролидинил, пиразолил, циклопропилметокси или циклопропанкарбонил. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_5 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$, $C(X_4-R^{6d})$ или $N(X_4-R^{6d})$, где X_4 отсутствует, представляет собой  или ; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероцикл, $-OC(O)$ -гетероцикл, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами,

выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН и C_1 - C_6 алкил-ОН; а гетероцикл, - C_1 - C_6 алкил-гетероцикл и -OC(O)-гетероцикл из R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН, C_1 - C_6 алкил-ОН, =O и =S; R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила и -NR^PR^q; R^P представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил, -C(O)R^t, -C(O)OR^u, -C(O)NR^v; R^r, R^s, R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из H и C_1 - C_6 алкила; а R^t, R^u, R^v, R^{w2}, R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила и незамещенного или замещенного гетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления G₆ представляет собой CH(X₄-R^{6d}) или C(X₄-R^{6d}), где X₄ отсутствует; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -ОН, -NR^PR^q, арил, гетероцикл, гетероарил или -C(O)R^h, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^P представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₆ представляет собой CH(X₄-R^{6d}) или C(X₄-R^{6d}),

где X₄ представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -ОН, -NR^PR^q, арил, гетероцикл, гетероарил или -C(O)R^h, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^P представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₆ представляет собой N или N(X₄-R^{6d}), где X₄ отсутствует; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -ОН, -NR^PR^q, арил, гетероцикл, гетероарил или -C(O)R^h, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^P представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₆ представляет собой N или

N(X₄-R^{6d}), где X₄ представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -ОН, -NR^PR^q, арил,

гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил или третбутил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, вторбутокси или третбутокси. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой фтор, бром или йод. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой 5-14-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой 5-6-членный гетероциклил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой 5-14-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой арил, гетероциклил или гетероарил, каждый из которых замещен C_1 - C_6 алкилом. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)C_1$ - C_6 алкил, $-C(O)C_1$ - C_6 алкокси или $-C(O)C_3$ - C_8 циклоалкил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил,

гетероарил, незамещенный C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой водород, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, фенил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-этилпиперазинил, пирролидинил, пиразолил, циклопропилметокси или циклопропанкарбонил. В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_6 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления G_6 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$, кольцо  является насыщенным, а R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного гетероциклического кольца; где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $C(X_3-R^{6c})$, G_6 представляет собой $C(X_4-R^{6d})$,  является частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, а R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклическое и 6-членное гетероарильное кольца каждое независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $C(X_3-R^{6c})$, G_6 представляет собой $C(X_4-R^{6d})$,  является полностью ненасыщенным, а R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклическое и 6-членное гетероарильное кольца каждое независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования фенильного кольца. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное гетероциклическое или 6-членное гетероарильное кольцо каждое независимо содержит один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O. В некоторых вариантах осуществления R^{6c}

и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования незамещенного 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклическое или 6-членное гетероарильное кольцо каждое независимо замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1-C_6$ алкила, $-OC_1-C_6$ алкила и C_3 - C_8 циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления G_7 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления G_7 представляет собой C. В других вариантах осуществления G_7 представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклил, $-OC(O)$ -гетероциклил, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$; а арил, гетероциклил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклил и $-OC(O)$ -гетероциклил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$; где каждый арил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} является 6-12-членным, каждый гетероциклил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} является 3-18-членным, а каждый гетероарил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} является 5-18-членным.

В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, арила, гетероциклила, гетероарила и $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; а остальные из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, 6-12-членного арила, 3-12-членного

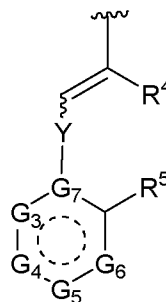
гетероциклила, 5-12-членного гетероарила и $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; а остальные из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой Н. В некоторых вариантах осуществления два из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, арила, гетероциклила, гетероарила и $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; а остальные из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой Н. В некоторых вариантах осуществления два из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, 6-12-членного арила, 3-12-членного гетероциклила, 5-12-членного гетероарила и $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; а остальные из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой Н.

В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, арила, гетероциклила, гетероарила и $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; а остальные из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой Н. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклила, $-OC(O)$ -гетероциклила, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ и $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$; где R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из Н и C_1 - C_6 алкила, а R^{w2} , R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из Н, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила и незамещенного или замещенного 3-12-членного гетероциклила.

В некоторых вариантах осуществления два из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, арила, гетероциклила, гетероарила и $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; а остальные из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой Н.

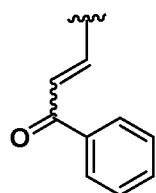
В некоторых вариантах осуществления один, два или три из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляют собой 5-10-членный гетероциклический, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$, $=S$. В некоторых вариантах осуществления один, два или три из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляют собой моноциклический гетероциклический, бициклический гетероциклический или

спироциклический гетероцикл, причем каждый является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, -OH, C₁-C₆алкил-OH, =O, =S. В некоторых вариантах осуществления один, два или три из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} представляют собой 5-10-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, -OH, C₁-C₆алкил-OH, =O, =S.

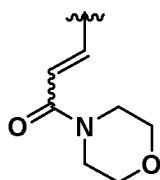


В некоторых вариантах осуществления

представляет собой

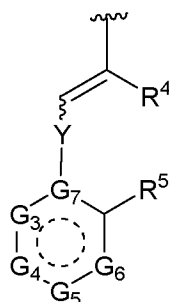


или

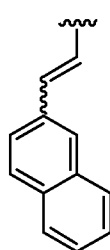


В определенных вариантах осуществления

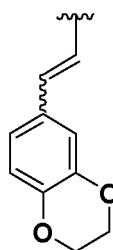
осуществления



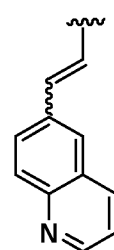
представляет собой



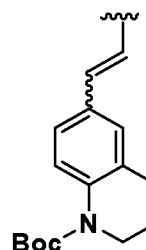
,



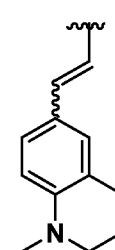
,



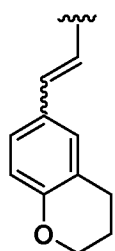
,



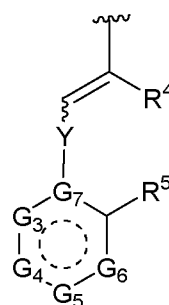
,



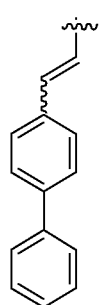
или



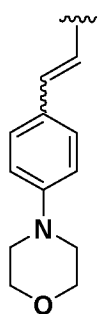
В некоторых вариантах осуществления



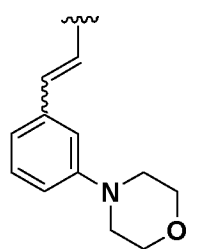
представляет собой



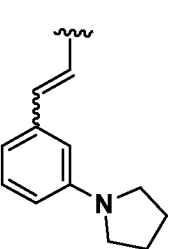
,



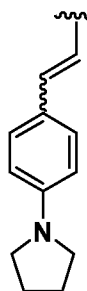
,



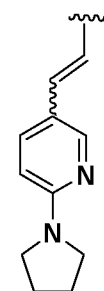
,



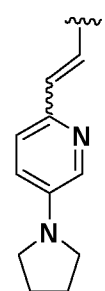
,



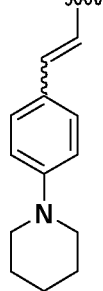
,



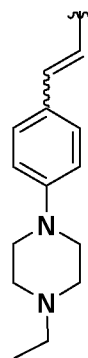
,



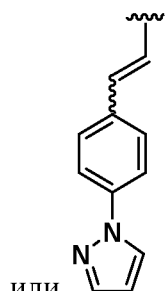
,



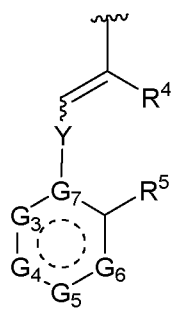
,



,

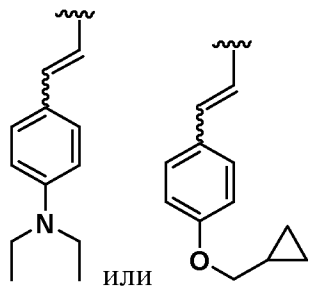
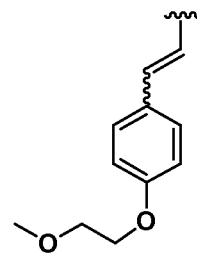


или

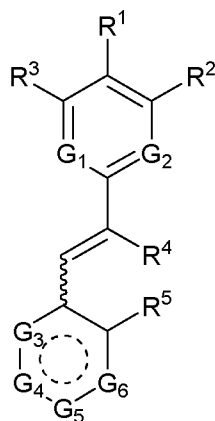


В некоторых вариантах осуществления

представляет собой



В одном аспекте предложены соединения Формулы (I):

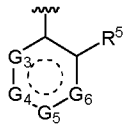


(I),

или их таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

 указывает, что кольцо является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным;

 указывает, что  присоединен к E- или Z-конфигурации;

G₁ и G₂ каждый независимо представляют собой CH или N;

один из R¹ и R² представляет собой –OH, а другой выбран из группы, состоящей из –C(O)R^a, –S(O)R^b, –S(O)₂R^c, –NHC(O)R^d, –NHS(O)₂R^e, –C₁–C₆алкил–R^f, –C₂–C₆алкенил–R^g, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

R^a, R^b, R^c и R^e каждый независимо представляют собой H, C₁–C₆алкил, C₂–

С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R^d представляет собой H, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил;

R^f и R^g каждый независимо представляют собой незамещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R³ представляет собой H, С₁-С₆алкил, С₁-С₆алкокси или галоген; и

R⁴ и R⁵ каждый представляют собой H,

или

R⁴ и R⁵ объединяются для образования -S-;

G₃ представляет собой CH(X₁-R^{6a}), C(X₁-R^{6a}), N, N(X₁-R^{6a}), S или O;

G₄ представляет собой CH(X₂-R^{6b}), C(X₂-R^{6b}), N, N(X₂-R^{6b}), S или O;

G₅ представляет собой CH(X₃-R^{6c}), C(X₃-R^{6c}), N, N(X₃-R^{6c}), S или O;

G₆ представляет собой CH(X₄-R^{6d}), C(X₄-R^{6d}), N, N(X₄-R^{6d}), S, O или отсутствует;

где когда G₅ представляет собой N, или

(i) по меньшей мере один из G₃, G₄ и G₆ не является CH; или

(ii) R⁴ и R⁵ объединяются для образования -S-;

X₁, X₂, X₃ и X₄ каждый независимо отсутствуют, представляют собой



m равно 1-6;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆алкокси, галоген или -C(O)R^h, где С₁-С₆алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном;

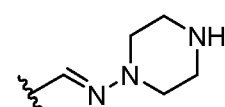
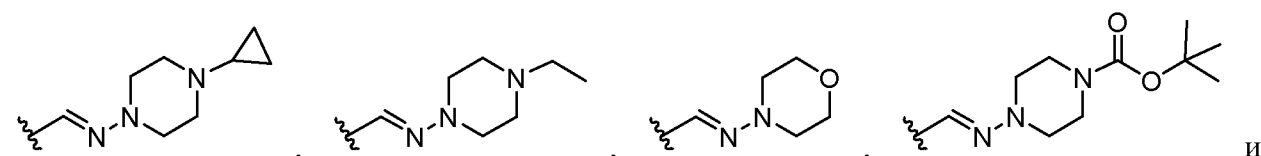
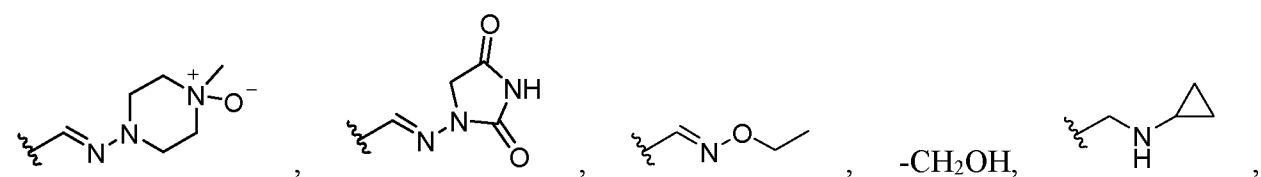
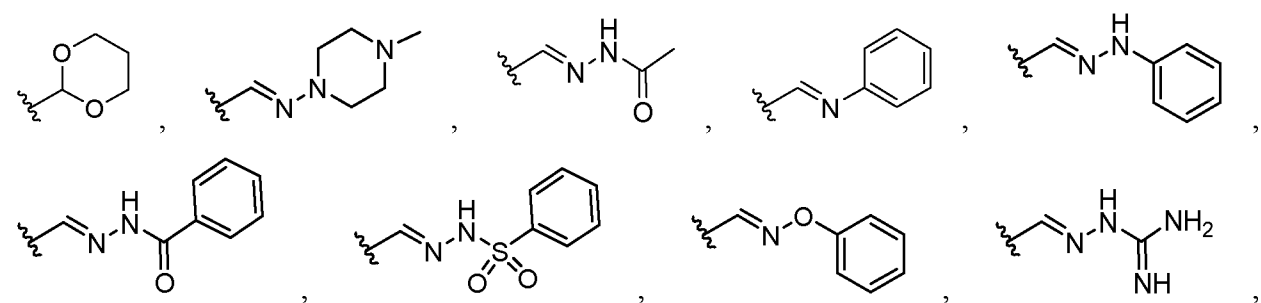
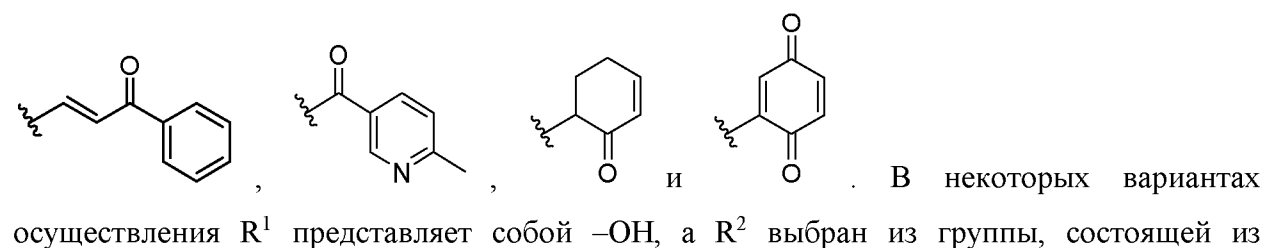
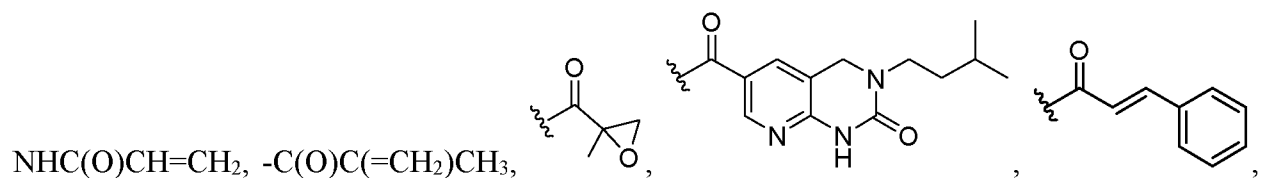
R^h выбран из группы, состоящей из H, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси и С₃-С₈циклоалкила;

где соединение не является соединением из таблицы 1X.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I) G₁ и G₂ каждый представляют собой CH. В некоторых вариантах осуществления G₁ представляет собой CH, а G₂ представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления G₁ представляет собой N, а G₂ представляет собой CH. В других вариантах осуществления G₁ и G₂ каждый представляют собой N.

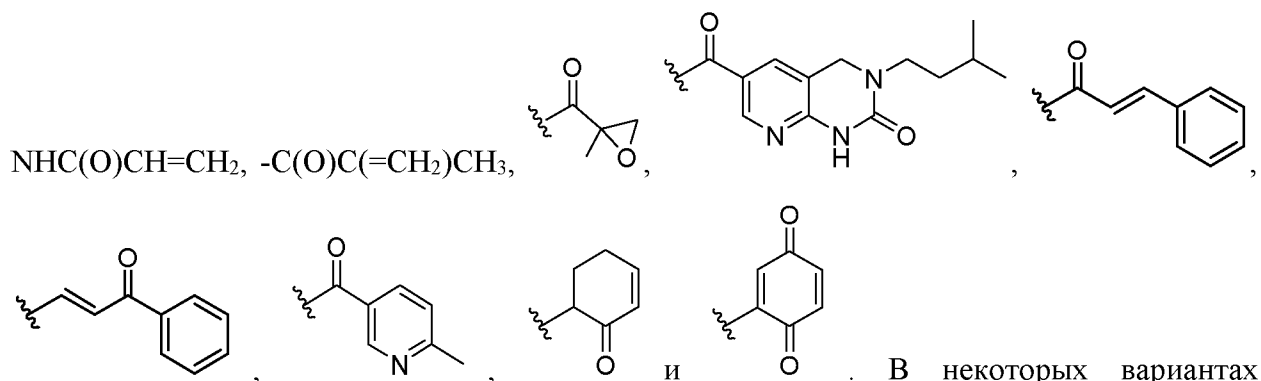
В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -OH, а R² выбран из группы, состоящей из -C(O)R^a, -S(O)R^b, -S(O)₂R^c, -NHC(O)R^d, -NHS(O)₂R^e, -С₁-С₆алкил-R^f,

$-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_2-C_6$ алкенил- R^g и незамещенного или замещенного циклоалкенила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 выбран из группы, состоящей из $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2F$, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-NHS(O)_2CH=CH_2$, $-$

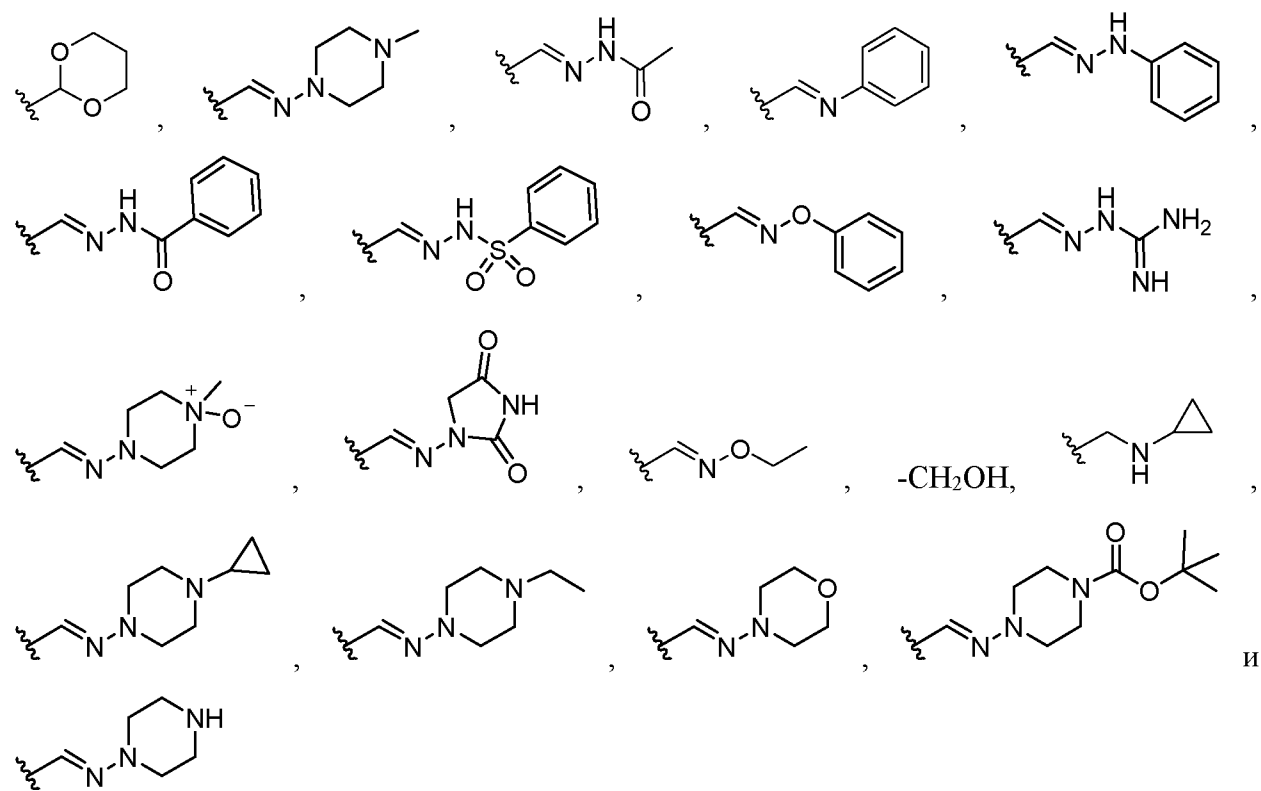


В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OH$, а R^1 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1-C_6$ алкил- R^f , $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила. В

некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$ и незамещенного или замещенного циклоалкенила. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_3$,

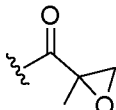


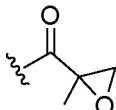
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а R^1 выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, где R^a представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, где R^a представляет собой замещенный гетероциклил или

замещенный гетероарил. Следует понимать, что в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, заместитель замещенной циклической группы (например, замещенной гетероциклической или замещенной гетероарильной группы) может быть присоединен к тому же атому циклической группы, который соединен с

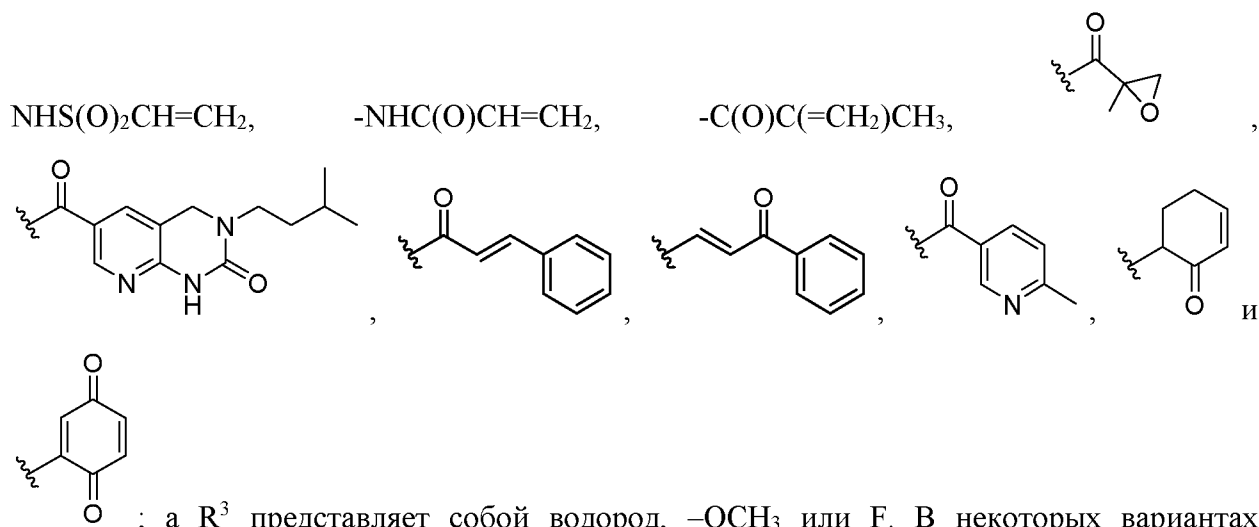


остатком соединения. Например,  представляет собой конкретный вариант осуществления $-C(O)R^a$, когда R^a представляет собой эпоксильную группу, замещенную метилом. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-S(O)R^b$, где R^b представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-S(O)_2R^c$, где R^c представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-NHC(O)R^d$, где R^d представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-NHS(O)_2R^e$, где R^e представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , где R^f представляет собой незамещенный гетероарил, бензоил или стирил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , где R^g представляет собой незамещенный гетероарил, бензоил или стирил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой незамещенный или замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой незамещенный или замещенный циклоалкенил. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$, а R^2

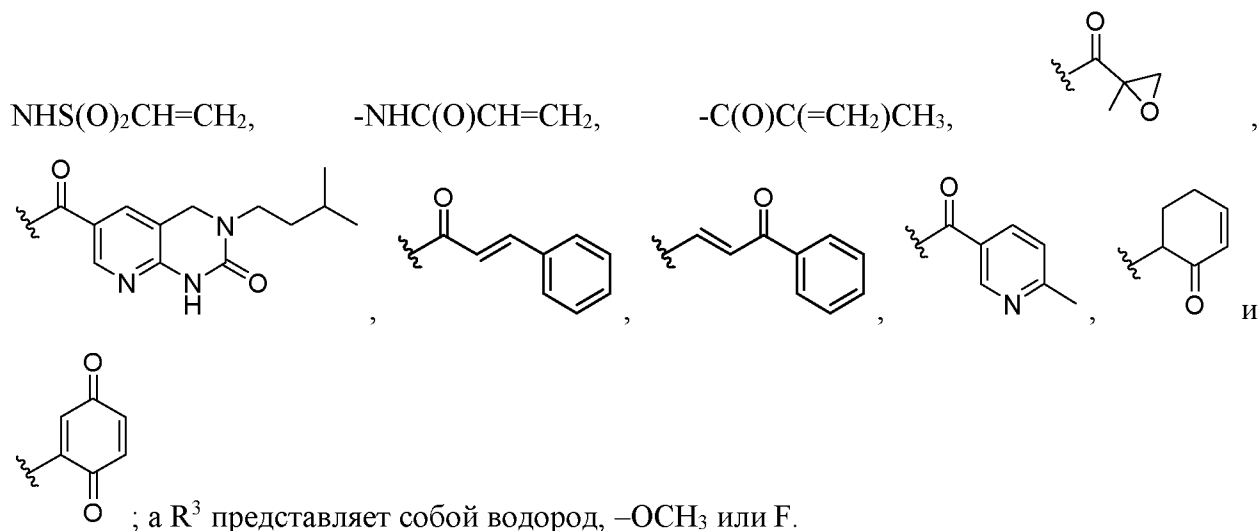
представляет собой $C(O)R^a$. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $C(O)R^a$, а R^2 представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 представляет собой $-CHO$. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CHO$, а R^2 представляет собой $-OH$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил или третбутил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил, изопропил или третбутил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, буюкси или третбутокси. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой F. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; а R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкокси или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g и незамещенного или замещенного циклоалкенила; а R^3 представляет собой водород, $-OCH_3$ или F. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2F$, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-$



осуществления R^2 представляет собой $-OH$; R^1 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g ,

незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; а R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкокси или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OH$; R^1 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g и незамещенного или замещенного циклоалкенила; а R^3 представляет собой водород, $-OCH_3$ или F. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OH$, а R^1 выбран из группы, состоящей из $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2F$, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-$

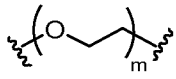
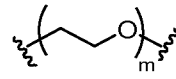


В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$, R^2 представляет собой $-CHO$, а R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CHO$, R^2 представляет собой $-OH$, а R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$, R^2 представляет собой $-CHO$, а R^3 представляет собой $-OCH_3$. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CHO$, R^2 представляет собой $-OH$, а R^3 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OH$, R^2 представляет собой $-CHO$, а R^3 представляет собой F. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CHO$, R^2 представляет собой $-OH$, а R^3 представляет собой F.

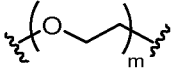
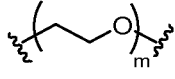
В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 каждый представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$, так что R^4 взят вместе с R^5 и атомами, к которым они присоединены, для образования тиофенового кольца.

В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$ или $C(X_1-R^{6a})$, где X_1 отсутствует; R^{6a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным

циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет

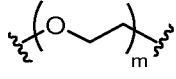
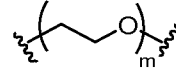
собой $CH(X_1-R^{6a})$ или $C(X_1-R^{6a})$, где X_1 представляет собой  или  ;

m равно 1-6; R^{6a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой N или $N(X_1-R^{6a})$, где X_1 отсутствует; R^{6a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет

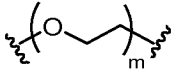
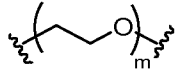
собой N или $N(X_1-R^{6a})$, где X_1 представляет собой  или  ; m равно

1-6; R^{6a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_3 представляет собой O.

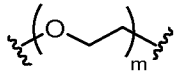
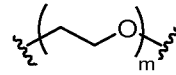
В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет собой $CH(X_2-R^{6b})$ или $C(X_2-R^{6b})$, где X_2 отсутствует; R^{6b} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет

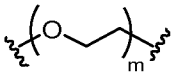
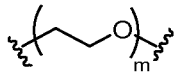
собой $CH(X_2-R^{6b})$ или $C(X_2-R^{6b})$, где X_2 представляет собой  или  ;

m равно 1-6; R^{6b} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет собой N или $N(X_2-R^{6b})$, где X_2 отсутствует; R^{6b} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет

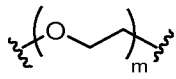
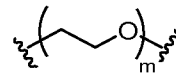
собой N или $N(X_2-R^{6b})$, где X_2 представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6b} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_4 представляет собой O.

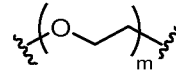
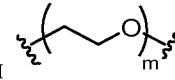
В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$, где X_3 отсутствует; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет

собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$, где X_3 представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой N или $N(X_3-R^{6c})$, где X_3 отсутствует; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет

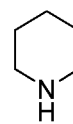
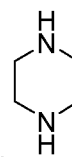
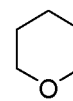
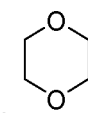
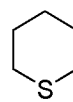
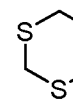
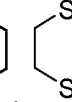
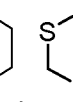
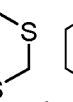
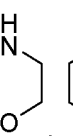
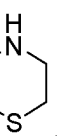
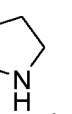
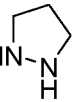
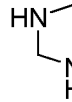
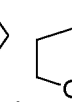
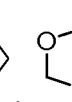
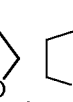
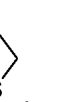
собой N или $N(X_3-R^{6c})$, где X_3 представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_5 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, где X_4 отсутствует; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет

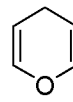
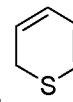
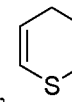
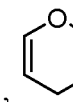
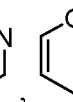
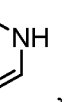
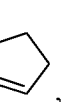
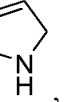
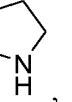
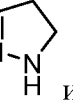
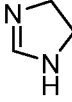
собой $\text{CH}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$ или $\text{C}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, где X_4 представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6d} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет собой N или $\text{N}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, где X_4 отсутствует; R^{6d} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет

собой N или $\text{N}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, где X_4 представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6d} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет собой S . В других вариантах осуществления G_6 представляет собой O . В некоторых вариантах осуществления G_6 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления кольцо, несущее , является насыщенным, так что кольцо полностью состоит из одинарных связей. Примеры

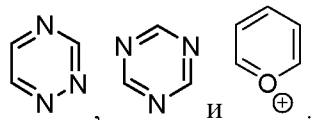
насыщенных колец включают в себя помимо прочего , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  и . В некоторых вариантах осуществления кольцо, несущее , является

частично ненасыщенным, так что кольцо является неароматическим и содержит по меньшей мере одну двойную связь, например, одну или две двойных связи. Примеры

частично ненасыщенных колец включают в себя помимо прочего , , , , , , , , , , , , , ,  и . В других вариантах

осуществления кольцо, несущее , является полностью ненасыщенным и содержит две или три двойных связи. В определенных вариантах осуществления кольцо, несущее , является полностью ненасыщенным. В определенных вариантах осуществления кольцо, несущее , является полностью ненасыщенным и ароматическим. Примеры полностью

ненасыщенных колец включают в себя помимо прочего , , , , ,



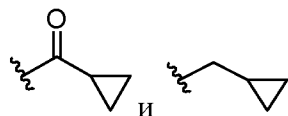
В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$ или $\text{C}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$ или $\text{C}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$ или $\text{C}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$ или $\text{C}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, а кольцо, несущее , является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой $\text{C}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, G_4 представляет собой $\text{C}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, G_5 представляет собой $\text{C}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, G_6 представляет собой $\text{C}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, а кольцо, несущее , является полностью ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, а кольцо, несущее , является насыщенным. В других вариантах осуществления G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$ или $\text{C}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$ или $\text{C}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$ или $\text{C}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, а G_6 отсутствует.

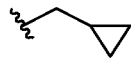
В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$ или $\text{C}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, G_4 представляет собой N или $\text{N}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$ или $\text{C}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$ или $\text{C}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, а кольцо, несущее , является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой $\text{C}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, G_4 представляет собой N, G_5 представляет собой $\text{C}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, G_6 представляет собой $\text{C}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, а кольцо, несущее , является полностью ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, G_4 представляет собой $\text{N}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$, G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, а кольцо, несущее , является насыщенным. В других вариантах осуществления G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$ или $\text{C}(\text{X}_1\text{-R}^{6a})$, G_4 представляет собой N

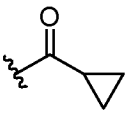
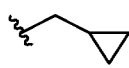
является насыщенным. В других вариантах осуществления G_3 представляет собой N или $N(X_1-R^{6a})$, G_4 представляет собой $CH(X_2-R^{6b})$ или $C(X_2-R^{6b})$, G_5 представляет собой N или $N(X_1-R^{6c})$, а G_6 отсутствует.

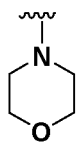
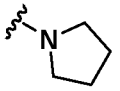
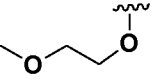
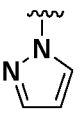
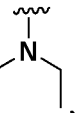
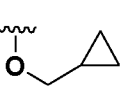
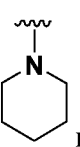
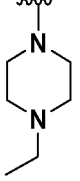
В определенных вариантах осуществления R^4 и R^5 объединяются для образования –S–, G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, G_4 представляет собой $N(X_2-R^{6b})$, G_5 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, G_6 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, а кольцо, несущее , является насыщенным кольцом. В определенных вариантах осуществления R^4 и R^5 объединяются для образования –S–, G_3 , G_5 и G_6 каждый представляют собой CH_2 , G_4 представляет собой $N(X_2-R^{6b})$, а кольцо, несущее , является насыщенным кольцом.

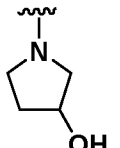
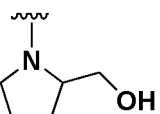
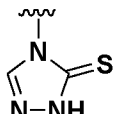
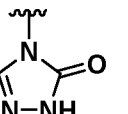
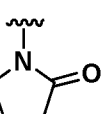
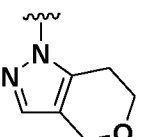
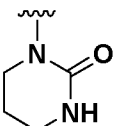
В некоторых из любых вышеуказанных вариантов осуществления R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или – $C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или галоген; В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,

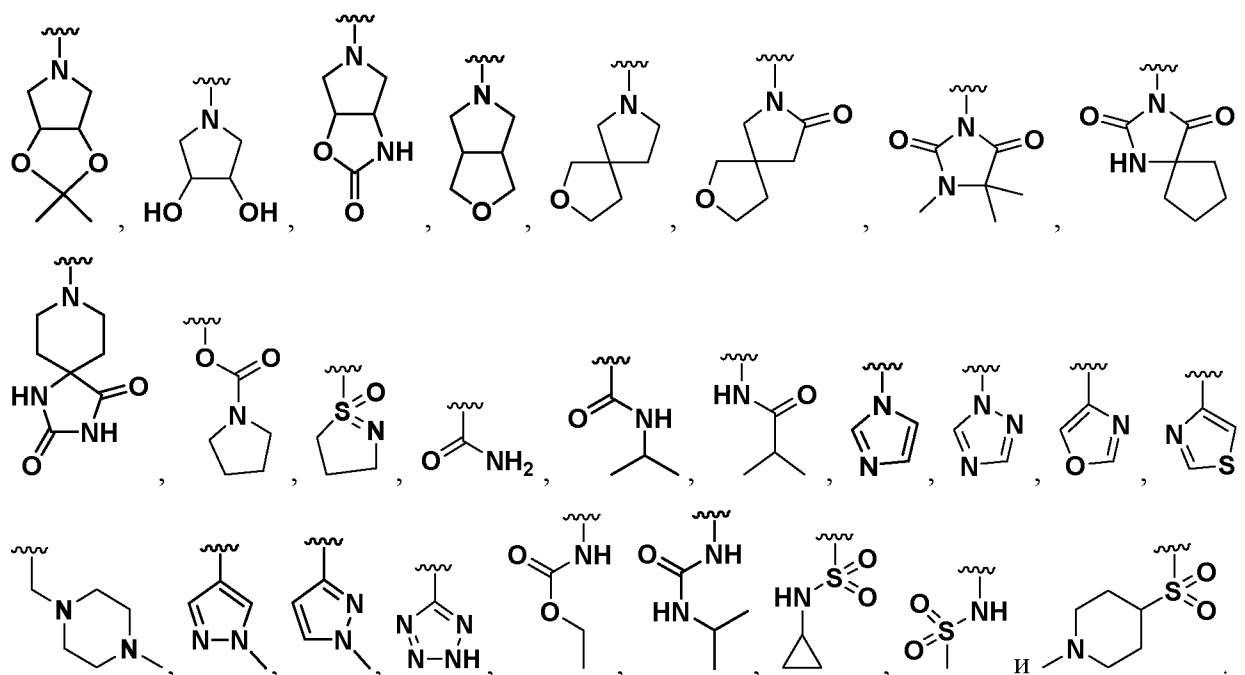


и  . В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, Cl, F, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, –

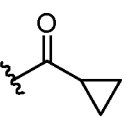
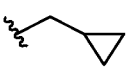
$CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,  и  . В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H,

, , , , , ,  и  . В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо выбраны из группы,

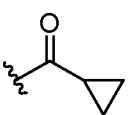
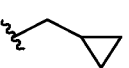
состоящей из H, , , , , , ,  ,

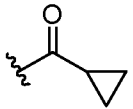
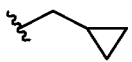
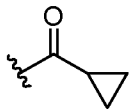
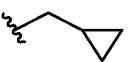


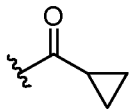
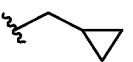
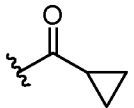
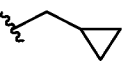
В некоторых из любых вышеуказанных вариантов осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном, а остальные три из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из Cl, F, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-$

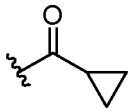
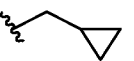
$C(O)CH_3$,  и , а остальные три из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой водород.

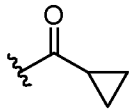
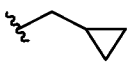
В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6c} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6c} выбран из группы, состоящей из Cl, F, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-$

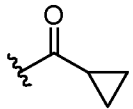
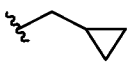
$CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,  и . В некоторых вариантах осуществления R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6a} выбран из группы, состоящей из Cl, F, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-$

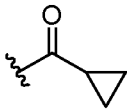
C(O)CH_3 ,  и . В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-\text{C(O)R}^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6b} выбран из группы, состоящей из Cl, F, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C(O)CH}_3$,  и .

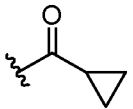
OCH_3 , $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C(O)CH}_3$,  и . В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} каждый представляют собой H, а R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-\text{C(O)R}^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} каждый представляют собой H, а R^{6d} выбран из группы, состоящей из Cl, F, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C(O)CH}_3$,  и .

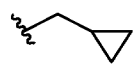
$\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C(O)CH}_3$,  и .

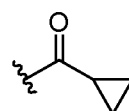
В некоторых из любых вышеуказанных вариантов осуществления два из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-\text{C(O)R}^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном, а остальные два из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления два из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из Cl, F, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C(O)CH}_3$,  и .

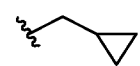
C(O)CH_3 ,  и , а остальные два из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой водород.

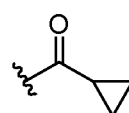
В некоторых вариантах осуществления R^{6a} и R^{6b} каждый представляют собой H, а R^{6c} и R^{6d} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-\text{C(O)R}^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} и R^{6b} каждый представляют собой H, а R^{6c} и R^{6d} независимо выбраны из группы, состоящей из Cl, F, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C(O)CH}_3$,  и

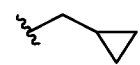
CH_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C(O)CH}_3$,  и

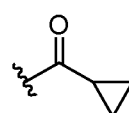
 . В некоторых вариантах осуществления R^{6a} и R^{6c} каждый представляют собой H, а R^{6b} и R^{6d} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} и R^{6c} каждый представляют собой H, а R^{6b} и R^{6d} независимо выбраны из группы, состоящей из Cl, F, –

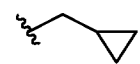
CH_3 , $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,  и

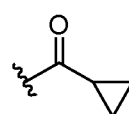
 . В некоторых вариантах осуществления R^{6a} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из группы, состоящей из Cl, F, –

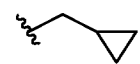
CH_3 , $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,  и

 . В некоторых вариантах осуществления R^{6b} и R^{6c} каждый представляют собой H, а R^{6a} и R^{6d} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} и R^{6c} каждый представляют собой H, а R^{6a} и R^{6d} независимо выбраны из группы, состоящей из Cl, F, –

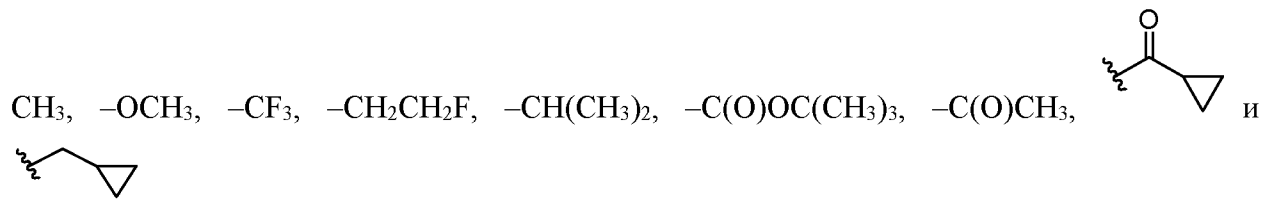
CH_3 , $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,  и

 . В некоторых вариантах осуществления R^{6b} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6a} и R^{6c} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6a} и R^{6c} независимо выбраны из группы, состоящей из Cl, F, –

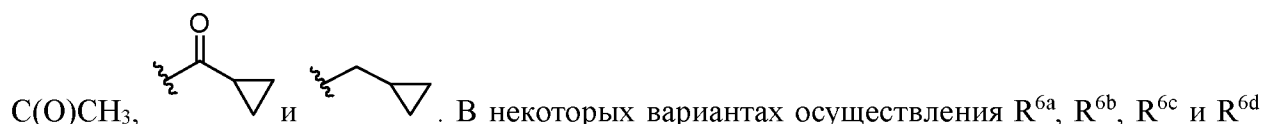
CH_3 , $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,  и

 . В некоторых вариантах осуществления R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой

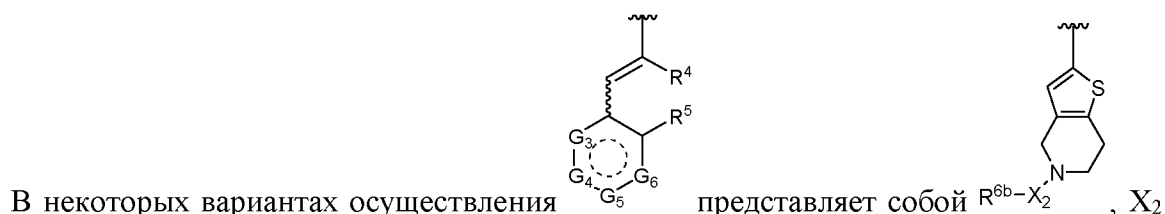
H, а R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой H, а R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из Cl, F, -

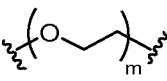
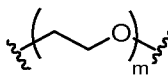


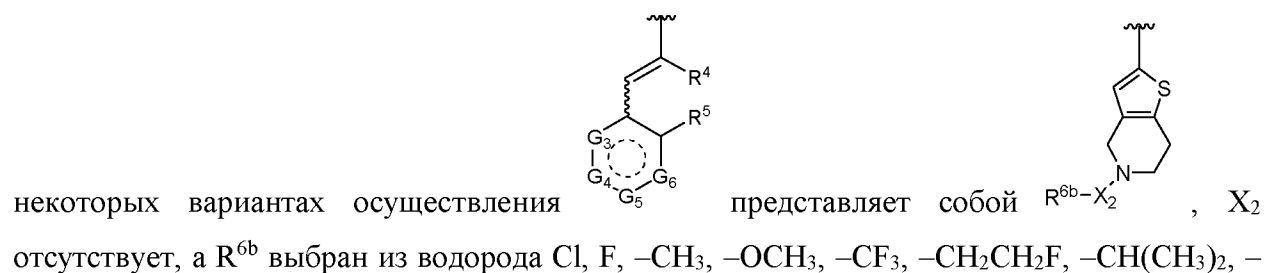
В некоторых из любых вышеуказанных вариантов осуществления три из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления три из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из Cl, F, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, -

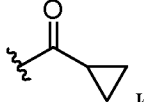
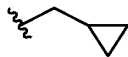


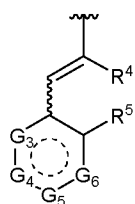
каждый выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый представляют собой водород.



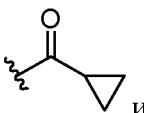
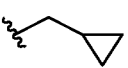
отсутствует, представляет собой  или ; m равно 1-6; R^{6b} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В

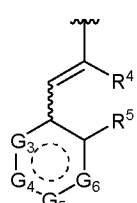


$C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,  и  . В некоторых вариантах осуществления

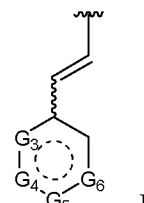


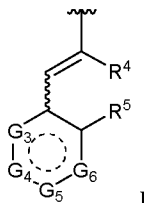
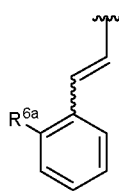
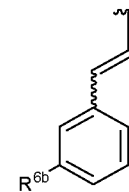
представляет собой $R^{6b}-X_2$, X_2 отсутствует, а R^{6b} выбран из водорода, $-CH_3$, $-$

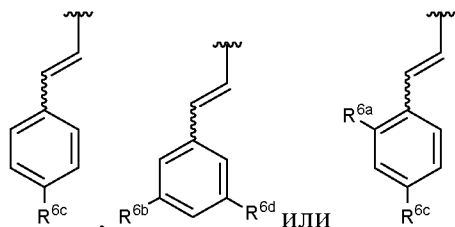
CH_2CH_2F , $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,  и  .



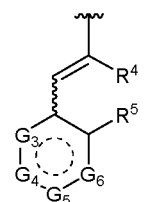
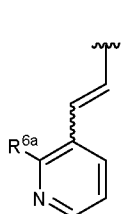
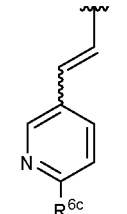
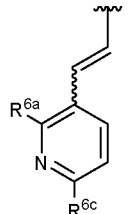
В некоторых вариантах осуществления

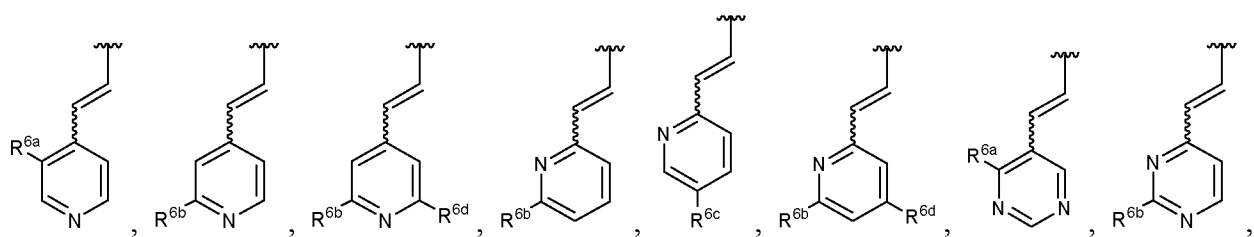
представляет собой  . В

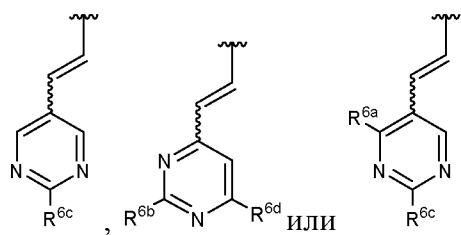
некоторых вариантах осуществления  представляет собой  ,  ,



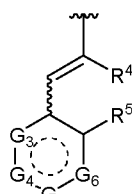
группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых

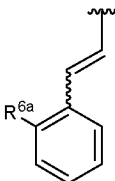
вариантах осуществления  представляет собой  ,  ,  ,

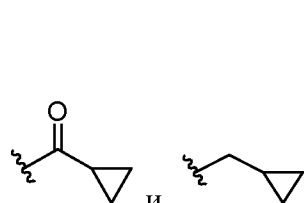


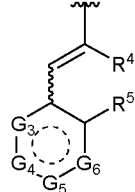


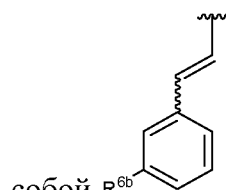
, R^{6b} , R^{6d} или R^{6c} , где R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном. В некоторых



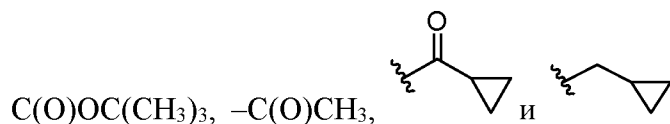
вариантах осуществления представляет собой , где R^{6a} выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,



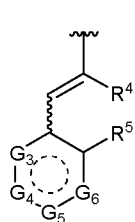
и  . В некоторых вариантах осуществления представляет

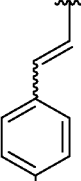


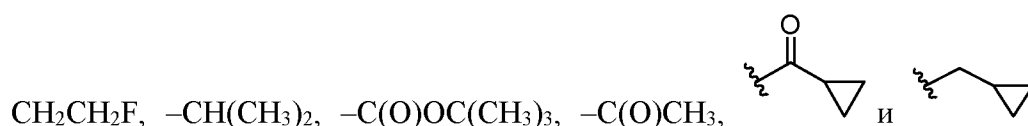
собой R^{6b} , где R^{6a} выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,

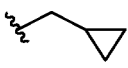


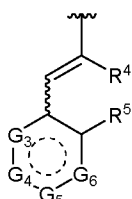
и  . В некоторых вариантах осуществления

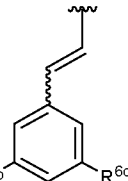


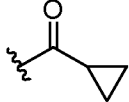
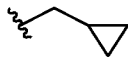
представляет собой , где R^{6c} выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_2F$,

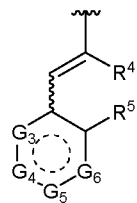
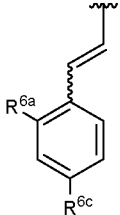


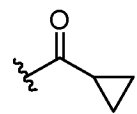
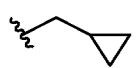
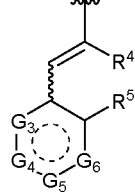
$-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$, и  . В некоторых

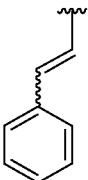
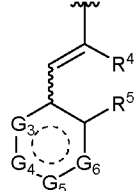
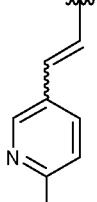


вариантах осуществления представляет собой , где R^{6b} и R^{6d} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,

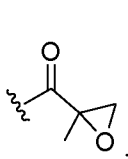
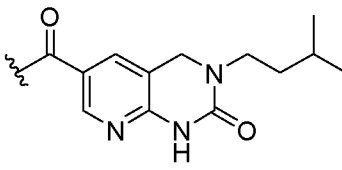
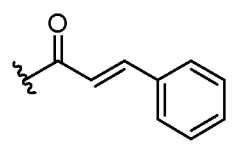
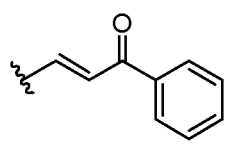
$C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,  и  . В некоторых вариантах осуществления

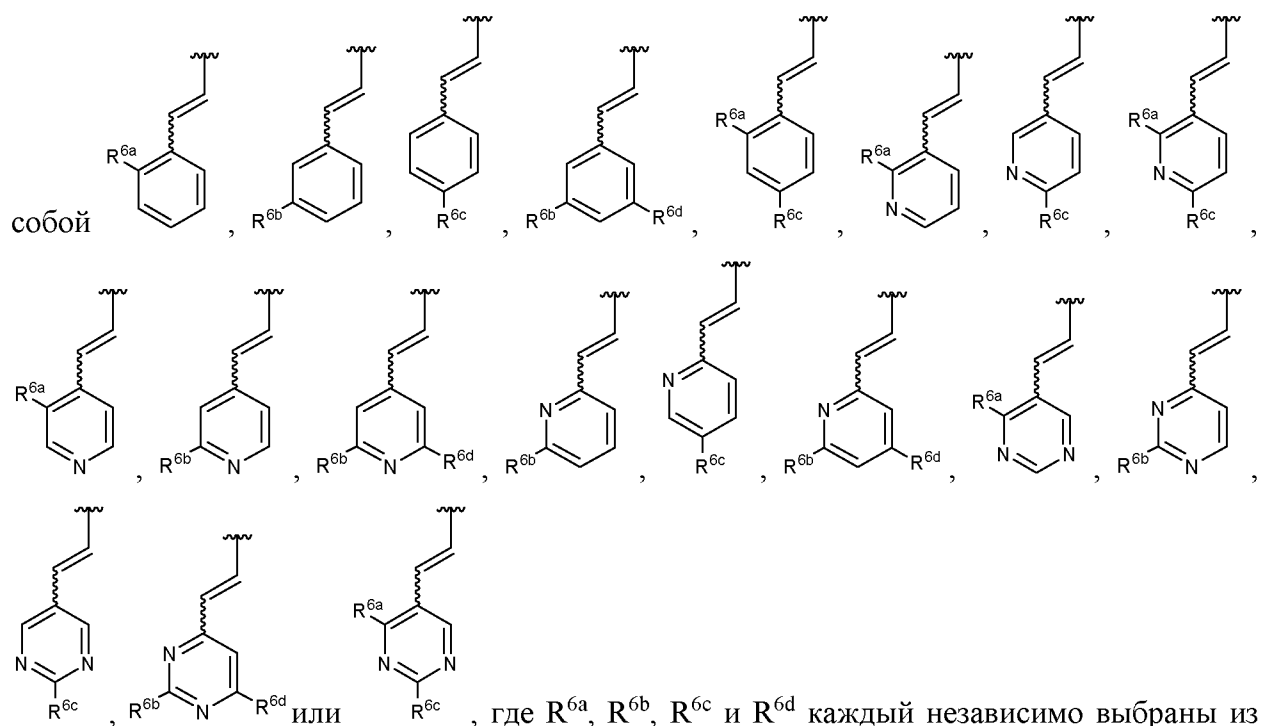
 представляет собой  , где R^{6a} и R^{6d} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$,

 и  . В некоторых вариантах осуществления  представляет собой

 . В других вариантах осуществления  представляет собой  .

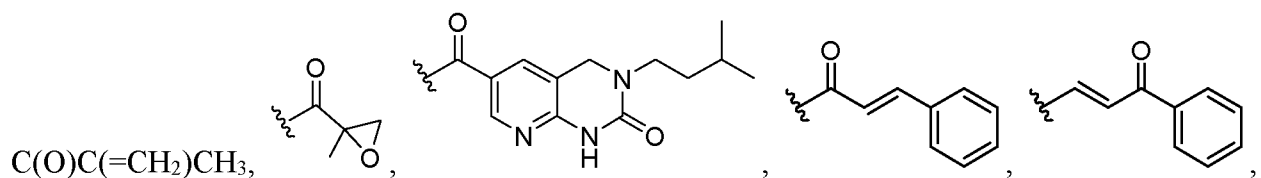
В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH ; R^1 представляет собой $-OH$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1-C_6$ алкил- R^f , $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, C_1-C_6 алкокси или галоген; а R^4 и R^5 каждый представляют собой H . В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH ; R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_2-C_6$ алкенил- R^g и незамещенного или замещенного циклоалкенила; R^3 представляет собой водород, $-OCH_3$ или F ; а R^4 и R^5 каждый представляют собой H . В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH ; R^1 представляет собой $-OH$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2F$, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-NHS(O)_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$, $-$

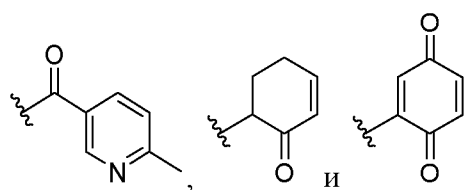
$C(O)C(=CH_2)CH_3$, , , , ,



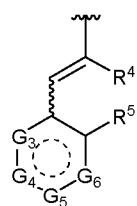
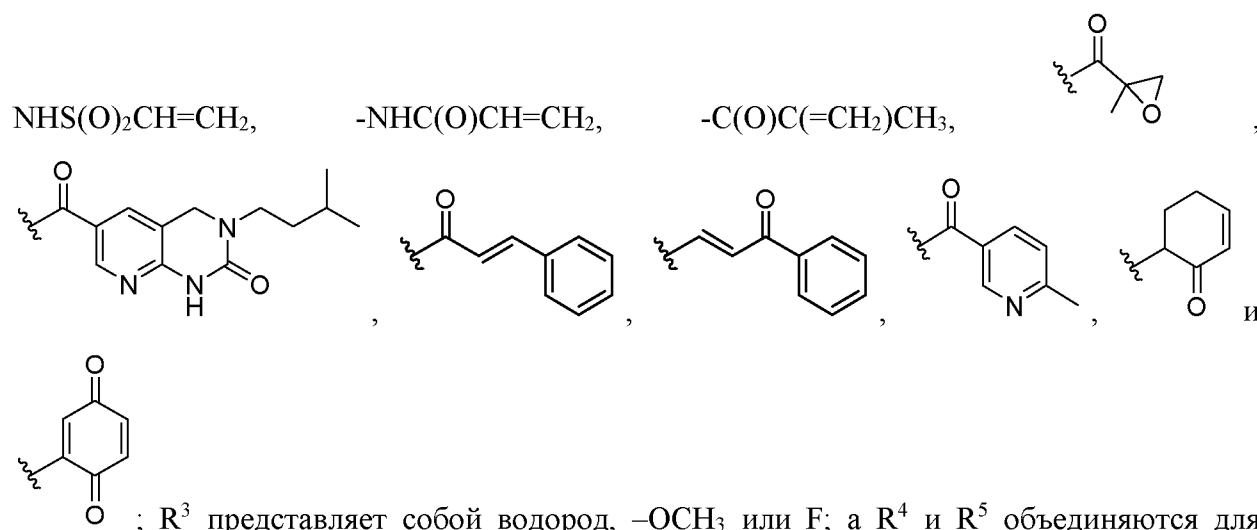
группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном.

В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH ; R^1 представляет собой $-OH$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкокси или галоген; а R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$. В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH ; R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g и незамещенного или замещенного циклоалкенила; R^3 представляет собой водород, $-OCH_3$ или F ; а R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$. В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH ; R^1 представляет собой $-OH$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2F$, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-NHS(O)_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$, -

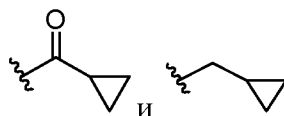




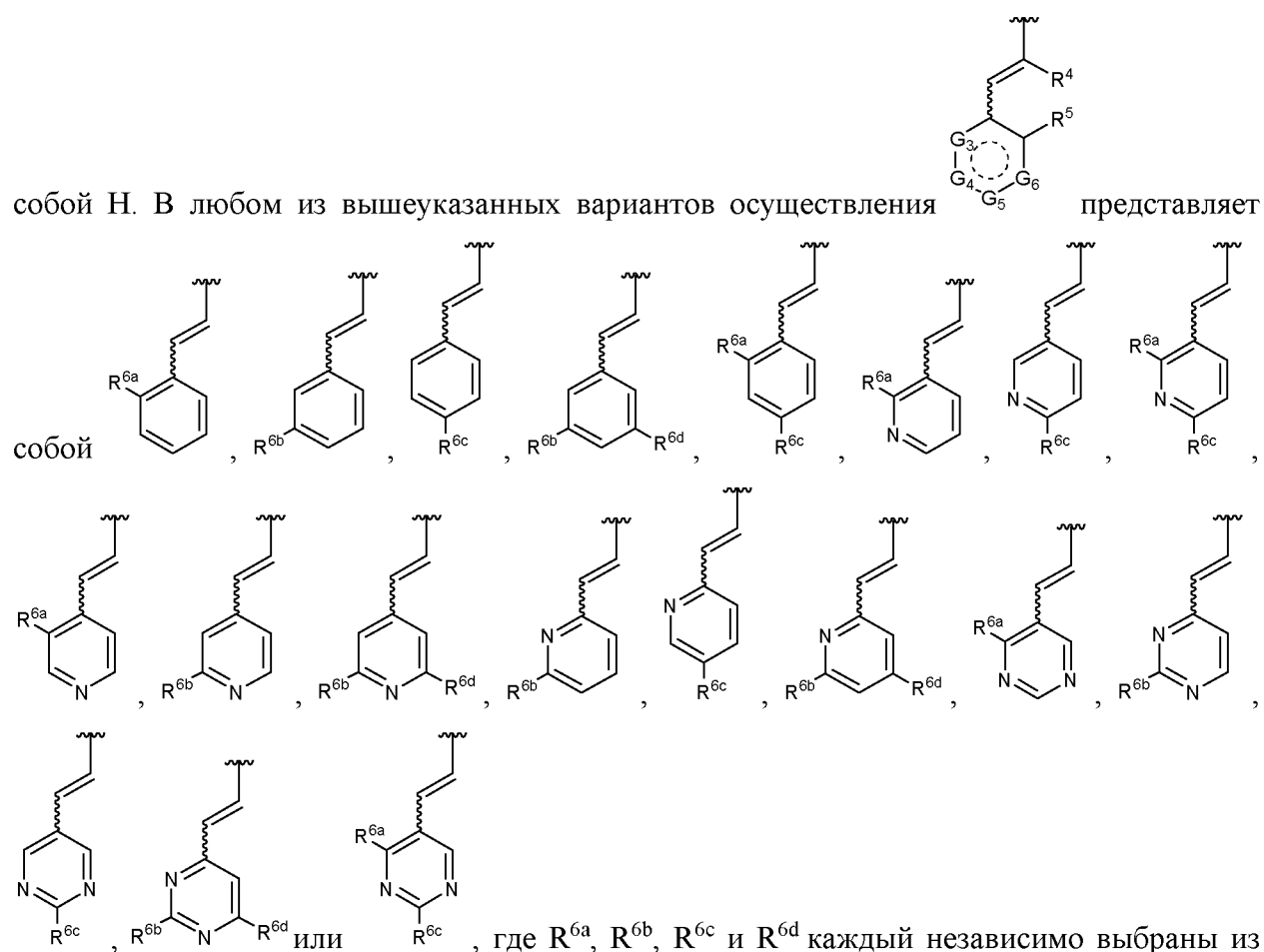
; R^3 представляет собой водород, $-\text{OCH}_3$ или F; а R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$. В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH; R^2 представляет собой $-\text{OH}$; R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}\text{R}^f$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ или галоген; а R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$. В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH; R^2 представляет собой $-\text{OH}$; R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$ и незамещенного или замещенного циклоалкенила; R^3 представляет собой водород, $-\text{OCH}_3$ или F; а R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$. В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 каждый представляют собой CH; R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}=\text{CH}_2$,



представляет собой $\text{R}^{6b}\text{-X}_2$, X_2 отсутствует, а R^{6b} выбран из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,

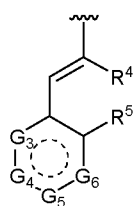


В некоторых вариантах осуществления один из G_1 и G_2 представляет собой N, а другой представляет собой CH; R^1 представляет собой $-\text{OH}$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}\text{R}^f$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ или галоген; а R^4 и R^5 каждый представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один из G_1 и G_2 представляет собой N, а другой представляет собой CH; R^2 представляет собой $-\text{OH}$; R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}\text{R}^f$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ или галоген; а R^4 и R^5 каждый представляют

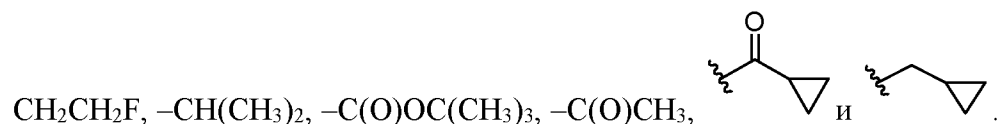


В некоторых вариантах осуществления один из G_1 и G_2 представляет собой N, а другой представляет собой CH; R^1 представляет собой $-\text{OH}$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}\text{R}^f$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ или галоген; а R^4 и R^5 каждый представляют

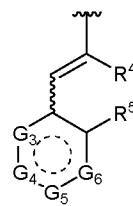
C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкокси или галоген; а R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$. В некоторых вариантах осуществления один из G_1 и G_2 представляет собой N, а другой представляет собой CH; R^2 представляет собой $-OH$; R^1 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкокси или галоген; а R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления

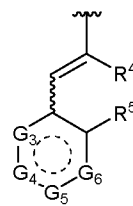


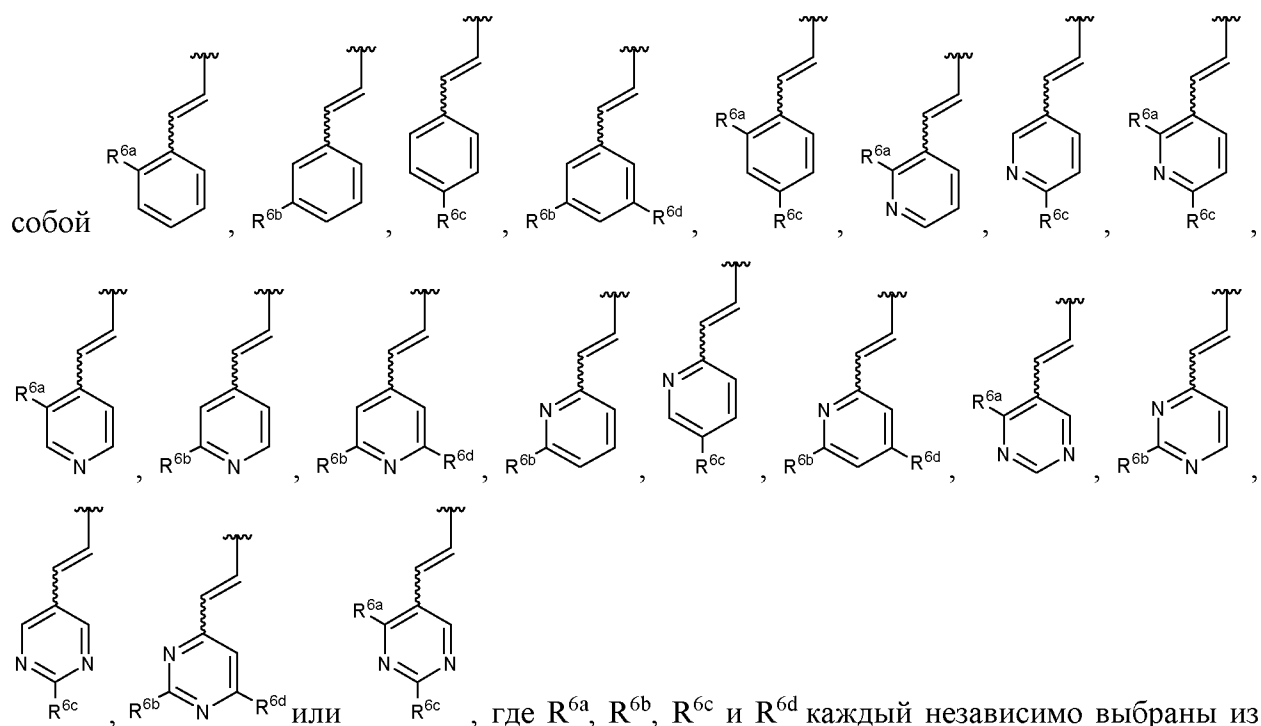
представляет собой $R^{6b}-X_2$, X_2 отсутствует, а R^{6b} выбран из водорода, $-CH_3$, $-$



В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 оба представляют собой N; R^1 представляет собой $-OH$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкокси или галоген; а R^4 и R^5 каждый представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 оба представляют собой N; R^2 представляет собой $-OH$; R^1 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкокси или галоген; а R^4 и R^5 каждый представляют

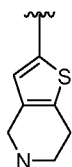
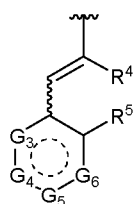


собой H. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления  представляет

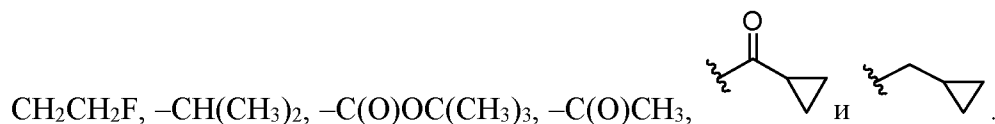


группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном.

В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 оба представляют собой N; R^1 представляет собой $-OH$; R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкокси или галоген; а R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$. В некоторых вариантах осуществления G_1 и G_2 оба представляют собой N; R^2 представляет собой $-OH$; R^1 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкокси или галоген; а R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления

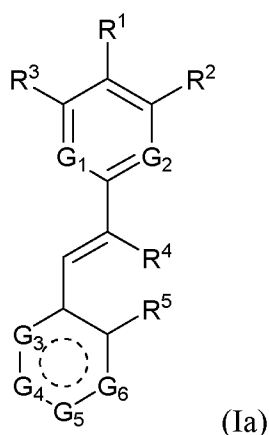


представляет собой $R^{6b}-X_2$, X_2 отсутствует, а R^{6b} выбран из водорода, $-CH_3$, $-$



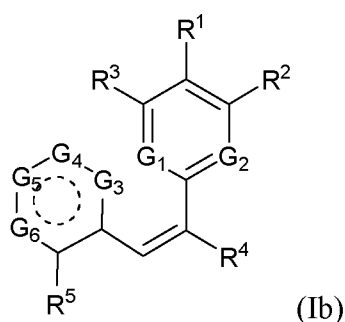
В некоторых вариантах осуществления, когда R^1 представляет собой $-\text{OH}$; R^2 представляет собой $-\text{CHO}$; R^3 представляет собой H ; G_1 , G_2 , G_3 , G_4 и G_6 каждый представляют собой CH ; а R^4 и R^5 каждый представляют собой H , G_5 не является CH , CBr , COCH_3 , CCH_3 , Ccl или CF . В некоторых вариантах осуществления, когда R^1 представляет собой $-\text{OH}$; R^2 представляет собой $-\text{CHO}$; R^3 представляет собой H ; G_1 , G_2 , G_3 , G_5 и G_6 каждый представляют собой CH ; а R^4 и R^5 каждый представляют собой H , G_4 не является $-\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления, когда R^1 представляет собой $-\text{CHO}$; R^2 представляет собой $-\text{OH}$; R^3 представляет собой H ; G_1 , G_2 , G_4 и G_6 каждый представляют собой CH ; R^4 и R^5 каждый представляют собой H ; а G_3 представляет собой $-\text{OCH}_3$, G_5 не является n -пропилом. В некоторых вариантах осуществления, когда R^1 представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; R^2 представляет собой $-\text{OH}$; R^3 представляет собой H ; G_1 и G_2 каждый представляют собой CH ; а R^4 и R^5 каждый представляют собой H ; по меньшей мере один из G_3 , G_4 , G_5 и G_6 является отличным от CH .

В одном аспекте соединение Формулы (I) является соединением Формулы (Ia):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации или варианта осуществления, и где стереохимия по отношению к двойной связи, показанной в Формуле (Ia), является такой, как представлено в формуле на фигуре.

В другом аспекте соединение Формулы (I) является соединением Формулы (Ib):

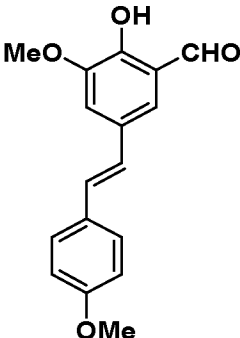
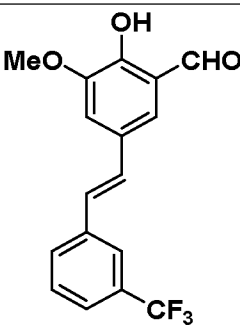
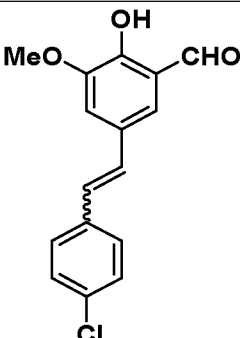


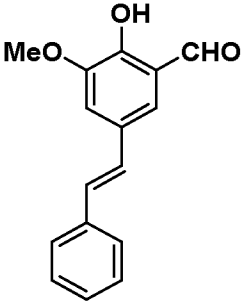
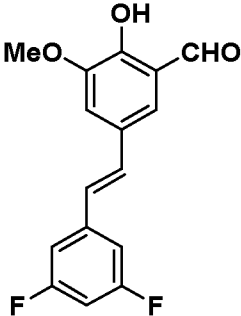
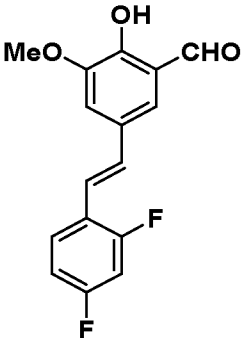
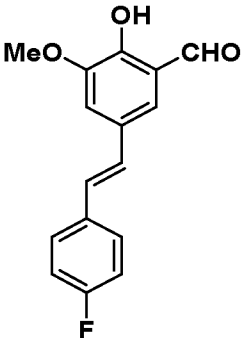
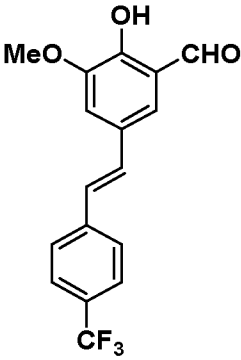
или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации или варианта осуществления, и где стереохимия по отношению к двойной связи, показанной в Формуле (Ib), является такой, как представлено в формуле на фигуре.

Следует понимать, что если не указано иное, любые из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, например, описанных по отношению к Формуле (A), Формуле (A-1), Формуле (A-2), Формуле (I), Формуле (Ia) и Формуле (Ib), также предназначены для применения к любой другой формуле, описанной в настоящем документе, включая Формулу (A), Формулу (A-1), Формулу (A-2), Формулу (I), Формулу (Ia) и Формулу (Ib).

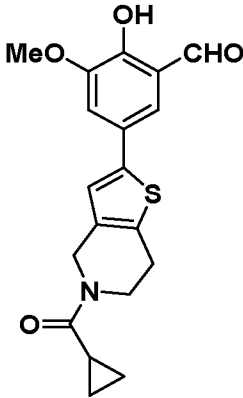
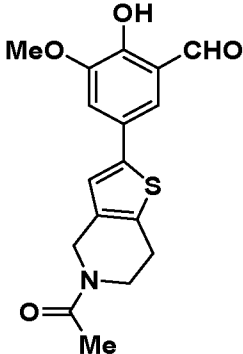
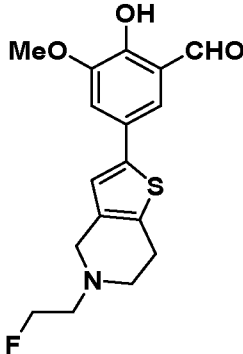
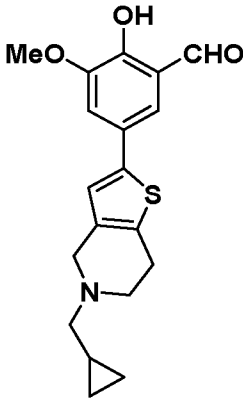
В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения и их соли, описанные в таблице 1.

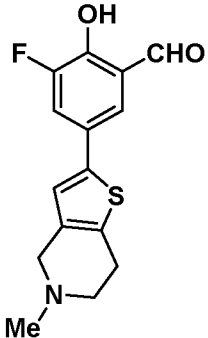
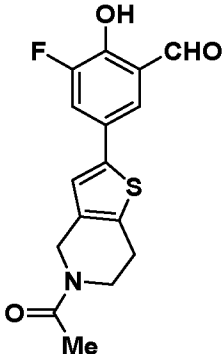
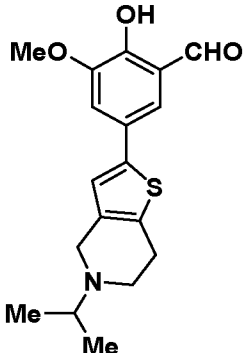
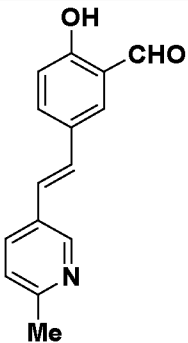
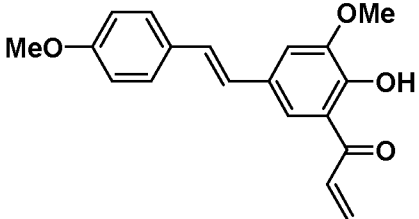
Таблица 1.

№ соед.	Химическая структура	Химическое название
1		(E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)бензальдегид
2		(E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-(трифторметил)стирил)бензальдегид
3		5-(4-хлорстирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
4		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-стирилбензальдегид
5		(Е)-5-(3,5-дифторстирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
6		(Е)-5-(2,4-дифторстирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
7		(Е)-5-(4-фторстирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
8		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(трифторметил)стирил)бензальдегид

№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
9		(E)-1-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)этан-1-он
10		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-метоксистирил)бензальдегид
11		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(трифторметил)стирил)бензальдегид
12		трет-бутил 2-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксифенил)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат
13		2-гидрокси-3-метокси-5-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)бензальдегида гидрохлорид

№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
14		5-(5-(циклопропанкарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
15		5-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
16		5-(5-(2-фторэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
17		5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

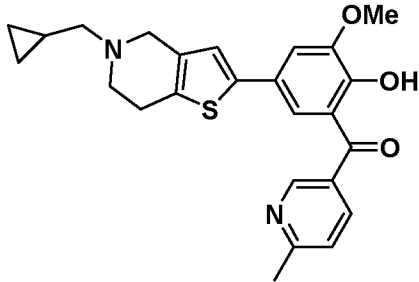
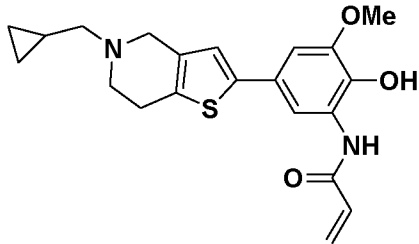
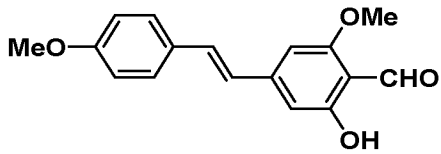
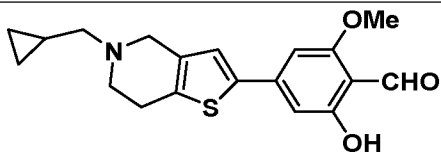
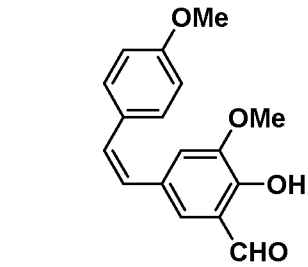
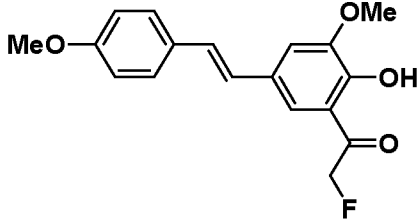
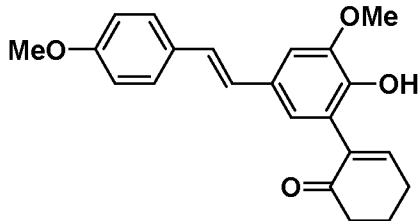
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
18		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)бензальдегид
19		5-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
20		2-гидрокси-5-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-метоксибензальдегид
21		(Е)-2-гидрокси-5-(2-(6-метилпиридин-3-ил)винил)бензальдегид
22		(Е)-1-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)проп-2-ен-1-он

№ соед.	Химическая структура	Химическое название
23		(E)-2-метокси-4-(4-метоксистирил)-6-(винилсульфонил)фенол
24		(E)-1-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)проп-2-ин-1-он
25		(E)-1-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)бут-2-ин-1-он
26		(E)-N-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)этенсульфон амид
27		(E)-1-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)-2-метилпроп-2-ен-1-он
28		(E)-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанон

№ соед.	Химическая структура	Химическое название
29		(E)-6-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)бензоил)-3-изопентил-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиридин-2(1H)-он
30		(E)-1-(2-гидрокси-3-метокси-5-((E)-4-метоксистирил)фенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он
31		(E)-3-(2-гидрокси-3-метокси-5-((E)-4-метоксистирил)фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он
32		(E)-N-(3-гидрокси-4-метокси-6-(4-метоксистирил)пиридин-2-ил)этенсульфонамид
33		(E)-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)(6-метилпиридин-3-ил)метанон

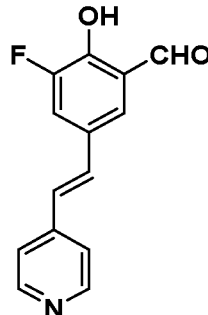
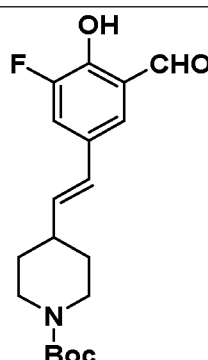
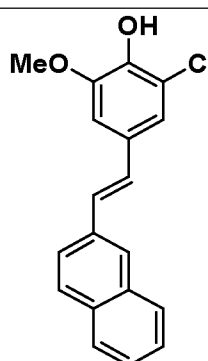
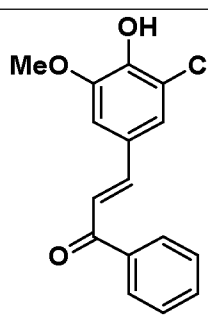
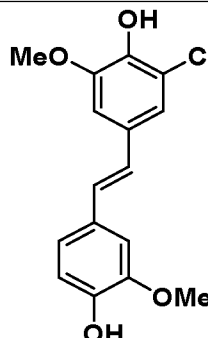
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
34		(E)-N-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)акриламид
35		1-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)проп-2-ен-1-он
36		4-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метокси-6-(винилсульфонил)фенол
37		1-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)проп-2-ин-1-он
38		1-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)бут-2-ин-1-он
39		N-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)этенсульфонамид

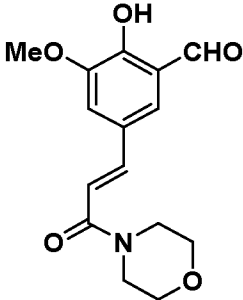
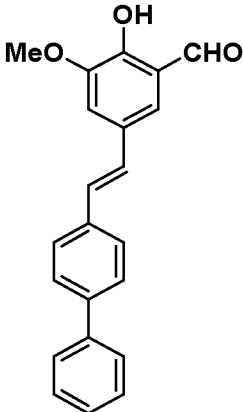
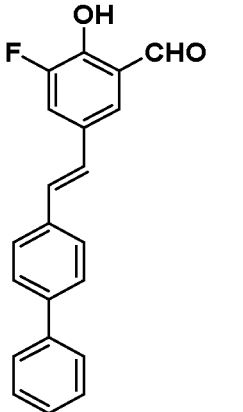
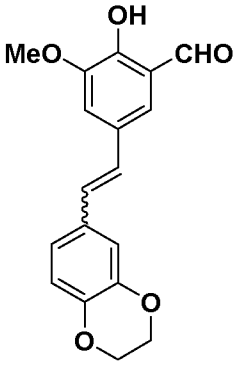
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
40		6-(5-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензоил)-3-изопентил-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он
41		1-(5-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метилпроп-2-ен-1-он
42		(5-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанон
43		(E)-1-(5-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он
44		(E)-3-(5-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он
45		N-(6-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-гидрокси-4-метоксипиридин-2-ил)этенсульфонамид

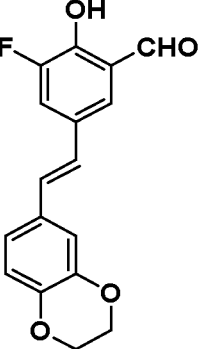
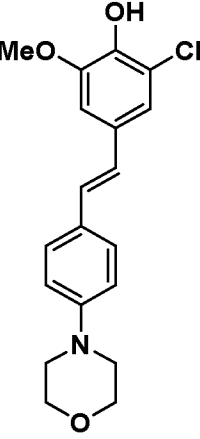
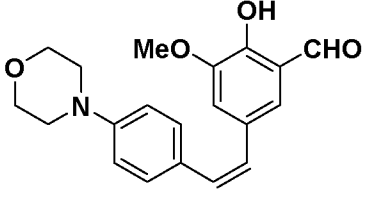
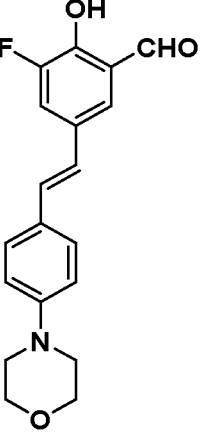
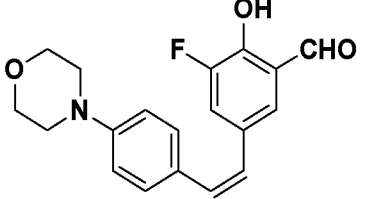
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
46		(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)(6-метилпиридин-3-ил)метанон
47		N-(5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)акриламид
48		(Е)-2-гидрокси-6-метокси-4-(4-метоксистирил)бензальдегид
49		4-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-6-метоксибензальдегид
50		(Z)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)бензальдегид
51		(Е)-2-фтор-1-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)этан-1-он
52		(Е)-2'-гидрокси-3'-метокси-5'-(4-метоксистирил)-4,5-дигидро-[1,1'-бифенил]-2(3Н)-он

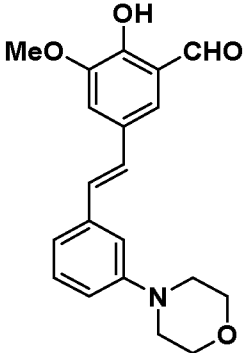
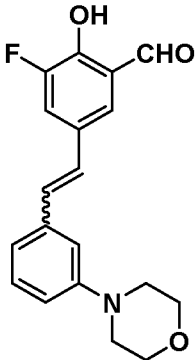
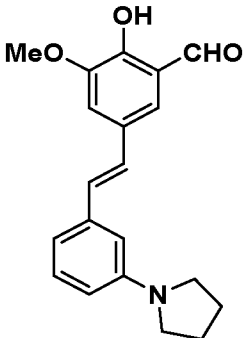
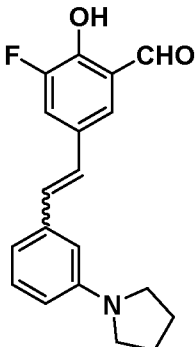
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
53		(Е)-2'-гидрокси-3'-метокси-5'-(4-метоксистирил)-5,6-дигидро-[1,1'-бифенил]-2(1Н)-он
54		(Е)-2'-гидрокси-3'-метокси-5'-(4-метоксистирил)-[1,1'-бифенил]-2,5-дион
55		(Е)-4-фтор-2-гидрокси-5-(4-метоксистирил)бензальдегид
56		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(пиридин-2-ил)винил)бензальдегид
57		(Е)-2-гидрокси-5-(2-(пиридин-2-ил)винил)бензальдегид

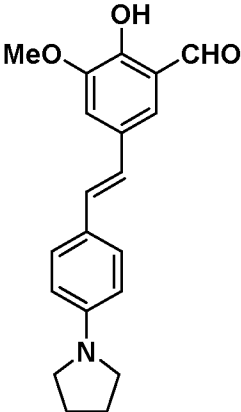
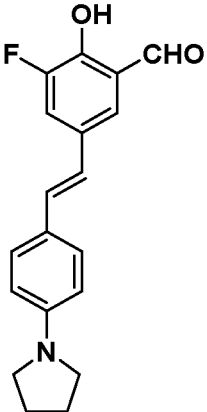
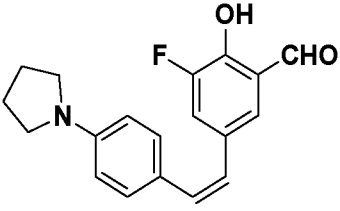
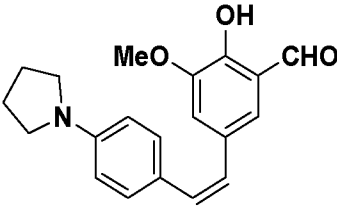
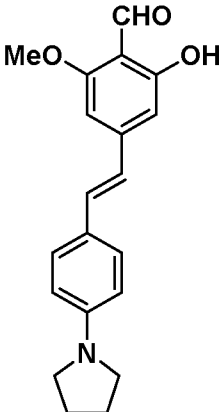
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
58		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(пиридин-4-ил)винил)бензальдегид
59		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(6-метилпиридин-3-ил)винил)бензальдегид
60		трет-бутил (Е)-4-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксистирил)пиперидин-1-карбоксилат
61		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(пиридин-2-ил)винил)бензальдегид
62		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-метилпиридин-3-ил)винил)бензальдегид

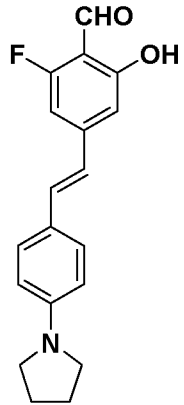
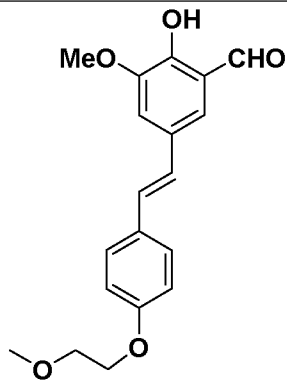
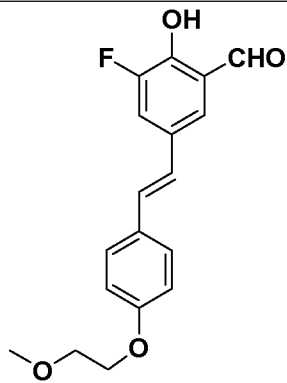
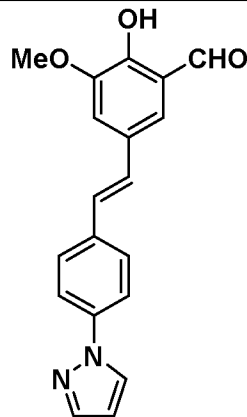
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
63		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(пиридин-4-ил)винил)бензальдегид
64		трет-бутил (Е)-4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксистирил)пиперидин-1-карбоксилат
65		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(нафталин-2-ил)винил)бензальдегид
66		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)бензальдегид
67		(Е)-2-гидрокси-5-(4-гидрокси-3-метоксистирил)-3-метоксибензальдегид

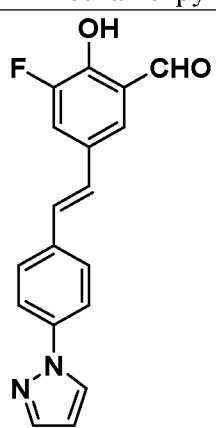
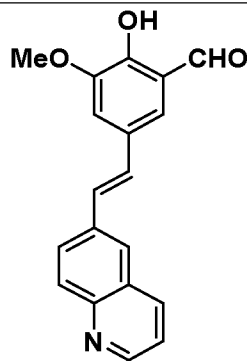
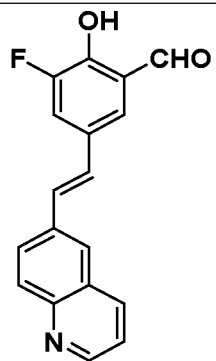
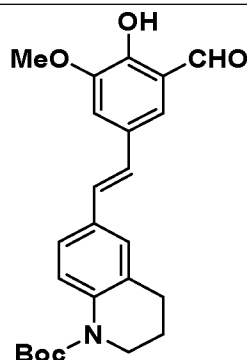
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
68		(E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-морфолино-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензальдегид
69		(E)-5-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)винил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
70		(E)-5-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)винил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
71		5-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)винил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

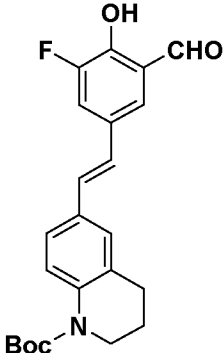
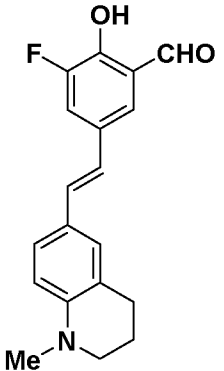
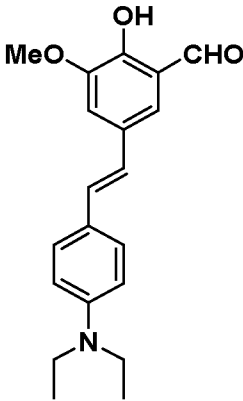
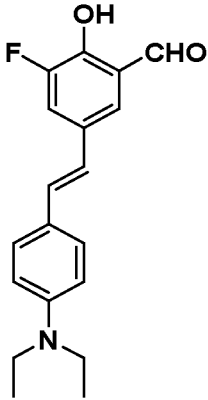
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
72		(E)-5-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)винил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
73		(E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-морфолиностирил)бензальдегид
74		(Z)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-морфолиностирил)бензальдегид
75		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-морфолиностирил)бензальдегид
76		(Z)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-морфолиностирил)бензальдегид

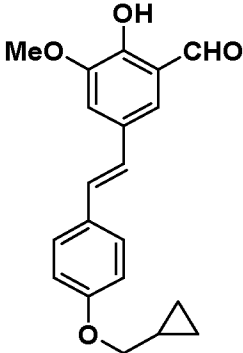
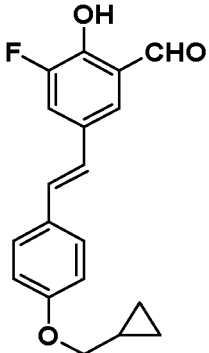
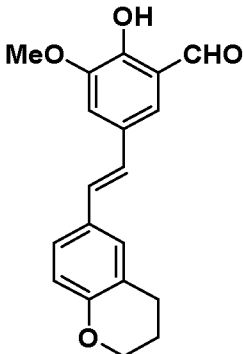
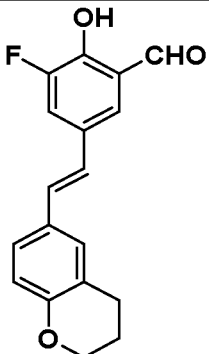
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
77		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-морфолиностирил)бензальдегид
78		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-морфолиностирил)бензальдегид
79		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид
80		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид

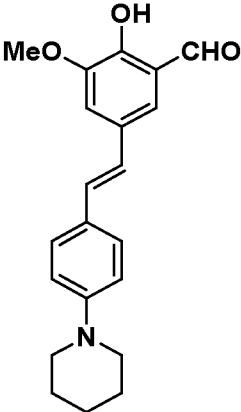
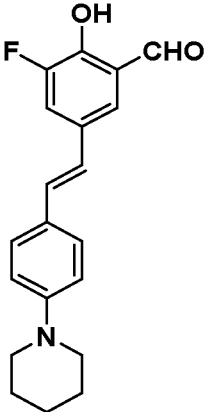
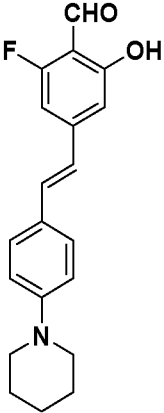
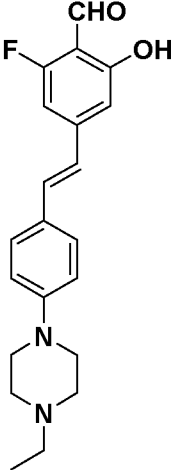
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
81		(E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид
82		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид
83		(Z)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид
84		(Z)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид
85		(E)-2-гидрокси-6-метокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид

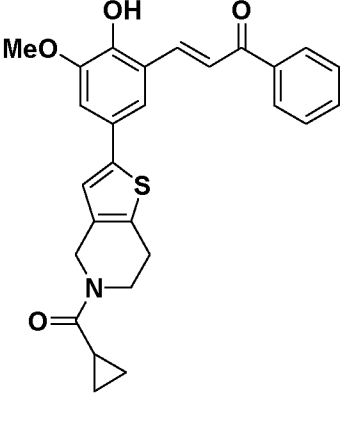
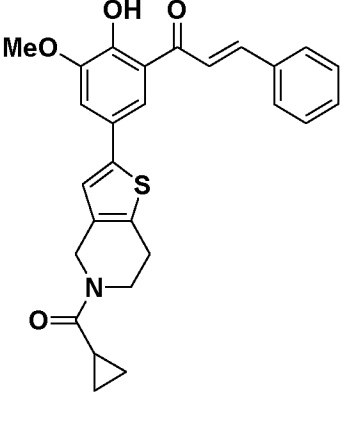
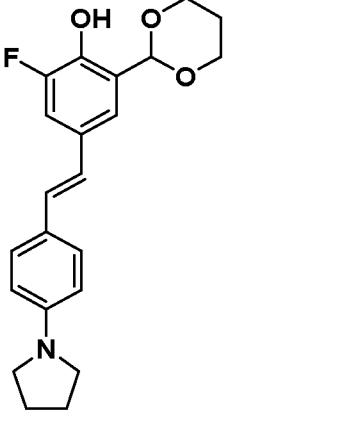
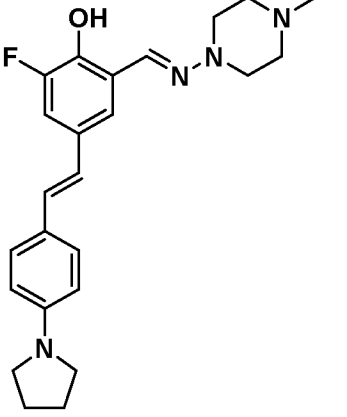
№ соед.	Химическая структура	Химическое название
86		(E)-2-фтор-6-гидрокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид
87		(E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(2-метоксиэтокси)стирил)бензальдегид
88		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(2-метоксиэтокси)стирил)бензальдегид
89		(E)-5-(4-(1H-пиразол-1-ил)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

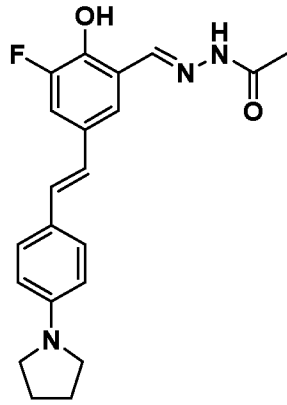
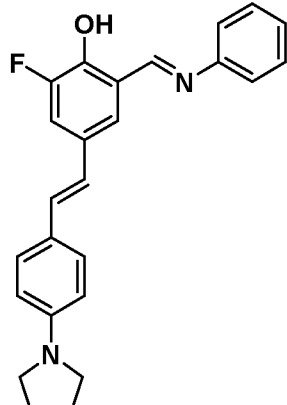
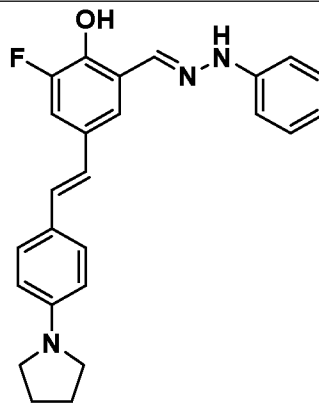
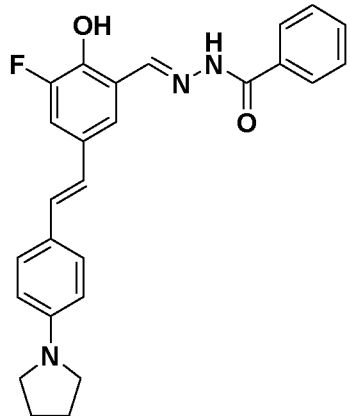
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
90		(Е)-5-(4-(1Н-пиразол-1-ил)стирил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид
91		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(хинолин-6-ил)винил)бензальдегид
92		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(хинолин-6-ил)винил)бензальдегид
93		трет-бутил (Е)-6-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксистирил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-карбоксилат

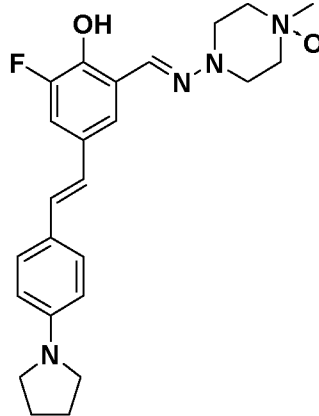
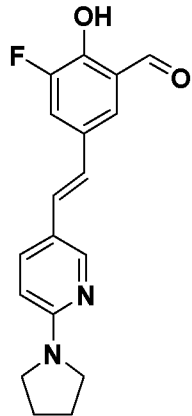
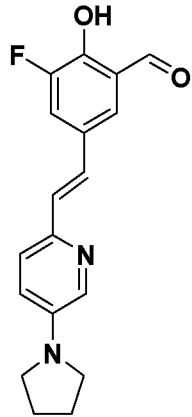
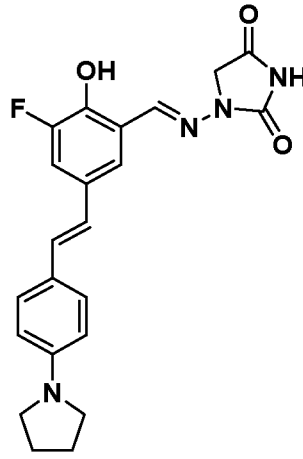
№ соед.	Химическая структура	Химическое название
94		трет-бутил (Е)-6-(3-фтор-5-формил-4-гидроксистирил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-карбоксилат
95		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)винил)бензальдегид
96		(Е)-5-(4-(диэтиламино)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
97		(Е)-5-(4-(диэтиламино)стирил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид

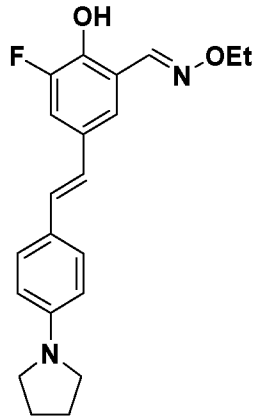
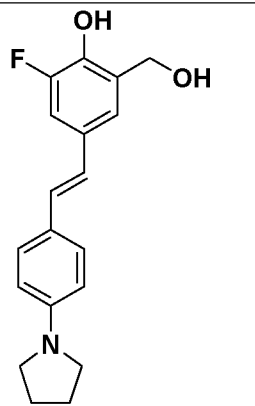
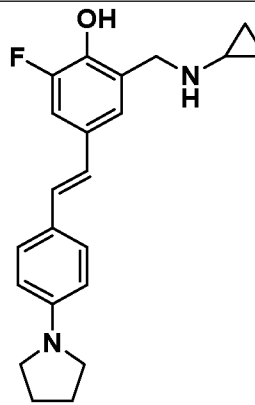
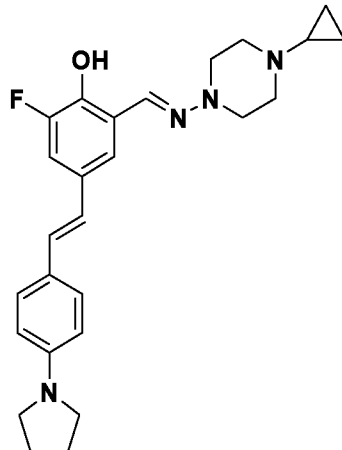
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
98		(E)-5-(4-(циклопропилметокси)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
99		(E)-5-(4-(циклопропилметокси)стирил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
100		(E)-5-(2-(хроман-6-ил)винил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
101		(E)-5-(2-(хроман-6-ил)винил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид

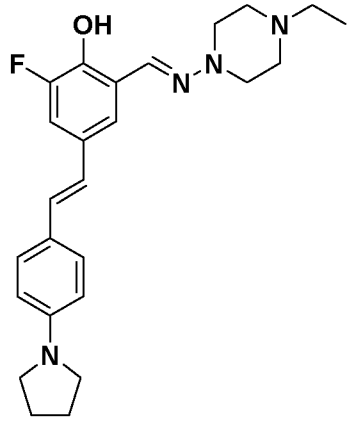
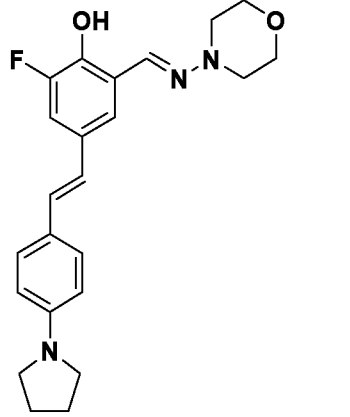
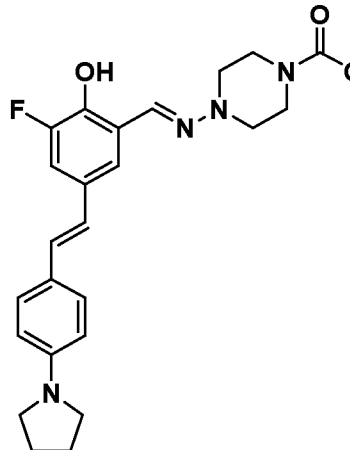
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
102		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(пиперидин-1-ил)стирил)бензальдегид
103		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пиперидин-1-ил)стирил)бензальдегид
104		(Е)-2-фтор-6-гидрокси-4-(4-(пиперидин-1-ил)стирил)бензальдегид
105		(Е)-4-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)стирил)-2-фтор-6-гидроксибензальдегид

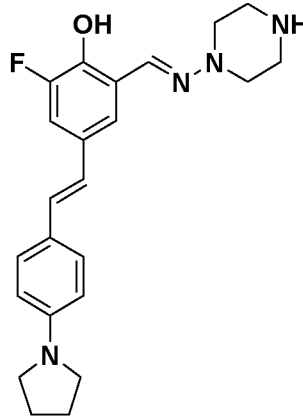
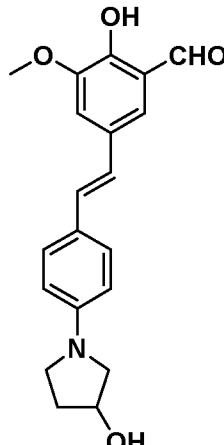
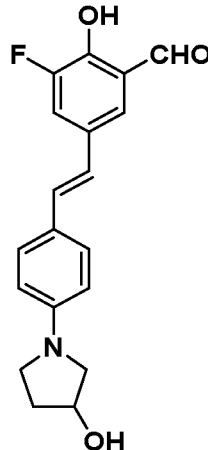
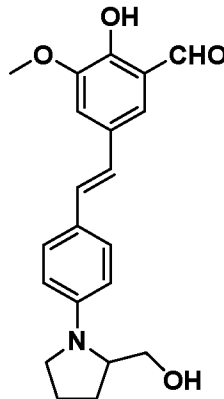
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
106		(E)-3-(5-(5-(циклопропанкарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он
107		(E)-1-(5-(5-(циклопропанкарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он
108		(E)-2-(1,3-диоксан-2-ил)-6-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол
109		2-фтор-6-((E)-((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол

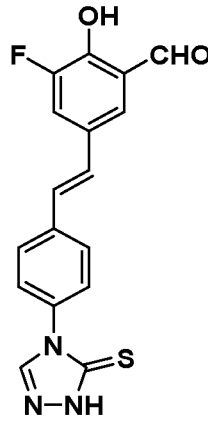
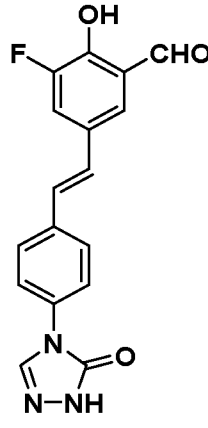
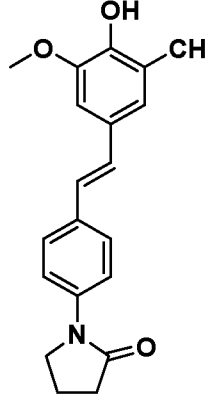
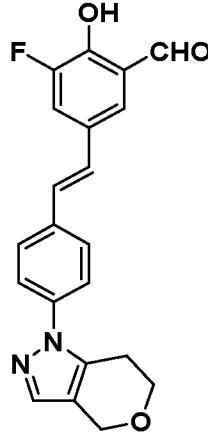
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
110		N'-((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)ацетогидразид
111		2-фтор-6-((E)-(фенилимино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол
112		2-фтор-6-((E)-(2-фенилгидразино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол
113		N'-((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)бензо-гидразид

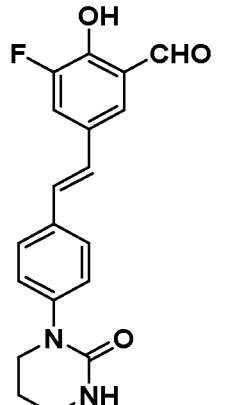
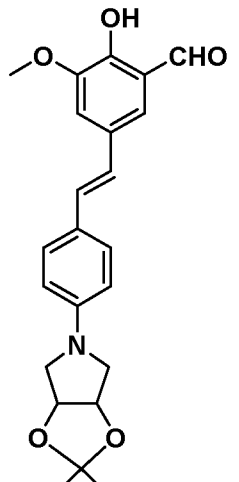
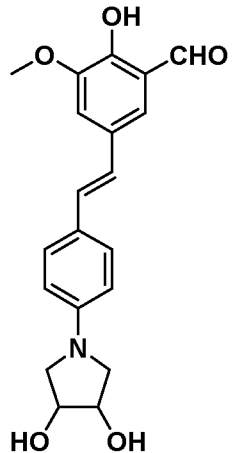
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
118		4-(((Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-((Е)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)амино)-1-метилпиперазина 1-оксид
119		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)винил)бензальдегид
120		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)винил)бензальдегид
121		1-(((Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-((Е)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)амино)имидазолидин-2,4-дион

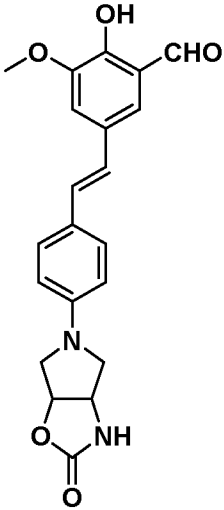
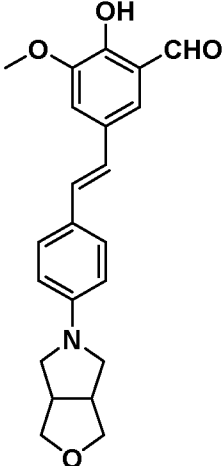
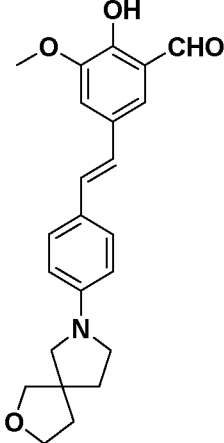
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
122		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид О-этилоксим
123		(E)-2-фтор-6-(гидроксиметил)-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол
124		(E)-2-((циклопропиламино)метил)-6-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол
125		2-((E)-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)имино)метил)-6-фтор-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол

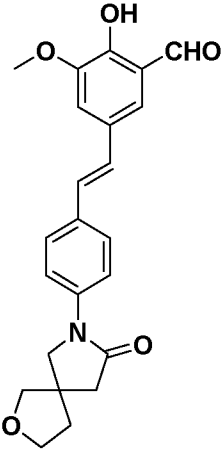
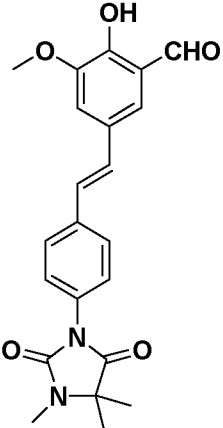
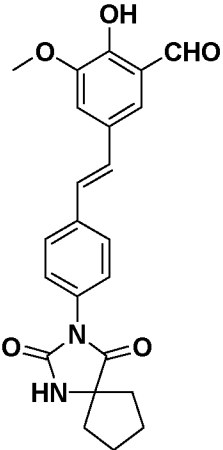
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
126		2-((E)-((4-этилпиперазин-1-ил)имино)метил)-6-фтор-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол
127		2-фтор-6-((E)-(морфолиноимино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол
128		трет-бутил 4-(((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)амино)пиперазин-1-карбоксилат

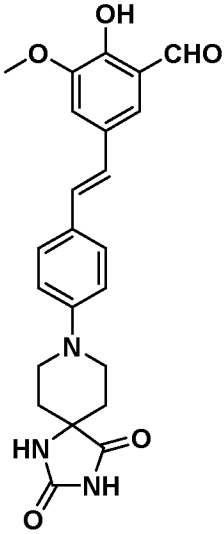
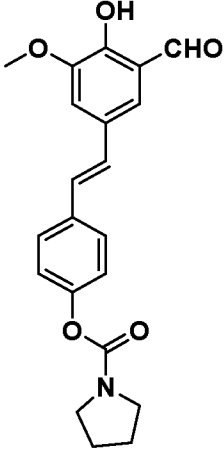
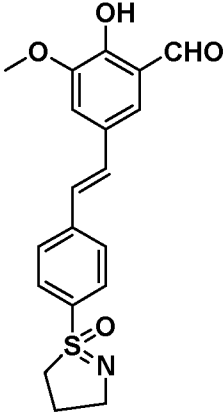
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
129		2-фтор-6-((E)-(пиперазин-1-илимино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенола гидрохлорид
130		(E)-2-гидрокси-5-(4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)стирил)-3-метоксибензальдегид
131		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид
132		(E)-2-гидрокси-5-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)стирил)-3-метоксибензальдегид

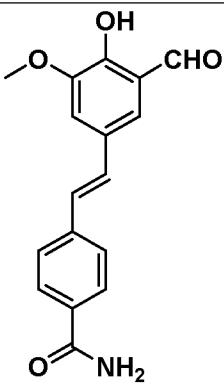
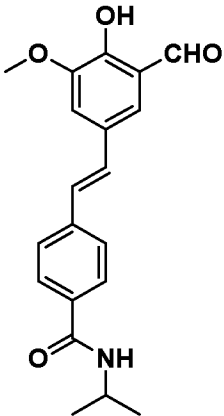
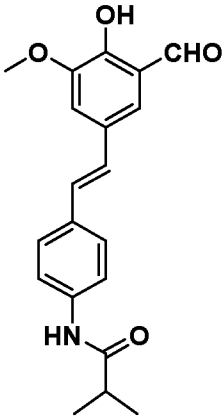
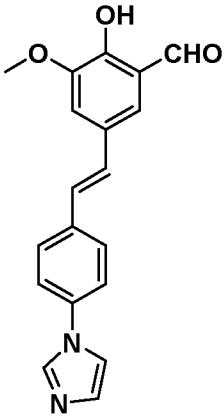
№ соед.	Химическая структура	Химическое название
133		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(5-тиоксо-1,5-дигидро-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)стирил)бензальдегид
134		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(5-оксо-1,5-дигидро-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)стирил)бензальдегид
135		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид
136		Е)-5-(4-(6,7-дигидропирано[4,3-с]пиразол-1(4Н)-ил)стирил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид

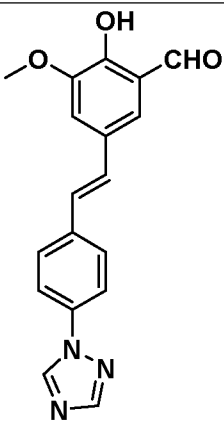
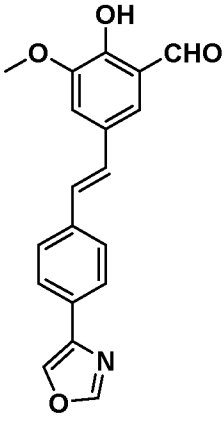
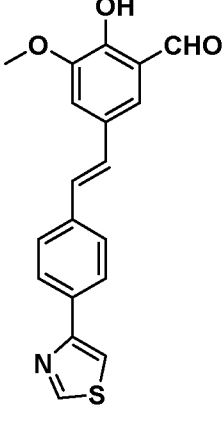
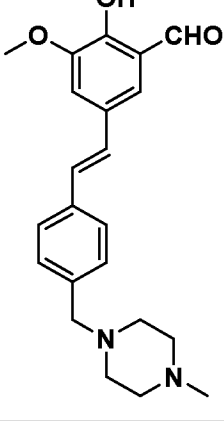
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
137		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)стирил)бензальдегид
138		(Е)-5-(4-(2,2-диметилтетрагидро-5Н-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиррол-5-ил)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
139		(Е)-5-(4-(3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

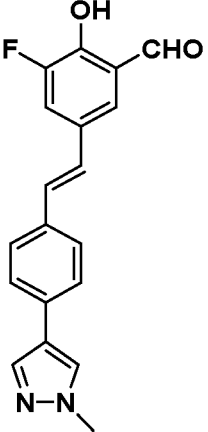
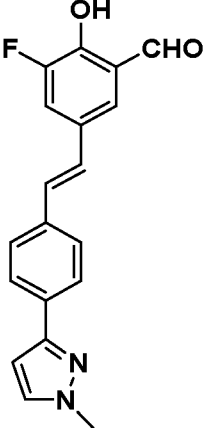
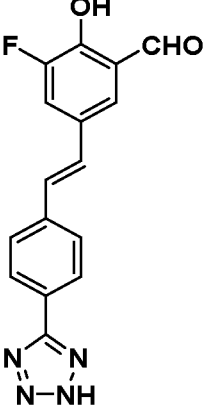
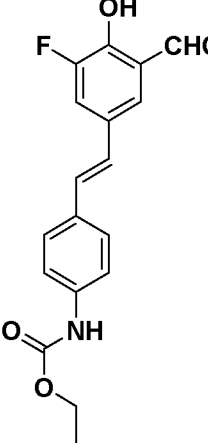
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
140		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(2-оксогексагидро-5Н-пирроло[3,4- d]оксазол-5-ил)стирил)бензальдегид
141		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)стирил)бензальдегид
142		(Е)-5-(4-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

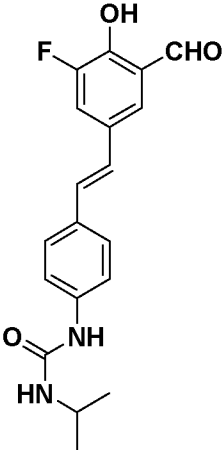
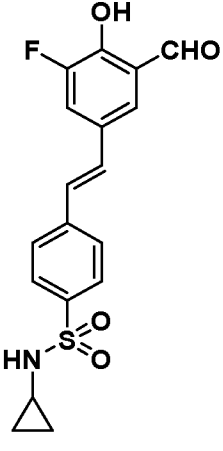
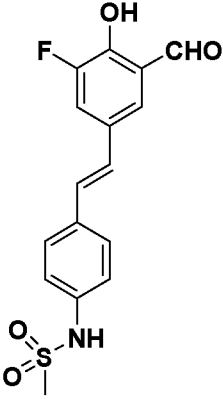
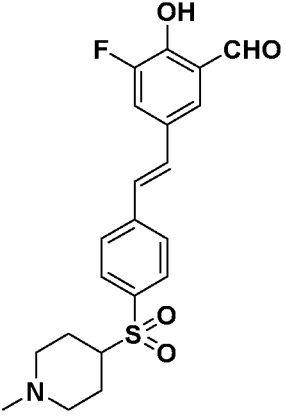
№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
143		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(8-оксо-2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)стирил)бензальдегид
144		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(3,4,4-триметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)стирил)бензальдегид
145		(Е)-5-(4-(2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нонан-3-ил)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
146		(E)-5-(4-(2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
147		(E)-4-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксистирил)фенил пирролидин-1-карбоксилат
148		(E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(1-оксидо-4,5-дигидро-3Н-116-изотиазол-1-ил)стирил)бензальдегид

№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
149		(Е)-4-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксистирил)бензамид
150		(Е)-4-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксистирил)-N-изопропилбензамид
151		(Е)-N-(4-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксистирил)фенил)изобутирамид
152		(Е)-5-(4-(1H-имидазол-1-ил)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

№ соедин.	Химическая структура	Химическое название
153		(Е)-5-(4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
154		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(оксазол-4-ил)стирил)бензальдегид
155		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(тиазол-4-ил)стирил)бензальдегид
156		(Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)стирил)бензальдегид

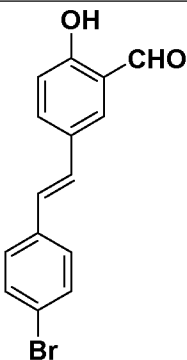
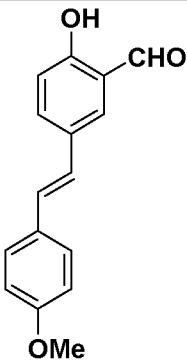
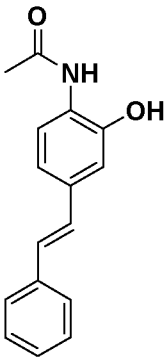
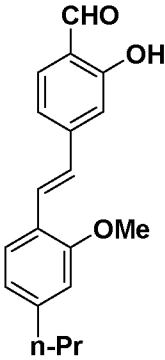
№ соед.	Химическая структура	Химическое название
157		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)стирил)бензальдегид
158		(Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)стирил)бензальдегид
159		(Е)-5-(4-(2Н-тетразол-5-ил)стирил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
160		этил (Е)-(4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксистирил)фенил)карбамат

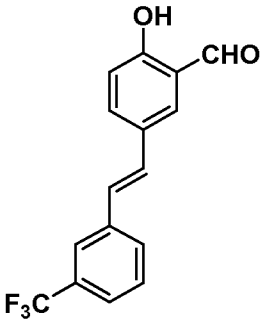
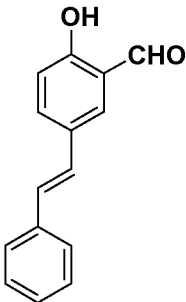
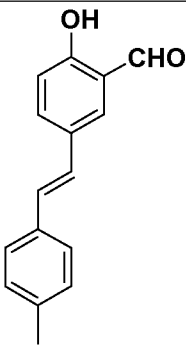
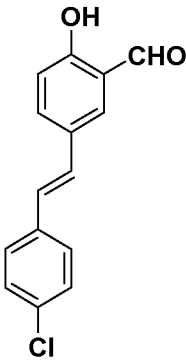
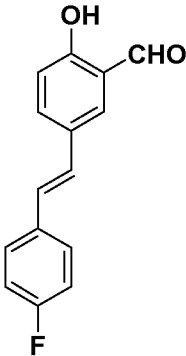
№ соед.	Химическая структура	Химическое название
161		(E)-1-(4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксистирил)фенил)-3-изопропилмочевина
162		(E)-N-циклопропил-4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксистирил)бензол-сульфонамид
163		(E)-N-(4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксистирил)фенил)метан-сульфонамид
164		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)сульфонил)стирил)бензальдегид

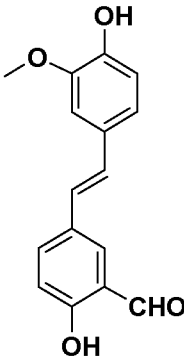
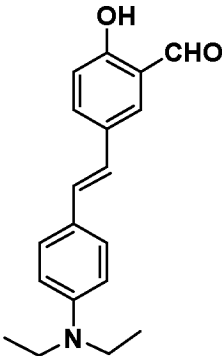
и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение не является соединением из таблицы 1X.

Таблица 1X

X1	
X2	
X3	
X4	

X5	 <chem>Oc1cc(ccc1C=Cc2ccccc2C(F)(F)F)C=O</chem>
X6	 <chem>Oc1cc(ccc1C=Cc2ccccc2)C=O</chem>
X7	 <chem>Oc1cc(ccc1C=Cc2ccccc2)C=O</chem>
X8	 <chem>Oc1cc(ccc1C=Cc2ccc(Cl)cc2)C=O</chem>
X9	 <chem>Oc1cc(ccc1C=Cc2ccc(F)cc2)C=O</chem>

X10	
X11	

Подразумевается, что любая формула или соединение, предложенные в настоящем документе, например, формула (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) либо соединения из таблицы 1, представляют соединения, имеющие структуры, изображенные структурной формулой, а также определенные вариации или формы. В частности, соединения по любой из формул, представленных в настоящем документе, могут содержать связи с ограниченным вращением и поэтому существуют в разных геометрических конфигурациях. Там, где соединение из таблицы 1 изображено в виде конкретного геометрического изомера (например, изомера E или Z либо цис- или транс-изомера), в настоящем документе также предложена любая альтернативная геометрическая конфигурация соединения, а также смесь геометрических изомеров соединения в любом соотношении. Например, там, где соединение из таблицы 1 изображено в виде изомера «Z», в настоящем документе также предложен изомер «E» этого соединения. Аналогично, там, где соединение из таблицы 1 изображено в виде изомера «E», в настоящем документе также предложен изомер «Z» этого соединения. Также предложены смеси соединения со стереохимической конфигурацией «E» и «Z», причем смеси имеют любое соотношение. Сходным образом, там где соединение из таблицы 1 изображено в виде «цис»-изомера, в настоящем документе также предложен «транс»-изомер этого соединения; а там где соединение изображено в виде «транс»-изомера, в настоящем документе также предложен «цис»-изомер этого соединения. Также предложены смеси соединения со стереохимической конфигурацией «цис» и «транс», причем смеси имеют любое соотношение. Кроме того, соединения по любой из формул, представленных в настоящем

документе, могут иметь асимметрические центры и поэтому существуют в разных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений по общей формуле, а также их смеси в любом соотношении, считаются относящимися к объему этой формулы. Таким образом, подразумевается, что любая формула, представленная в настоящем документе, представляет рацемат, одну или более энантиомерных форм, одну или более диастереомерных форм, одну или более атропизомерных форм (например, геоизомерных форм) и их смеси в любом соотношении. Там, где соединение из таблицы 1 изображено с конкретной стереохимической конфигурацией, в настоящем документе также предложена любая альтернативная стереохимическая конфигурация соединения, а также смесь стереоизомеров соединения в любом соотношении. Подразумевается, что любое соединение из таблицы 1 представляет рацемат, одну или более энантиомерных форм, одну или более диастереомерных форм, одну или более атропизомерных форм (например, геоизомерных форм) и их смеси в любом соотношении. Более того, определенные структуры могут существовать в виде таутомеров или атропизомеров. Кроме того, подразумевается, что любая формула, представленная в настоящем документе, относится к гидратам, сольватам и аморфным формам таких соединений и их смесей, даже если эти формы явным образом не указаны. В некоторых вариантах осуществления растворителем является вода, а сольватами являются гидраты.

Соединения Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) либо из таблицы 1 могут быть получены и/или составлены в виде фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают в себя кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т. п. Эти соли могут быть получены из неорганических или органических кислот. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты,

сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли образуются при условии, что кислый протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координируется с органическим основанием. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают в себя соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, трометамин, триметамин, дициклогексиламин, кофеин, прокаин, гидрабагин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-этилглюкамин, N-метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы, аминокислоты, такие как лизин, аргинин, гистидин и тому подобное. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают в себя полученные из неорганических оснований, например, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления органические нетоксичные основания представляют собой L-аминокислоты, такие как L-лизин, L-аргинин, трометамин, N-этилглюкамин и N-метилглюкамин. Приемлемые неорганические основания включают в себя гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и тому подобное. Списки подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Для соединения, описанного в настоящем документе, которое содержит азотистое основание, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота,

изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидрокси кислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или любая совместимая смесь кислот, таких как представленные в качестве примера в настоящем документе, а также любая другая кислота или ее смесь, которые считаются эквивалентами или приемлемыми заместителями в свете обычной компетенции в области данной технологии.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не описаны, и следует понимать, что композиции и способы, представленные в настоящем документе, охватывают все соли и сольваты соединений, описанных в настоящем документе, а также несолевую и несольватную форму этого соединения, как хорошо известно специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления соли соединений, представленных в настоящем документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные примеры соединений, подробно описанных в настоящем документе, включая промежуточные и конечные соединения, представлены в таблицах и в других местах настоящего документа. Следует понимать, что в одном аспекте любое соединение может использоваться в способах, подробно описанных в настоящем документе, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые могут быть выделены и введены индивидууму.

В одном варианте соединения в настоящем документе являются синтетическими соединениями, полученными для введения индивидууму. В другом варианте предложены композиции, содержащие соединение в по существу чистой форме. В другом варианте предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений являются пригодными для любого соединения или его формы, подробно описанных в настоящем документе.

Любой вариант или вариант осуществления $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, Y, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6, G_7, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^m, R^n, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, R^v, R^{w1}, R^{w2}, R^x, R^y, R^{z1}, R^{z2}, X_1, X_2, X_3, X_4, m, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}$ и R^{6d} , предложенных в настоящем документе, может быть объединен с любым другим вариантом или вариантом осуществления $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, Y, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6, G_7, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^m, R^n, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, R^v, R^{w1}, R^{w2}, R^x, R^y, R^{z1}, R^{z2}, X_1, X_2, X_3, X_4, m, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}$ и R^{6d} , как если бы каждая комбинация была отдельно и конкретно описана. Любой вариант или вариант осуществления $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, X_1, X_2, X_3, X_4, m, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}$ и R^{6d} , предложенных в настоящем документе, может быть объединен с любым другим вариантом или вариантом осуществления $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, X_1, X_2, X_3, X_4, m, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}$ и R^{6d} , как если бы каждая комбинация была отдельно и конкретно описана.

Варианты осуществления также относятся к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений, описанных в настоящем документе, и к способам лечения, в которых используются такие фармацевтически приемлемые пролекарства. Термин «пролекарство» означает предшественника обозначенного соединения, который после введения субъекту дает соединение *in vivo* путем химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, при доведении до физиологического уровня pH пролекарство превращается в соединение Формулы (I)). «Фармацевтически приемлемое пролекарство» — это пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту. Иллюстративные процедуры выбора и приготовления подходящих пролекарств описаны, например, в “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Варианты осуществления также относятся к фармацевтически активным метаболитам соединений, описанных в настоящем документе, и к использованию таких метаболитов в способах, предложенных в настоящем документе. «Фармацевтически активный метаболит» означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения, описанного в настоящем документе, или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения можно определить с помощью обычных методик, известных или доступных в данной области техники. См., например, Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and

Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Химические определения

Следующие соединения имеют следующие значения, если не указано иное. Все неопределенные термины имеют известные в данной области техники значения.

Термин «алкил» относится к одновалентной насыщенной углеводородной группе с линейной или разветвленной цепью или ее комбинации, имеющей заданное число атомов углерода (т.е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил, а также группы, которые в свете обычной компетенции в данной области техники и идей, представленных в настоящем документе, будут считаться эквивалентами любого из вышеуказанных примеров.

Термин «алкокси» относится к –О-алкилу. Примеры алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Термин «алкенил» относится к ненасыщенной углеводородной группе с линейной или разветвленной цепью или ее комбинации, имеющей заданное число атомов углерода и имеющей одну или более двойных связей. Примеры алкенильных групп включают в себя без ограничения этенил (или винил), аллил и бут-3-ен-1-ил. Данный термин также охватывает цис- и транс-изомеры и их смеси.

Термин «алкинил» относится к ненасыщенной углеводородной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей заданное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Примеры алкинильных групп включают в себя без ограничения ацетиленил (–C≡CH) и пропаргил (–CH₂C≡CH).

Термин «алкилен» относится к двухвалентной группе, которая является радикалом алкана. Алкилен может представлять собой двухвалентный алкильный радикал с линейной или разветвленной цепью. «C₁₋₄ алкилен» относится к алкиленовым группам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода.

Термин «арил» относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 18 кольцевых атомов углерода и имеющей одно кольцо (фенильная группа) или несколько конденсированных колец (например, нафтил, антраценил или инданил), причем конденсированные кольца являются необязательно ароматическими при условии, что точка присоединения арильной группы к исходной

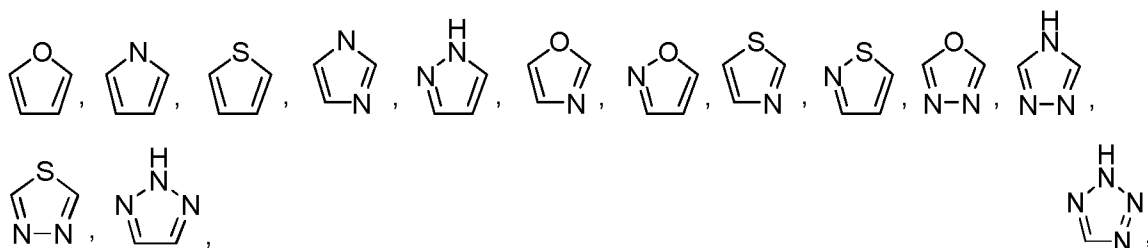
структуре находится на атоме ароматического кольца. «Арил», как определено в настоящем документе, охватывает группы, такие как фенил и флуоренил.

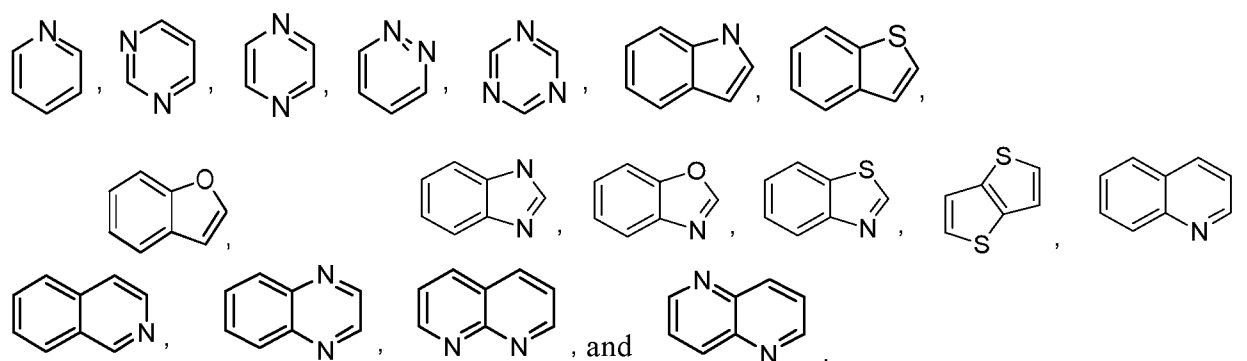
Термин «циклоалкил» относится к циклическим углеводородным группам с 3–10 кольцевыми атомами углерода, имеющим одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают в себя, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и тому подобное. Такие циклоалкильные группы включают в себя, в качестве примера, одноцепочечные структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и тому подобное, или множественные кольцевые структуры, такие как адамантан и тому подобное. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой 3-6-членное кольцо.

Термин «циклоалкенил» относится к циклической алкенильной группе, содержащей от 4 до 10 кольцевых атомов углерода и имеющей одно циклическое кольцо и по меньшей мере одну точку внутренней ненасыщенности, которая необязательно может быть замещена 1-3 алкильными группами. Примеры подходящих циклоалкенильных групп включают в себя, например, циклопент-3-енил, циклогекс-2-енил, циклоокт-3-енил и тому подобное.

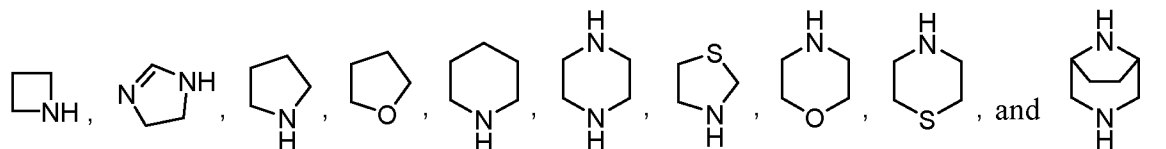
Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как было описано выше, где один или более атомов водорода на алкильной группе замещены галогеновой группой. Примеры таких групп включают в себя без ограничения фторалкильные группы, такие как фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и тому подобное.

Термин «гетероарил» относится к моноциклическому, конденсированному бициклическому или конденсированному полициклическому ароматическому гетероциклу (кольцевая структура, имеющая атомы кольца, выбранные из атомов углерода, и не более четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы), имеющему от 3 до 12 атомов кольца на каждый гетероцикл. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя следующие объекты в виде надлежащим образом связанных фрагментов:





Термины «гетероцикл» или «гетероциклоалкил» относятся к насыщенной или частично ненасыщенной группе, имеющей одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы, и имеющей от 3 до 20 атомов кольца, включая от 1 до 10 гетероатомов. Эти атомы кольца выбраны из группы, состоящей из углерода, азота, серы или кислорода. В определенных вариантах осуществления атомы азота и/или серы гетероциклической группы необязательно окисляются с образованием фрагментов -N-оксида, -S(O)- или -SO₂-. Иллюстративные примеры гетероциклических групп включают в себя следующие объекты в виде надлежащим образом связанных фрагментов:



Термин «галоген» представляет хлор, фтор, бром или йод. Термин «галоген» представляет группы фтора, хлора, брома или йода.

Термин «оксо» представляет карбонильный кислород. Например, циклопентил, замещенный оксо, представляет собой циклопентанон.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что виды, перечисленные или проиллюстрированные выше, не являются исчерпывающими, и что также могут быть выбраны дополнительные виды, входящие в объем этих указанных терминов.

Термин «замещенный» означает, что указанные группа или фрагмент несут один или более заместителей, включая без ограничения такие заместители, как алкокси, ацил, ацилокси, карбонилалкокси, ациламино, amino, аминоксил, аминокарбониламино, аминокарбонилалкокси, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тиаалкил, циклоалкил, циклоалкенил, алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, аралкил, аминосульфони, сульфониламино, сульфони, оксо, карбонилалкиленалкокси и тому подобное. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не несет заместителей. Термин «необязательно замещенный» означает,

что указанная группа является незамещенной или замещенной одним или более заместителями. Когда термин «замещенный» используется для описания структурной системы, подразумевается, что замещение происходит в любом допустимом валентностью положении системы. Когда группа или фрагмент несет более одного заместителя, следует понимать, что заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах осуществления замещенные группа или фрагмент несут от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах осуществления замещенные группа или фрагмент несут один заместитель. В некоторых вариантах осуществления замещенные группа или фрагмент несут два заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенные группа или фрагмент несут три заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенные группа или фрагмент несут четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления замещенные группа или фрагмент несут пять заместителей.

Подразумевается, что любая формула, описанная в настоящем документе, представляет соединение с такой структурной формулой, также как определенные вариации или формы. Например, подразумевается, что формула, представленная в настоящем документе, охватывает рацемическую форму, либо один или более энантиомерных, диастереомерных или геометрических изомеров, либо их смесь. Кроме того, подразумевается, что любая формула, представленная в настоящем документе, относится также к гидрату, сольвату или полиморфу такого соединения либо к их смеси.

Также подразумевается, что любая формула, описанная в настоящем документе, представляет немеченные формы, также как и меченные изотопами формы соединения. Меченные изотопами соединения имеют структуры, изображенные формулами, представленными в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранные атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I , соответственно. Такие меченные изотопами соединения являются пригодными в исследованиях метаболизма (предпочтительно ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, ^2H или ^3H), методах обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)], включая анализы распределения лекарства или субстрата в тканях, или для радиоактивного лечения пациентов. В частности, меченное ^{18}F или ^{11}C

соединение может быть особенно предпочтительным для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Исследования ПЭТ и ОФЭКТ могут проводиться, как описано, например, в Brooks, D.J., “Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development,” *NeuroRx* 2005, 2(2), 226-236 и ссылках, цитируемых в нем. Более того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным временем полураспада *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению и их пролекарства в общем случае можно получать, проводя процедуры, описанные в схемах или в примерах и препаратах, представленных ниже, замещая легкодоступный меченный изотопом реагент не меченным изотопом реагентом.

Подразумевается, что номенклатура «C_{i-j}», где $j > i$, при применении в настоящем документе к классу заместителей относится к вариантам осуществления настоящего изобретения, для которых все и каждый из числа углеродных элементов от i до j , включая i и j , независимо реализованы. В качестве примера термин C₁₋₃ независимо относится к вариантам осуществления, которые имеют один углеродный элемент (C₁), вариантам осуществления, которые имеют два углеродных элемента (C₂), и вариантам осуществления, которые имеют три углеродных элемента (C₃).

Подразумевается, что любой дизаместитель, упомянутый в настоящем документе, охватывает различные возможности присоединения, если допускается более одной такой возможности. Например, в настоящем документе дизаместитель –A-B-, где $A \neq B$, относится к такому дизаместителю, в котором A присоединен к первому замещенному элементу и B присоединен ко второму замещенному элементу, а также относится к таким дизаместителям, в которых A присоединен ко второму замещенному элементу и B присоединен к первому замещенному элементу.

Настоящее изобретение также охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений, представленных Формулой (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib), или соединений из таблицы 1, фармацевтические композиции, содержащие эти соли, и способы применения этих солей.

Подразумевается, что «фармацевтически приемлемая соль» означает соль свободной кислоты или основания соединения, представленного в настоящем документе, которая является нетоксичной, биологически переносимой и иным образом биологически приемлемой для введения субъекту. См., в общем, S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Конкретные фармацевтически приемлемые соли — это соли,

которые являются фармакологически эффективными и пригодными для контактирования с тканями субъекта без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение, описанное в настоящем документе, может иметь достаточно кислотную группу, достаточно основную группу, оба типа функциональных групп или более чем одну каждого типа и соответствующим образом реагировать с рядом неорганических или органических оснований, а также неорганических или органических кислот для образования фармацевтически приемлемой соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibenбутираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Списки подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Для соединения Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) или соединения из таблицы 1, которое содержит азотистое основание, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактурионовая кислота, альфа-гидрокси кислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как

бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или любая совместимая смесь кислот, таких как представленные в качестве примера в настоящем документе, а также любая другая кислота или ее смесь, которые считаются эквивалентами или приемлемыми заместителями в свете обычной компетенции в области данной технологии.

Настоящее описание также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) или соединений из таблицы 1, а также к способам лечения, в которых используются такие фармацевтически приемлемые пролекарства. Термин «пролекарство» означает предшественника обозначенного соединения, который после введения субъекту дает соединение *in vivo* путем химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, при доведении до физиологического уровня pH пролекарство превращается в соединение по формуле). «Фармацевтически приемлемое пролекарство» — это пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту. Иллюстративные процедуры выбора и приготовления подходящих пролекарств описаны, например, в “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Настоящее описание также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) или соединений из таблицы 1, а также к использованию таких метаболитов в способах, представленных в настоящем документе. «Фармацевтически активный метаболит» означает фармацевтически активный продукт метаболизма в организме соединения Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib), или соединений из таблицы 1, или соли любого из вышеперечисленного. Пролекарства и активные метаболиты соединения можно определить с помощью обычных методик, известных или доступных в данной области техники. См., например, Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Фармацевтические композиции

В целях лечения фармацевтические композиции, содержащие соединения,

описанные в настоящем документе, могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество — это вещество, которое является нетоксичным и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту. Такие вспомогательные вещества способствуют введению соединений, описанных в настоящем документе, и являются совместимыми с активным ингредиентом. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают в себя стабилизаторы, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связывающие вещества, красители, объемообразующие агенты, эмульгаторы или вкусомодифицирующие агенты. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции в соответствии с настоящим описанием представляют собой стерильные композиции. Фармацевтические композиции могут быть получены с помощью методик смешивания, известных или доступных специалисту в данной области техники.

Стерильные композиции также предусмотрены настоящим изобретением, включая композиции, которые соответствуют национальным и местным правилам, регулирующим такие композиции.

Фармацевтические композиции и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть составлены в виде растворов, эмульсий, суспензий или дисперсий в подходящих фармацевтических растворителях или носителях, либо в виде пилюль, таблеток, пастилок, суппозиторий, саше, драже, гранул, порошков, порошков для восстановления или капсул вместе с твердыми носителями в соответствии с традиционными способами, известными в данной области техники для получения различных лекарственных форм. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут вводиться подходящим путем доставки, таким как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или глазной пути либо путем ингаляции. В некоторых вариантах осуществления композиции составлены для внутривенного или перорального введения.

Для перорального введения соединения по настоящему изобретению могут быть предложены в твердой форме, такой как таблетки или капсулы, или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения пероральных композиций соединения по настоящему изобретению могут быть составлены для получения дозы, например, от около 0,01 до около 50 мг/кг ежедневно, или от около 0,05 до около 20 мг/кг ежедневно, или от около 0,1 до около 10 мг/кг ежедневно. Дополнительные дозы включают в себя от около

0,1 мг до 1 г ежедневно, от около 1 мг до около 10 мг ежедневно, от около 10 мг до около 50 мг ежедневно, от около 50 мг до около 250 мг ежедневно или от около 250 мг до 1 г ежедневно. Пероральные таблетки могут содержать активные ингредиенты, смешанные с совместимыми фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как разбавители, дезинтегрирующие агенты, связывающие вещества, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные филлеры включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и тому подобное. Примеры жидких пероральных вспомогательных веществ включают в себя этанол, глицерин, воду и тому подобное. Крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота являются примерами дезинтегрирующих агентов. Связывающие вещества могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающие вещества, если присутствуют, могут представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты материалом, таким как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина, чтобы замедлить всасывание в желудочно-кишечном тракте, или могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием.

Капсулы для перорального введения включают в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул активные ингредиенты могут смешиваться с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены путем смешивания активного ингредиента с водой, маслом, таким как арахисовое или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут быть в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, могут быть лиофилизированными или могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать: фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлоза, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия и тому подобное); неводные носители, например, масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил или пропил п-гидроксibenзоат или сорбиновая кислота);

смачивающие агенты, такие как лецитин; и при необходимости ароматизаторы или красители.

Композиции по изобретению могут быть составлены для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального использования, включая внутривенный, внутримышечный, внутривенный, интраназальный или подкожный пути, агенты по настоящему описанию могут быть предложены в стерильных водных растворах или суспензиях, буферизированных до соответствующего pH и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Подходящие водные носители включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Такие формы могут быть представлены в единичной лекарственной форме, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекции, в многодозовых формах, таких как флаконы, из которых можно получить соответствующую дозу, либо в твердой форме или в форме первичного концентрата, которые можно использовать для получения инъекционного состава. Иллюстративные инфузионные дозы варьируются в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин. агента, смешанного с фармацевтическим носителем в течение периода в диапазоне от нескольких минут до нескольких дней.

Для назального, ингаляционного или перорального введения фармацевтические композиции по изобретению могут вводиться с помощью, например, спрея, также содержащего подходящий носитель.

Для местного применения соединения по настоящему изобретению могут быть составлены в виде кремов или мазей либо в виде аналогичного носителя, подходящего для местного введения. Для местного введения соединения по изобретению могут смешиваться с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1% до около 10% лекарства по отношению к носителю. В другом способе введения агентов по настоящему изобретению может использоваться пластырь для осуществления трансдермальной доставки.

Термин «лечение» или «процесс лечения» в контексте настоящего документа относится к подходу для получения полезного или желаемого результата, включая клинические результаты. Для целей настоящего описания полезный или желаемый результат включает в себя без ограничения: снижение тяжести или сдерживание ухудшения заболевания, симптома или состояния; облегчение симптома, и/или снижение степени тяжести симптома, и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с состоянием; остановку развития заболевания, симптома или состояния; облегчение заболевания, симптома или состояния; вызов регрессии заболевания, нарушения или

симптома (с точки зрения тяжести или частоты негативных симптомов) или остановку симптомов заболевания или состояния. Полезные или желаемые результаты также могут представлять собой замедление, остановку или реверсирование прогрессирующего течения заболевания или состояния. Например, полезные эффекты могут включать в себя замедление прогрессирования болезни Паркинсона с ранней стадии (например, продромальной стадии или стадии 1, 2 или 3) к более поздней стадии (например, стадии 4 или 5) либо остановку болезни Паркинсона на продромальной или ранней стадиях.

В контексте настоящего документа термин «задержка» развития заболевания или состояния означает задержку, препятствование, замедление, торможение, стабилизацию и/или отсрочку развития заболевания или состояния. Эта задержка может быть различной продолжительности, в зависимости от истории болезни и/или индивидуума, который подлежит лечению. Как очевидно специалисту в данной области техники, достаточная или значительная задержка может, по сути, включать в себя предотвращение, поскольку у индивидуума не развивается заболевание или состояние. Например, способ, который «задерживает» развитие болезни Паркинсона (например, на продромальной стадии у индивидуума) — это способ, который снижает вероятность развития заболевания в заданный период времени и/или уменьшает степень заболевания в заданный период времени по сравнению с вариантом неиспользования данного способа.

Термин «субъект» относится к пациенту-млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, например, к человеку. «Субъектом» может быть человек или может быть кот, собака, корова, крыса, мышь, лошадь или другое одомашненное млекопитающее.

Примеры заболеваний, которые характеризуются агрегацией белка, включают в себя болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви (болезнь телец Леви), болезнь Паркинсона с деменцией, множественную системную атрофию, амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Хантингтона, а также воспалительные заболевания, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронические пептические язвы, туберкулез, ревматоидный артрит, хронический синусит, гепатит (например, гепатит В или С), подагра, волчанка, плеврит, экзема, гастрит, псориаз, псориатический артрит, васкулит, ларингит, аллергические реакции, рассеянный склероз, болезнь Крона, травматическое повреждение головного мозга, CIDP (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия), атопический дерматит, обыкновенные угри, розацеа, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, травмы роговицы, нарушения роговицы, болезнь Штаргардта (ювенильная макулярная дегенерация), возрастная макулярная дегенерация,

сепсис, диабетические раны, вирус простого герпеса и грибковые, бактериальные, вирусные и опухолевые заболевания или состояния. Дополнительные примеры заболеваний включают в себя прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), болезнь Ниманна-Пика типа С, синдром раздраженного кишечника, остеоартрит, HSV роговицы, инсульт и ишемическую болезнь сердца.

В одном аспекте соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению специфически нацелены на димеры белка TLR2. Таким образом, эти соединения и фармацевтические композиции можно использовать для предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования димеризации белков TLR2 с другими лигандами природных белков, а также они используются в способах по настоящему изобретению для лечения неврологических и воспалительных заболеваний, связанных с такой димеризацией или вызванных ею. В некоторых вариантах осуществления способы лечения нацелены на болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь телец Леви, множественную системную атрофию, атопический дерматит, травматическое повреждение головного мозга или рассеянный склероз. Соединения, композиции и способы по настоящему изобретению также используются для смягчения вредного воздействия, которое является вторичным при димеризации белков и/или неправильной укладке, например, гибель нейрональных клеток.

В некоторых аспектах соединения, композиции и способы по настоящему изобретению используются для ингибирования димеризации TLR2. В альтернативных аспектах соединения, композиции и способы по настоящему изобретению используются для ингибирования димеризации TLR2 с помощью TLR1, или с помощью TLR6, или с помощью обоих.

В способах ингибирования по настоящему изобретению «эффективное количество» означает количество, достаточное для снижения, замедления прогрессирования или реверсирования димеризации TLR2. Измерение степени димеризации может быть выполнено с помощью обычных аналитических способов, таких как, например, описаны ниже. Такая модуляция является полезной в различных условиях, включая анализы *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления таких способов клетка представляет собой нервную клетку или клетку НЕК или ТНР.

В способах лечения в соответствии с настоящим изобретением «эффективное количество» означает количество или дозу, достаточные для того, чтобы в общем привести к желаемой терапевтической пользе у субъекта, нуждающегося в таком лечении. Эффективные количества или дозы соединений по настоящему изобретению могут

устанавливаться обычными способами, такими как моделирование, повышение дозы или клинические исследования, принимая во внимание обычные факторы, например, способ или путь введения или доставки лекарства, фармакокинетику агента, степень тяжести и течение инфекции, состояние здоровья, состояние и вес субъекта, а также суждения лечащего врача. Иллюстративная доза находится в диапазоне от около 1 мкг до 2 мг активного вещества на килограмм массы тела субъекта в сутки, например, от около 0,05 до 100 мг/кг/сутки, или от около 1 до 35 мг/кг/сутки, или от около 0,1 до 10 мг/кг/сутки. В альтернативных вариантах осуществления иллюстративная доза находится в диапазоне от около 1 мг до около 1 г в сутки или около 1-500, 1-250, 1-100, 1-50, 50-500 или 250-500 мг в сутки. Общая доза может вводиться в виде разовой дозы или отдельными дозами (например, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день).

После наступления у пациента улучшения его заболевания доза может быть скорректирована для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка или частота введения, или и то и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается желаемый терапевтический или профилактический эффект. Конечно, если симптомы уменьшились до соответствующего уровня, лечение может быть прекращено. Однако при любом повторении симптомов пациентам может понадобиться долговременная интермиттирующая терапия. Пациентам также может понадобиться долговременное хроническое лечение.

Комбинации лекарственных средств

Соединения по изобретению, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в фармацевтических композициях или способах в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами для лечения нейродегенеративных расстройств. Дополнительные активные ингредиенты для противоракового применения включают в себя другие противораковые терапевтические средства или агенты, которые смягчают неблагоприятные эффекты противораковых химиотерапевтических агентов. Такие комбинации могут служить для повышения эффективности, облегчения других симптомов заболевания, снижать один или более побочных эффектов или сокращать требуемую дозу соединения по изобретению. Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены в фармацевтической композиции, отдельной от соединения по настоящему изобретению, или могут быть включены вместе с соединением по настоящему изобретению в одну фармацевтическую композицию. Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены одновременно с, до или после введения соединения по настоящему изобретению.

Агенты комбинации, включая дополнительные активные ингредиенты, являются таковыми, которые, как известно или обнаружено, являются эффективными при лечении заболеваний, расстройств, состояний и симптомов, описанных в настоящем документе, включая такие агенты, которые являются активными в отношении другой мишени, связанной с заболеванием, расстройством или симптомом, такие как без ограничения а) соединения, которые устраняют неправильную укладку белков (например, лекарства, которые снижают выработку этих белков, которые повышают их клиренс или которые изменяют их агрегацию и/или размножение); b) соединения, которые лечат симптомы подобных расстройств (например, дофамин-замещающие терапии); и c) лекарства, которые выступают в качестве нейропротекторных агентов благодаря взаимодополняющему механизму (например, лекарства, которые нацелены на аутофагию, которые являются антиоксидантами и которые действуют по другим механизмам, например, антагонисты рецептора аденозина A2A).

Например, композиции и составы по настоящему изобретению, а также способы лечения могут дополнительно включать в себя другие лекарства или фармацевтические препараты, например, другие активные вещества, пригодные для лечения или паллиативного лечения неврологических или воспалительных заболеваний, связанных с димеризацией TLR2 или вызванных ею, например, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера (БА), болезни телец Леви (БТЛ) и множественной системной атрофии (MSA), а также связанных симптомов или состояний. Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать одно или более этих активных веществ, а способы лечения могут дополнительно включать в себя введение эффективного количества одного или более таких активных веществ. В определенных вариантах осуществления дополнительные активные вещества могут представлять собой антибиотики (например, антибактериальные или бактериостатические пептиды или белки), например, такие, которые являются эффективными против грамположительных или грамотрицательных бактерий, жидкости, цитокины, иммунорегуляторные средства, противовоспалительные средства, комплемент-активирующие средства, такие как пептиды или белки, содержащие коллагеноподобные домены или фибриноген-подобные домены (например, фиколин), углевод-связывающие домены и тому подобное, а также их комбинации. Дополнительные активные вещества, включая вещества, которые могут использоваться в таких композициях и способах, включают в себя лекарства дофаминовой терапии, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), ингибиторы моноаминоксидазы, корректоры нарушений

когнитивных функций (такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин), антагонисты рецептора аденозина 2А, ингибиторы бета-секретазы или ингибиторы гамма-секретазы. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению может быть объединено в фармацевтической композиции или способе лечения с одним или более лекарствами, выбранными из группы, состоящей из: такрина (Когнекса), донепезила (Арисепта), ривастигмина (Экселона), галантамина (Реминила), физостигмина, неостигмина, Икопезила (СР-118954, 5,7-дигидро-3-[2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло-[4,5-f]-1,2-бензизоксазол-6-она малеата), ER-127528 (4-[(5,6-диметокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил]метил-1-(3-фторбензил)пиперидина гидрохлорида), занапезила (ТАК-147; 3-[1-(фенилметил)пиперидин-4-ил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-8-ил)-1-пропана фумарата), Метрифоната (Т-588; (-)-R-альфа.-[[2-(диметиламино)этокси]метил] бензо[b]тиофен-5-метанола гидрохлорида), FK-960 (N-(4-ацетил-1-пиперазинил)-п-фторбензамид-гидрата), ТСН-346 (N-метил-N-2-пиропинилдибенз[b,f]оксепин-10-метанамина), SDZ-220-581 ((S)-альфа-амино-5-(фосфонометил)-[1,1'-бифенил]-3-пропионовой кислоты, мемантина (Наменды/Эксибы) и 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан-1-амина (Нерамексана), таренфлурбила (Флуризана), трамипросата (Альжемед), клиохинола, РВТ-2 (производного 8-гидроксихинилона), 1-(2-(2-Нафтил)этил)-4-(3-трифторметилфенил)-1, 2,3,6-тетрагидропиридина, гуперзина А, позатирелина, лейпролида или его производных, испрониклина, (3-аминопропил)(н-бутил)фосфиновой кислоты (SGS-742), N-метил-5-(3-(5-изопропоксипиридинил))-4-пентен-2-амина (испрониклина), 1-деканаминиума, N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-N-метил-N-октил-, внутренней соли (zt-1), салицилатов, аспирина, амоксирина, бенорилата, салицилата холина и магния, дифлунизала, фаисламина, метилсалицилата, сапицилата магния, салицилсалицилата, диклофенака, ацеклофенака, ацеметацина, бромфенака, этодолака, индометацина, набуметона, сулиндака, толметина, ибупрофена, карпрофена, фенбуфена, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, локсопрофена, напроксена, тиапрофеновой кислоты, супрофена, мефенамовой кислоты, меклофенамовой кислоты, фенилбутазона, азапропазона, метамизола, оксифенбутазона, сульфинпиразона, пироксикама, лорноксикама, мелоксикама, теноксикама, целекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба, парекоксиба, рофекоксиба, вальдекоксиба, нимесулида, арилалкановых кислот, 2-арилпропионовых кислот (профены), N-арилантрраниловых кислот (фенаминовых кислот), производных пиразолидина, оксикамов, ингибиторов СОХ-2, сульфанилидов, жирных незаменимых кислот и Минозака (2-(4-(4-метил-6-фенилпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидина дигидрохлорида гидрата) или их

комбинаций.

Способы применения

Соединения и фармацевтические композиции из настоящего документа могут использоваться для лечения или предотвращения заболевания или состояния у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, включающие в себя введение индивидууму, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) или соединения из таблицы 1, или их таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, включающие в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие одно или более соединений Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) или соединений из таблицы 1, или их таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для использования в лечении заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2. В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое вещество, как описано в настоящем документе, для использования в лечении заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2.

Также в настоящем документе предложено использование соединения Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) или соединения из таблицы 1, или их таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2. В некоторых вариантах осуществления предложено использование по меньшей мере одного химического вещества, как описано в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2.

В некоторых вариантах осуществления болезнь или состояние выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни телец Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, амиотрофического латерального склероза, болезни Хантингтона, прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), болезни Ниманна-Пика типа C,

воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронических пептических язв, синдрома раздраженного кишечника, туберкулеза, ревматоидного артрита, остеоартрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона, травматического повреждения головного мозга, CIDP (хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии), инсульта, ишемической болезни сердца, атопического дерматита, обыкновенных угрей, розацеа, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, травм роговицы, нарушений роговицы, HSV роговицы, болезни Штаргардта (ювенильной макулярной дегенерации), возрастной макулярной дегенерации, сепсиса, диабетических ран, вируса простого герпеса и грибковых, бактериальных, вирусных и опухолевых заболеваний или состояний. В некоторых вариантах осуществления болезнь или состояние выбраны из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни телец Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, амиотрофического латерального склероза, болезни Хантингтона, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронических пептических язв, туберкулеза, ревматоидного артрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона и травматического повреждения головного мозга.

Также предложены способы вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке, или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, включающие в себя приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) или соединения из таблицы 1, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления предложены способы вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке, или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, включающие в себя приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного химического вещества, как описано в настоящем документе.

Также в настоящем документе предложены композиции, содержащие одно или

более соединений Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib) или соединений из таблицы 1, или их таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, для использования при вмешательстве в гетеродимеризацию TLR2 в клетке, или модулировании, предотвращении, замедлении, реверсировании или ингибировании гетеродимеризации TLR2 в клетке. В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое вещество, как описано в настоящем документе, для использования при вмешательстве в гетеродимеризацию TLR2 в клетке, или модулировании, предотвращении, замедлении, реверсировании или ингибировании гетеродимеризации TLR2 в клетке.

Кроме того, в настоящем документе предложено использование по меньшей мере одного химического вещества, как описано в настоящем документе, такого как соединение Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib), или соединение из таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, в производстве лекарственного средства для вмешательства в гетеродимеризацию TLR2, или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования гетеродимеризации TLR2.

Наборы

Также предложены промышленные изделия и наборы, содержащие любое из соединений или фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе. Промышленное изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают в себя, например, бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предложенную в настоящем документе. Этикетка на контейнере может указывать, что фармацевтическая композиция используется для предотвращения, лечения или сдерживания состояния, описанного в настоящем документе, и может также содержать указания для использования *in vivo* или *in vitro*.

В одном аспекте в настоящем документе предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанные в настоящем документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению для лечения заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, у индивидуума, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые могут использоваться при введении соединения или композиции, например, флаконы, шприцы или пакеты для внутривенной инфузии. Набор может также

содержать стерильную упаковку.

Общие способы синтеза

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с помощью ряда процессов, как в общем описано ниже и более конкретно в примерах далее (например, схемах, представленных в примерах ниже). В следующих описаниях процессов символы при использовании в изображенных формулах следует понимать как такие, которые представляют группы, описанные выше по отношению к формулам в настоящем документе.

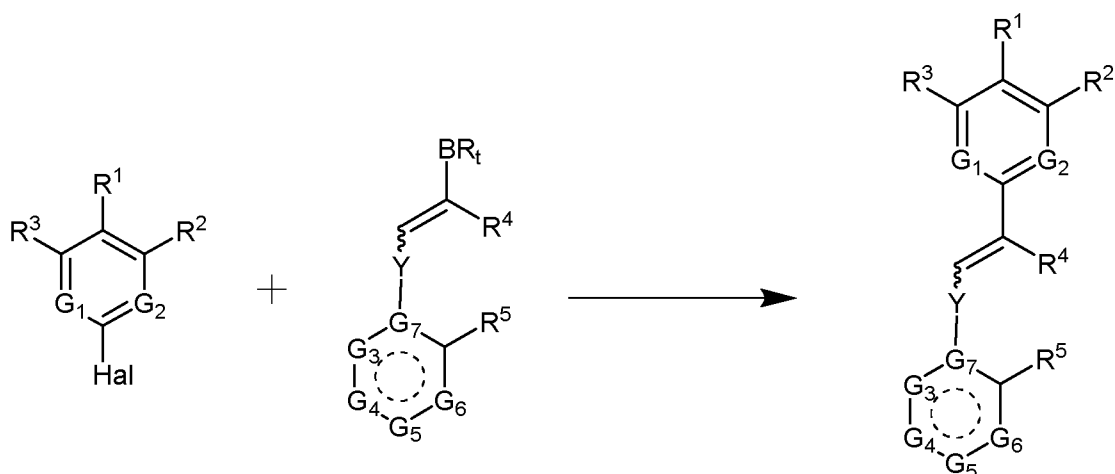
Там, где требуется получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую традиционную процедуру для разделения или разрешения энантиомеров. Таким образом, например, диастереомерные производные могут быть получены путем реакции смеси энантиомеров, например, рацемата, с соответствующим хиральным соединением. Диастереомеры затем могут быть разделены любым традиционным способом, например, кристаллизацией, с выделением желаемого энантиомера. В другом процессе разрешения рацемат может быть отделен с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, конкретный энантиомер при необходимости может быть получен с использованием соответствующего хирального промежуточного соединения в одном из описанных процессов.

Хроматография, перекристаллизация и другие традиционные процедуры разделения также могут использоваться с промежуточными соединениями или конечными продуктами, когда требуется получить конкретный изомер соединения или другим образом очистить продукт реакции.

Также предусмотрены сольваты соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и часто образуются в процессе кристаллизации. Гидраты образуются в случае, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются в случае, если растворителем является спирт.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (A), (A-1) или (A-2) могут быть синтезированы в соответствии со схемой A.

Схема А



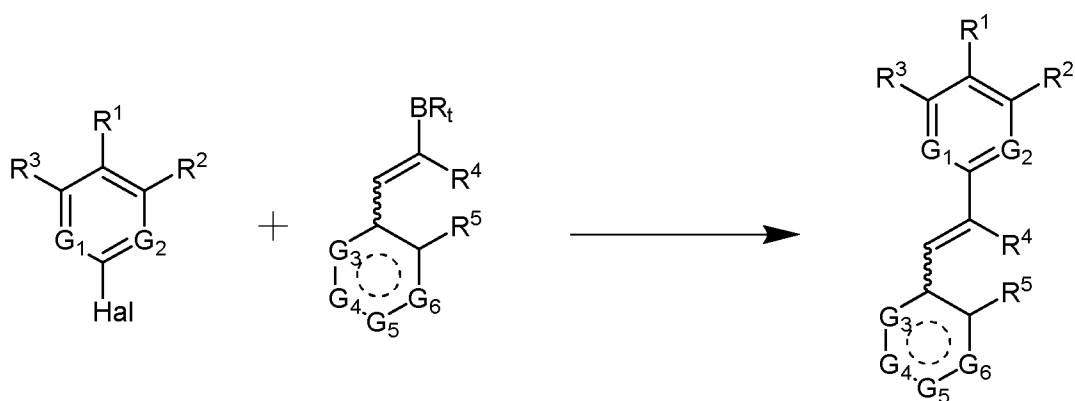
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для Формулы (А) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе; Hal представляет собой галоген, t равно 2 или 3, а R представляет собой $-OH$, $-O$ алкил

или галоген, либо $-BR_t$ представляет собой

или

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 1.

Схема 1



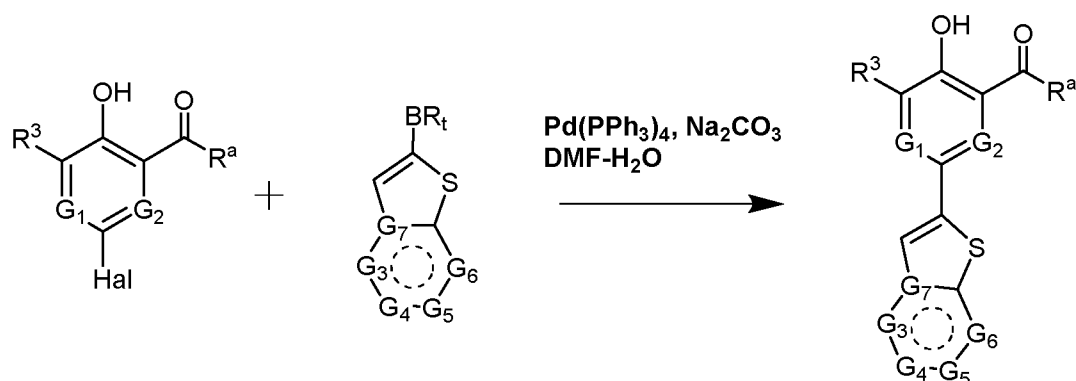
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе; Hal представляет собой галоген, t равно 2 или 3, а R представляет собой $-OH$, $-O$ алкил или

галоген, либо $-BR_t$ представляет собой

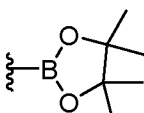
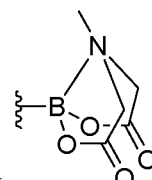
или

В некоторых вариантах вышеуказанной схемы 1 соединения Формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 1a.

Схема 1a

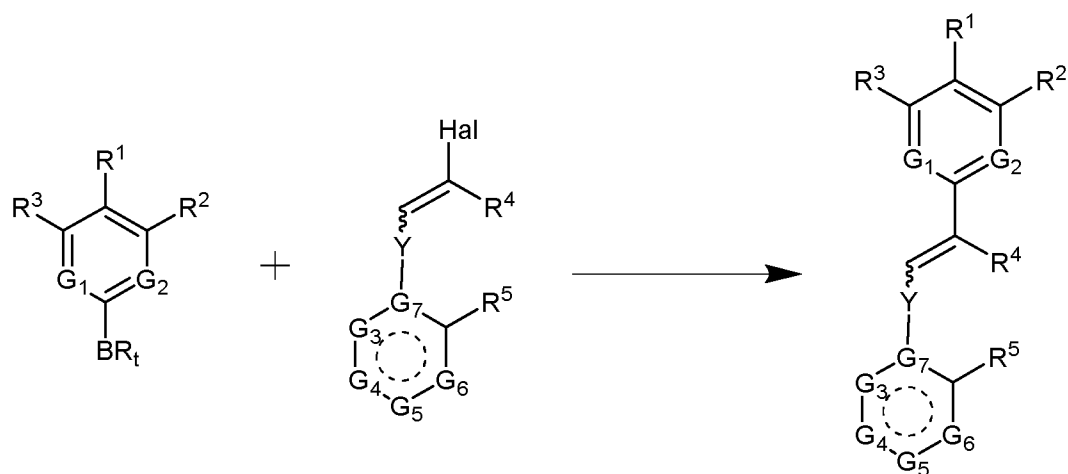


где R^3 , R^a , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе; Hal представляет собой галоген, t равно 2 или 3, а R представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{Оалкил}$ или

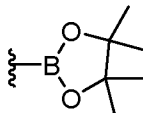
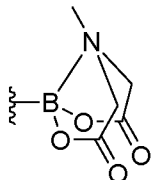
галоген, либо $-\text{BR}_t$ представляет собой  или .

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (A), (A-1) или (A-2) могут быть синтезированы в соответствии со схемой B.

Схема B

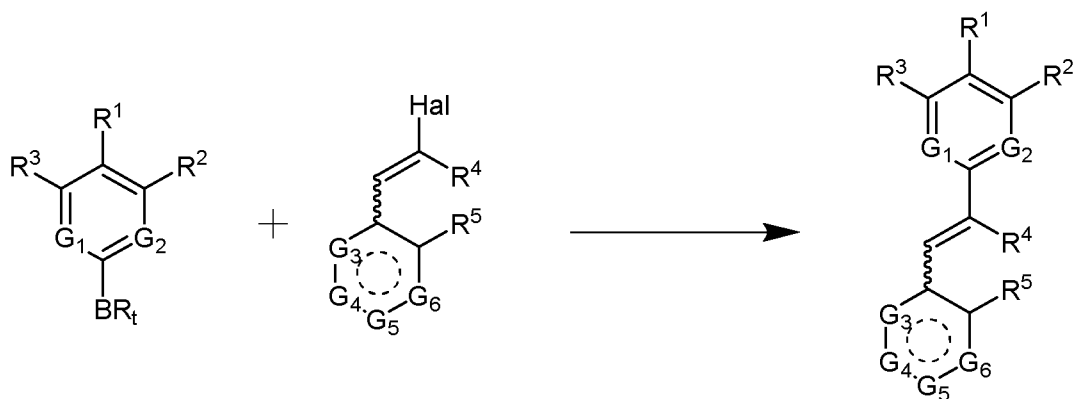


где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y, G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для Формулы (A) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе; Hal представляет собой галоген, t равно 2 или 3, а R представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{Оалкил}$

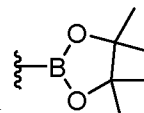
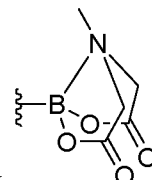
или галоген, либо $-BR_t$ представляет собой  или .

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 2.

Схема 2

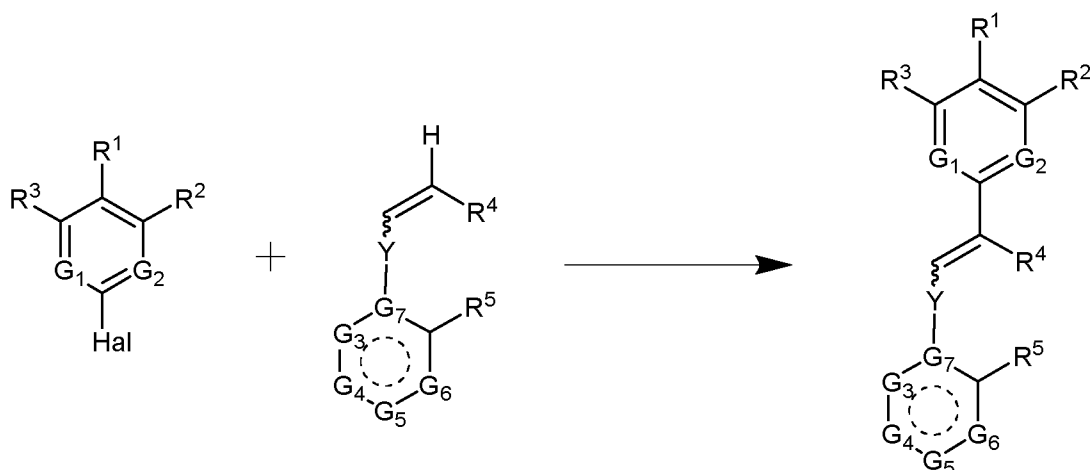


где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе; Hal представляет собой галоген, t равно 2 или 3, а R представляет собой $-OH$, $-O$ алкил или

галоген, либо $-BR_t$ представляет собой  или .

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (A), (A-1) или (A-2) могут быть синтезированы в соответствии со схемой C.

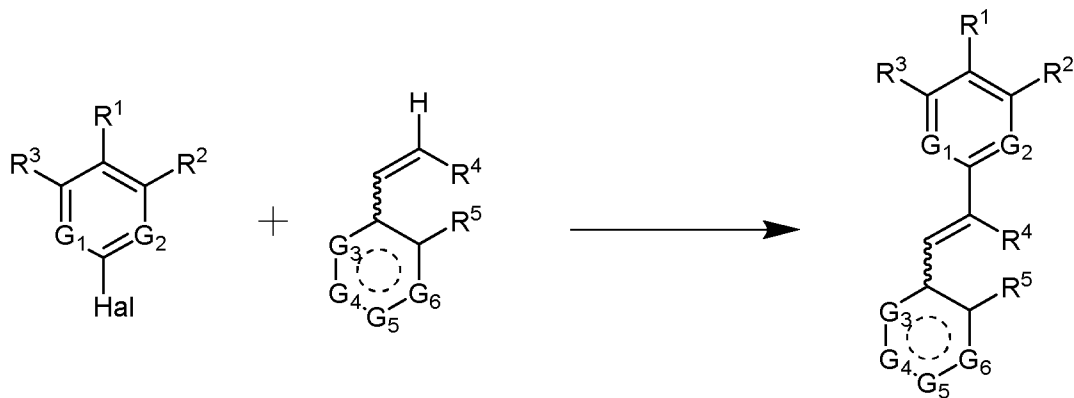
Схема С



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для Формулы (А) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе; а Hal представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (А), (А-1) или (А-2) синтезируется посредством реакции сочетания Хека.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 3.

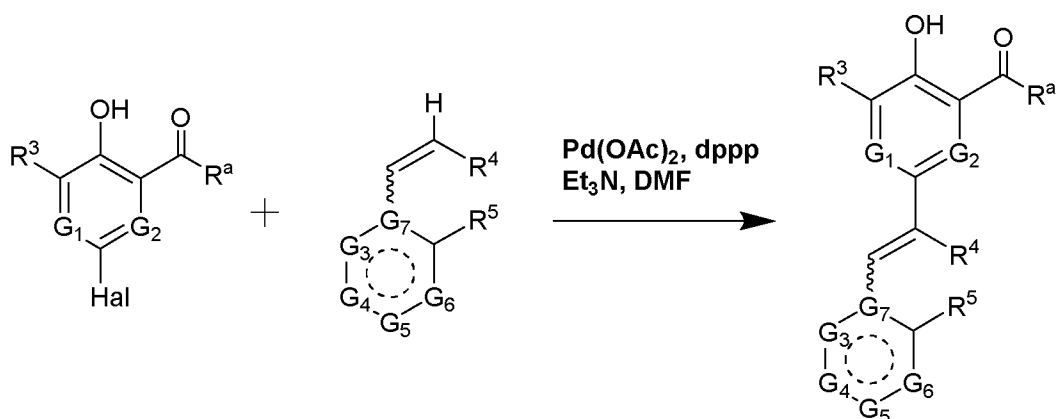
Схема 3



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 и G_6 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе; а Hal представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib) синтезируется посредством реакции сочетания Хека.

В некоторых вариантах вышеуказанной схемы 3 соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 3а.

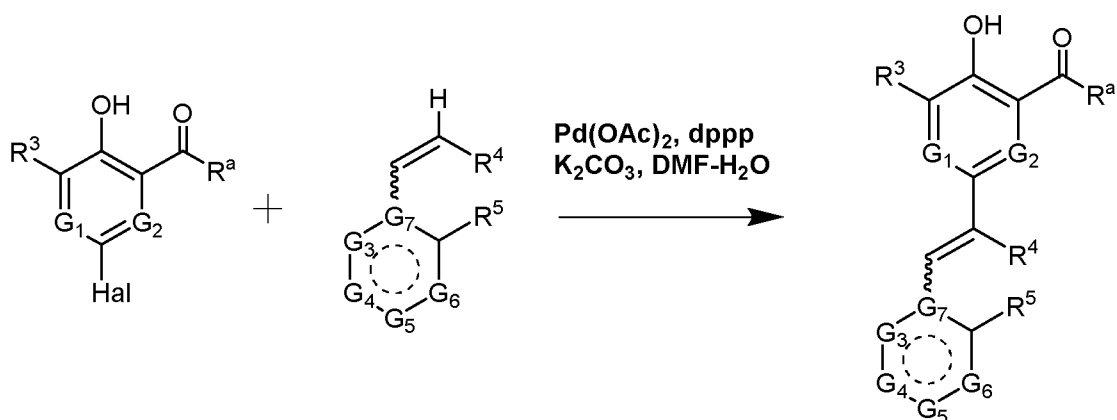
Схема 3а



где R^3 , R^4 , R^5 , R^a , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе, а Hal представляет собой галоген.

В некоторых вариантах вышеуказанной схемы 3 соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 3b.

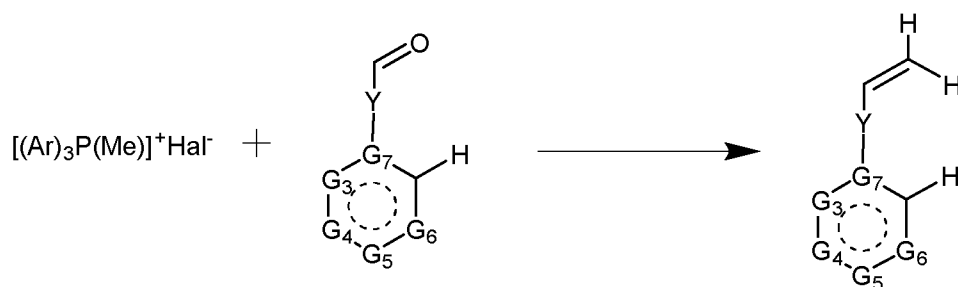
Схема 3b



где R^3 , R^4 , R^5 , R^a , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для Формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе, а Hal представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib), могут быть синтезированы в соответствии со схемой 4.

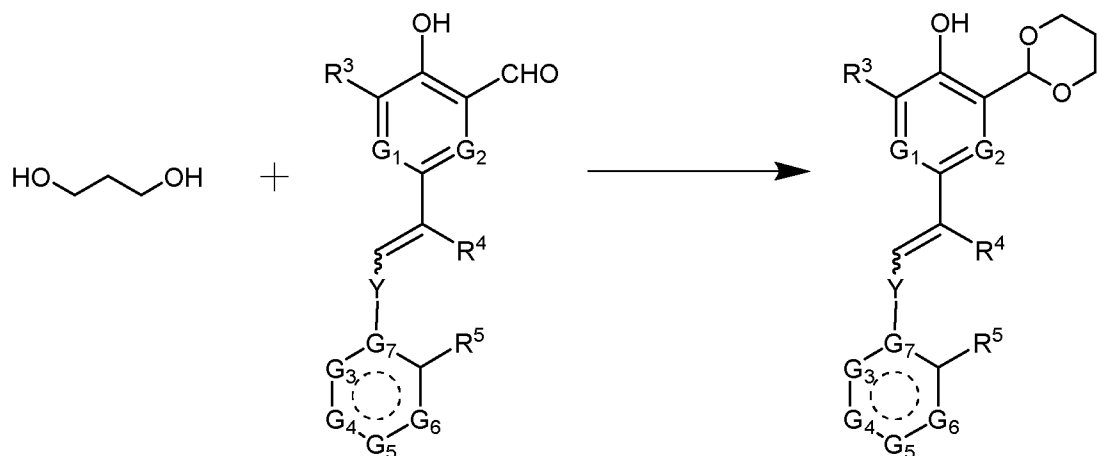
Схема 4



где G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , G_7 и Y являются такими, как определено для Формулы (А) или любых ее вариаций, подробно описанных в настоящем документе; Hal представляет собой галоген, а Ar представляет собой арил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (А) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 5.

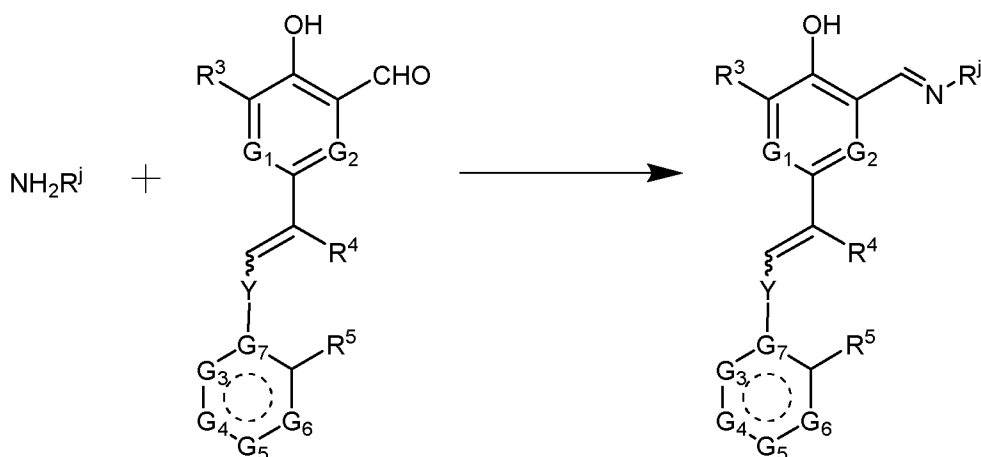
Схема 5



где R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , G_7 и Y являются такими, как определено для Формулы (А) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (А) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 6.

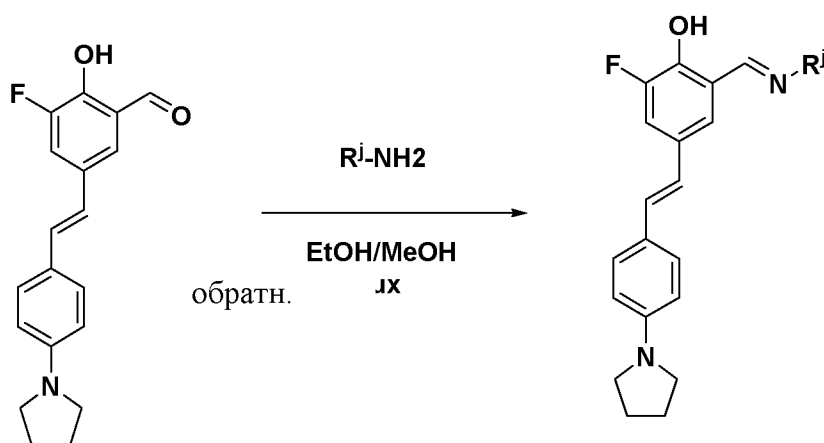
Схема 6



где R^3 , R^4 , R^5 , R^j , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , G_7 и Y являются такими, как определено для Формулы (A) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе.

В некоторых вариантах вышеуказанной схемы 6 соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 6a.

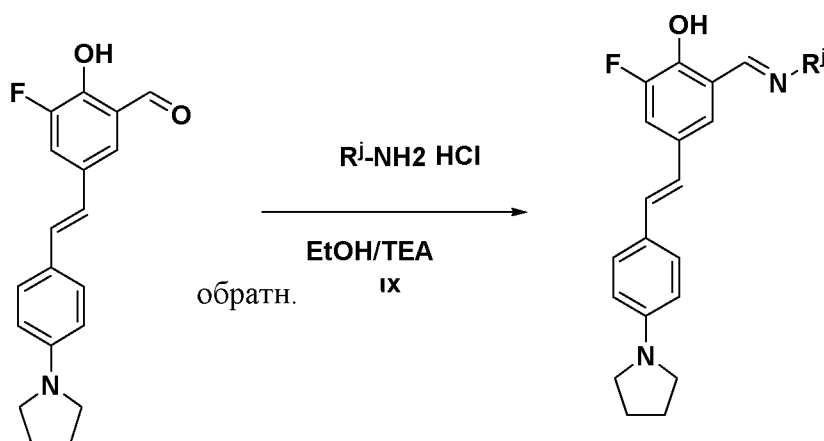
Схема 6a



где R^j является таким, как определено для Формулы (A) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе. В одном варианте осуществления процедуры, как описано в схеме 6a, (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (1 экв.) и аминное соединение $\text{R}^j\text{-NH}_2$ (1 экв.) растворяют в этаноле или метаноле. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель большей частью удаляют, а остаток фильтруют. Осадок промывают этанолом и сушат в условиях вакуума с получением желаемого продукта.

В некоторых вариантах схемы 6 соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 6b.

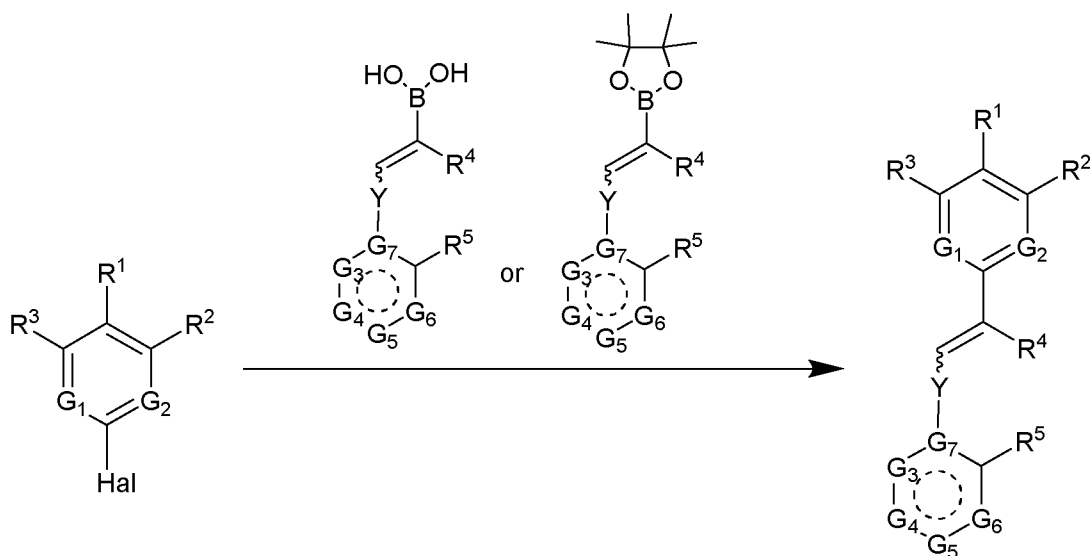
Схема 6b



где R^j является таким, как определено для Формулы (A) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе. В одном варианте осуществления процедуры, как описано в схеме 6b, (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (1 экв.), соль HCl соединения $R^j\text{-NH}_2$ (1,5 экв. или 2 экв.) и ТЭА (2 экв. или 3 экв.) растворяют в этаноле. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель большей частью удаляют, а остаток фильтруют. Осадок промывают этанолом и сушат в условиях вакуума с получением желаемого соединения. В другом варианте осуществления процедуры, как описано в схеме 6b, (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (1 экв.) и свободный амин $R^j\text{-NH}_2$ или соль HCl амина $R^j\text{-NH}_2$ (2 экв. или 1,2 экв.) растворяют в этаноле с ТЭА (2 экв. или 3 экв.) или без него. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученный осадок фильтруют, промывают метанолом и сушат в условиях вакуума с получением желаемого соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (A) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 7.

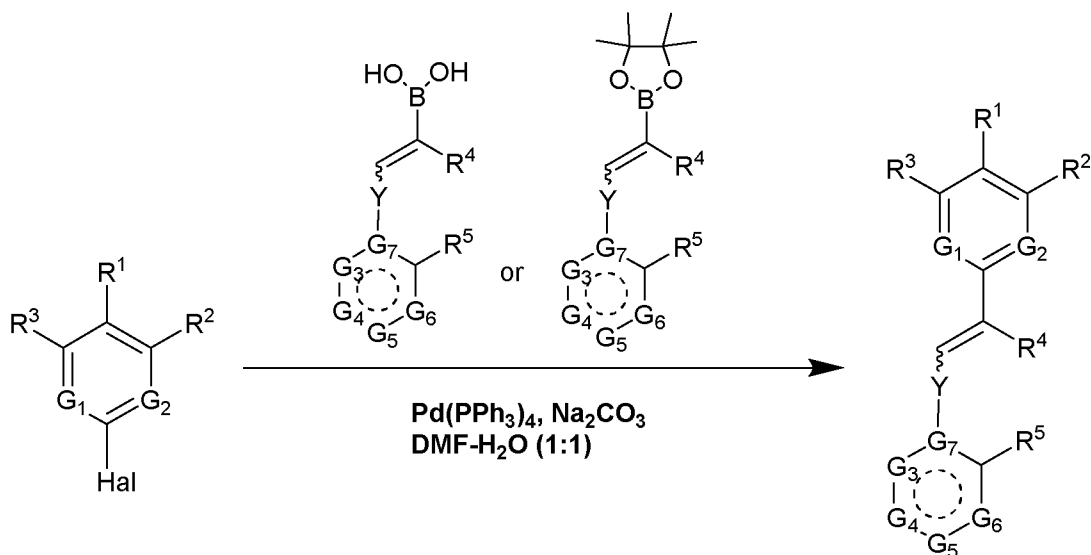
Схема 7



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , G_7 и Y являются такими, как определено для Формулы (A) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе, а Hal представляет собой галоген.

В некоторых вариантах вышеуказанной схемы 7 соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 7a.

Схема 7a



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , G_7 и Y являются такими, как определено для Формулы (A) или любой ее вариации, подробно описанной в настоящем документе.

Химический синтез

Иллюстративные химические вещества, используемые в способах по настоящему изобретению, будут теперь описаны со ссылкой на следующие конкретные примеры. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для получения различных соединений по настоящему документу исходные материалы могут быть соответствующим

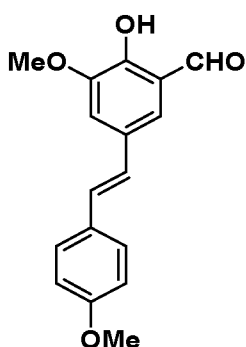
образом выбраны, так что желаемые в конечном итоге заместители будут проведены через схему реакции с защитной группой или без нее в зависимости от ситуации с получением желаемого продукта. Альтернативно, может быть необходимым или желательным использовать вместо желаемого в конечном итоге заместителя подходящую группу, которую можно провести через схему реакции и заменить при необходимости желаемым заместителем. Более того, специалисту в данной области техники будет понятно, что трансформации, показанные в схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп. Каждую реакцию из изображенных на общих схемах можно проводить при температуре от около 0 °С до температуры кипения с обратным холодильником используемого органического растворителя. Меченные изотопами соединения, как описано в настоящем документе, получают в соответствии со способами, описанными ниже, используя соответствующим образом меченные исходные материалы. Такие материалы, как правило, доступны от коммерческих поставщиков радиоактивно меченных химических реагентов.

Примеры

Следующие примеры предоставлены лишь для иллюстрации, но не для ограничения настоящего описания. Специалисту в данной области техники будет понятно, что следующие реакции и схемы синтеза могут быть модифицированы путем выбора подходящих исходных материалов и реагентов, чтобы получить другие соединения. Формулы (A), (A-1), (A-2), (I), (Ia) или (Ib). Соединения получают с помощью общих способов, описанных выше.

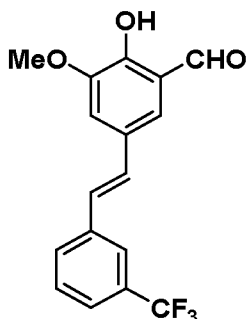
В примерах используются следующие сокращения: Ac (ацетат), Boc (трет-бутилоксикарбонил), dba (дибензилиденацетон), ДХМ (дихлорметан), ДМФА (N,N-диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен), ЭА или EtOAc (этилацетат), Et (этил), EtOH (этанол), ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), ЛАН (литийалюминийгидрид), mCPBA (мета-хлорпероксибензойная кислота), Me (метил), MeOH (метанол), n-BuLi (н-бутиллитий), OMe (метокси), PdCl₂(dppf) ((1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) дихлорид), Pd₂(dba)₃ (трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)), Pd(OAc)₂ (палладия(II) ацетат), Pd(PPh₃)₄ (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), PPh₃ (трифенилфосфан), PinB (бис(пинаколато)дифторборон), PMB (4-метоксибензил), PMB-Cl (4-метоксибензилхлорид), ТЭА (триметиламин), ТФК (трифторуксусная кислота), ТГФ (тетрагидрофуран) и ТСХ (тонкослойная хроматография).

Пример 1. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)бензальдегид



В стеклянном запечатанном колпачком флаконе объемом 30 мл 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (231 мг, 1,0 ммоль), (Е)-(4-метоксистирил)бороновую кислоту (214 мг, 1,2 ммоль) и Na_2CO_3 (666 мг, 6,0 ммоль) суспендировали в ДМФА-воде (10 мл). Затем барботировали газообразным аргонem в течение одной-двух минут, в реакционный флакон добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (63 мг, 0,05 ммоль), закрывали герметичным колпачком, и продолжали при 105°C в течение 16 часов на мешалке с чашкой, содержащей металлические гранулы. Затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и переносили в разделительную воронку с помощью дихлорметана. Водный слой подкисляли 2,0 N HCl до $\text{pH} \sim 4,0$ и экстрагировали дополнительным дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и полностью выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан через гексан-EtOAc (0-100%)) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (52 мг, выход 18%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,06 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,55 – 7,35 (м, 2H), 7,27 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,94 – 6,87 (м, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,84 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$, 285; найдено, 285.

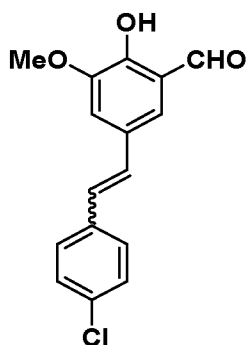
Пример 2. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-(трифторметил)стирил)бензальдегид



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и (Е)-4,4,5,5-тетраметил-2-(3-(трифторметил)стирил)-1,3,2-диоксаборолана (358 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого

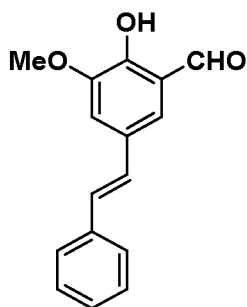
цвета (92 мг, выход 29%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,14 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,70 – 7,61 (м, 1H), 7,50 (дт, $J = 15,3, 7,8$ Гц, 2H), 7,36 – 7,29 (м, 2H), 7,13 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$, 323; найдено, 323.

Пример 3. 5-(4-хлорстирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид



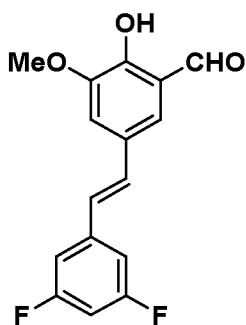
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и (E)-2-(4-хлорстирил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (318 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением цис/транс смеси указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (58 мг, выход 20%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,22 – 10,92 (м, 1H), 10,04 – 9,73 (м, 1H), 7,53 – 7,36 (м, 1H), 7,36 – 7,32 (м, 1H), 7,31 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,21 – 7,17 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 7,06 – 6,93 (м, 2H), 3,99 – 3,92 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$, 311; найдено, 311.

Пример 4. (E)-2-гидрокси-3-метокси-5-стирилбензальдегид



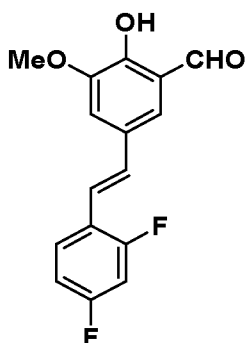
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и (E)-стирилбороновой кислоты (178 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневатого-желтого цвета (122 мг, выход 48%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,10 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,57 – 7,43 (м, 2H), 7,38 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,29 (дд, $J = 5,3, 3,2$ Гц, 3H), 7,06 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 255; найдено, 255.

Пример 5. (E)-5-(3,5-дифторстирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид



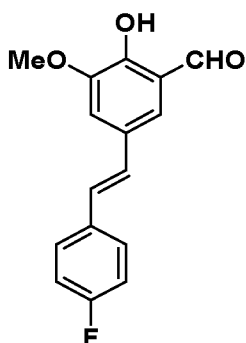
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и (E)-2-(3,5-дифторстирил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (319 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (38 мг, выход 13%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,15 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 7,01 (дт, $J = 7,0, 2,1$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,72 (тт, $J = 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3$, 291; найдено, 291.

Пример 6. (E)-5-(2,4-дифторстирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид



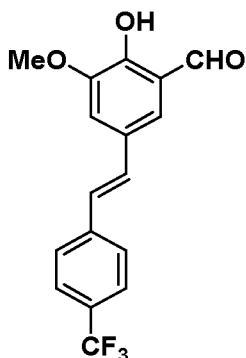
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и (E)-2-(2,4-дифторстирил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (319 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневатого-желтого цвета (152 мг, выход 52%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,12 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 7,55 (тд, $J = 8,6, 6,4$ Гц, 1H), 7,29 (к, $J = 2,0$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J = 8,4, 2,7$ Гц, 1H), 6,85 (ддд, $J = 11,1, 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3$, 291; найдено, 291.

Пример 7. (E)-5-(4-фторстирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид



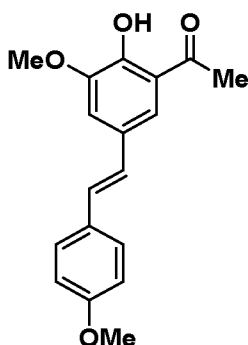
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и (E)-(4-фторстирил)бороновой кислоты (199 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (78 мг, выход 29%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,09 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,52 – 7,41 (м, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,10 – 7,02 (м, 2H), 6,97 (с, 2H), 3,99 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FO}_3$, 273; найдено, 273.

Пример 8. (E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(трифторметил)стирил)бензальдегид



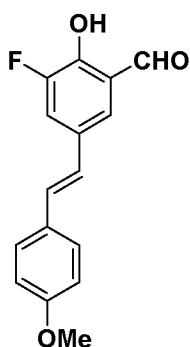
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и (E)-(4-(трифторметил)стирил)бороновой кислоты (259 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (58 мг, выход 18%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,14 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,65 – 7,57 (м, 4H), 7,33 – 7,28 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$, 323; найдено, 323.

Пример 9. (E)-1-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4-метоксистирил)фенил)этан-1-он



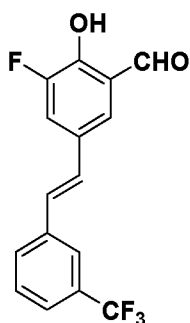
Указанное в заголовке соединение получали из 1-(5-бром-2-гидрокси-3-метоксифенил)этан-1-она (245 мг, 1,0 ммоль) и (E)-(4-метоксистирил)бороновой кислоты (214 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (58 мг, выход 19%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 12,59 (с, 1H), 7,51 – 7,41 (м, 2H), 7,38 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,96 – 6,85 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,68 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 299; найдено, 299.

Пример 10. (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-метоксистирил)бензальдегид



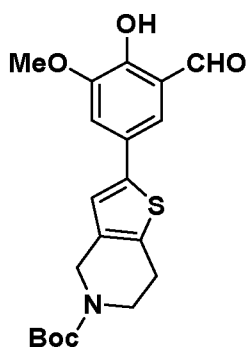
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и (E)-(4-метоксистирил)бороновой кислоты (214 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (69 мг, выход 19%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,90 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,53 (дд, $J = 11,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,46 – 7,41 (м, 3H), 6,97 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,94 – 6,90 (м, 2H), 6,87 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FO}_3$, 273; найдено, 273.

Пример 11. (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(трифторметил)стирил)бензальдегид



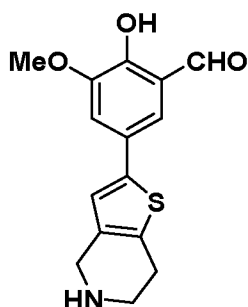
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(3-(трифторметил)стирил)-1,3,2-диоксаборолана (358 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (67 мг, выход 22%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,99 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J = 11,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,55 – 7,46 (м, 3H), 7,09 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O}_2$, 311; найдено, 311.

Пример 12. трет-бутил 2-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксифенил)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат

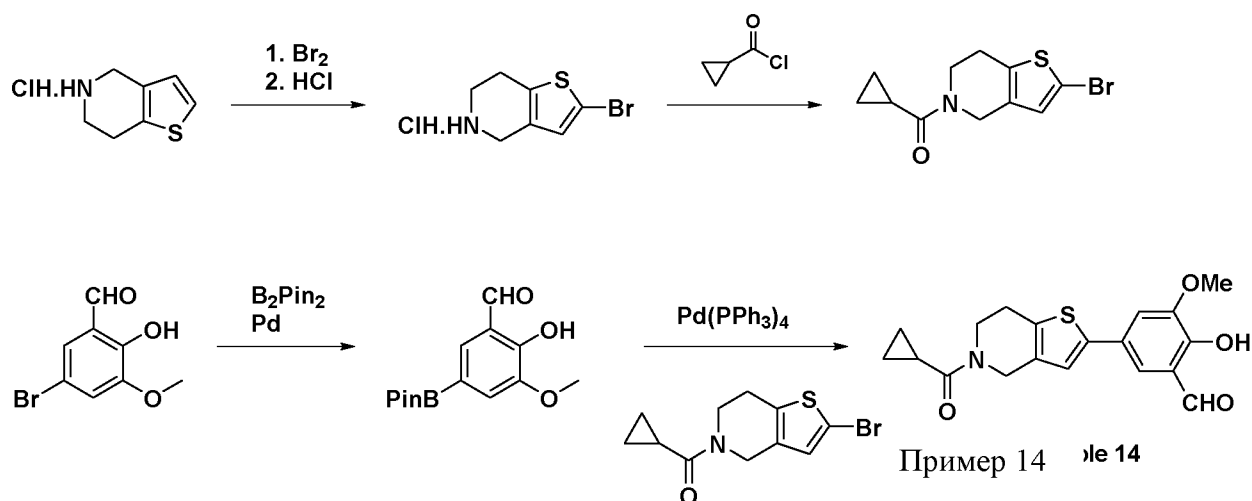


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (462 мг, 2,0 ммоль) и трет-бутил 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (876 мг, 2,4 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (476 мг, выход 61%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,06 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,33 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 2,86 (с, 2H), 1,50 (с, 9H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$, 412; найдено, 412.

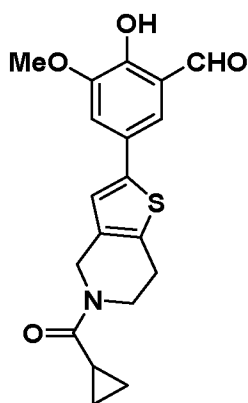
Пример 13. 2-гидрокси-3-метокси-5-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)бензальдегида гидрохлорид



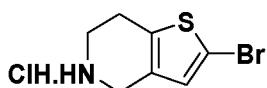
Указанное в заголовке соединение получали из полученного выше примера 12, трет-бутил 2-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксифенил)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (97 мг, 0,25 ммоль), в дихлорметане (2,0 мл), обработанного 4 N HCl в диоксане (2,0 мл) в течение 3 часов при комнатной температуре в стеклянном запечатанном колпачком флаконе (30 мл). Затем летучие вещества полностью выпаривали и полностью высушивали с помощью лиофилизатора с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (48 мг). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,44 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 9,48 (с, 2H), 7,43 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,57 (с, 1H), 3,43 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,05 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$, 290; найдено, 290.



Пример 14. 5-(5-(циклопропанкарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

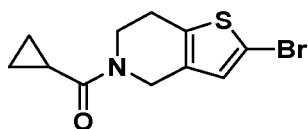


Этап 1: 2-бром-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин.HCl



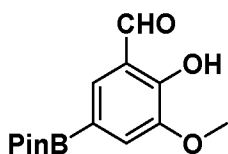
Раствор брома (0,51 мл, 10,0 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) добавляли к раствору 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина гидрохлорида (1,75 г, 10,0 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию гасили насыщ. бикарбонатом натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Три органических экстракта объединяли, промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия. Добавляли 6 N HCl (газ)/диоксан (10 мл) и смесь концентрировали в условиях вакуума с получением желаемого продукта (1,7 г, выход 67%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для C_7H_8BrNS , 219; найдено, 219.

Этап 2: (2-бром-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил)(циклопропил)метанон



ТЭА (1,65 мл, 11,9 ммоль) и циклопропанкарбонила хлорид (0,39 мл, 4,3 ммоль) последовательно добавляли к раствору 2-бром-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин.HCl (1 г, 3,95 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5:1-1:1) с получением желаемого продукта (0,97 г, выход 86%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{11}H_{12}BrNOS$, 287; найдено, 287.

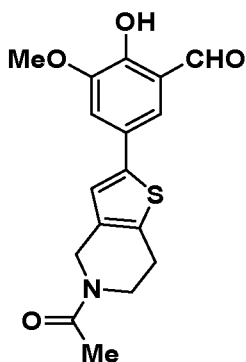
Этап 3: 2-гидрокси-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



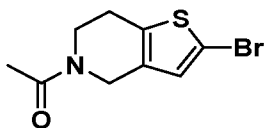
Смесь 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (1,15 г, 5,0 ммоль), бис(пинаколато)диборона (1,4 г, 5,5 ммоль), ацетата калия (1,5 г, 15,0 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,4 г, 0,5 ммоль) в диоксане (30 мл) нагревали при 110°C в течение 4 ч. Реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1-5:1) с получением желаемого продукта (310 мг, выход 22%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 11,37 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

Этап 4: Смесь 2-гидрокси-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (50 мг, 0,18 ммоль), (2-бром-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил)(циклопропил)метанона (51 мг, 0,18 ммоль), Na_2CO_3 (96 мг, 0,9 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (2 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (13 мг, выход 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 11,07 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,74 (м, 2H), 3,98 (с, 5H), 2,93 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,04 (м, 2H), 0,84 (м, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$, 356; найдено, 356.

Пример 15. 5-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид



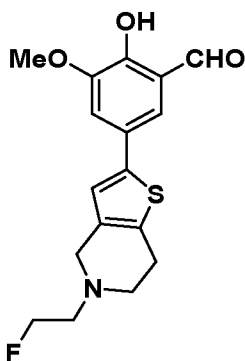
Этап 1: 1-(2-бром-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил)этанон



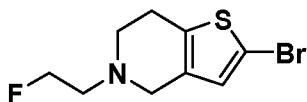
ТЭА (1,65 мл, 11,9 ммоль) и ацетилхлорид (0,35 мл, 4,3 ммоль) последовательно добавляли к раствору 2-бром-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина гидрохлорида (1 г, 3,95 ммоль), полученного в соответствии с примером 14, в ТГФ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5:1-1:1) с получением желаемого продукта (0,93 г, выход 91%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_9H_{10}BrNOS$, 261; найдено, 261.

Этап 2: Смесь 1-(2-бром-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-ил)этанона (259 мг, 1,0 ммоль), 2-гидрокси-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (278 мг, 1,0 ммоль), полученного в соответствии с примером 14, Na_2CO_3 (530 мг, 5,0 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (58 мг, 0,05 ммоль) в ДМФА (10 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (52 мг, выход 16%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 11,07 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,55 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,94 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,19 (м, 3H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{17}H_{17}NO_4S$, 332; найдено, 332.

Пример 16. 5-(5-(2-фторэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид

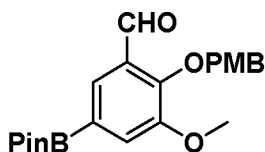


Этап 1: 2-бром-5-(2-фторэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин



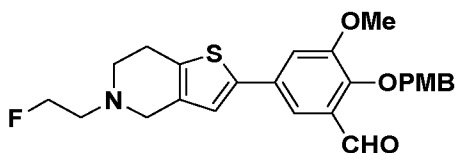
КОН (1,1 г, 19,75 ммоль) и 1-бром-2-фторэтан (4,98 г, 39,5 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина гидрохлорида (1 г, 3,95 ммоль), полученного в соответствии с примером 14, в MeOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 20:1-10:1) с получением желаемого продукта (0,88 г, выход 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 6,68 (с, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,80-2,94 (м, 6H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrFNS}$, 265; найдено, 265.

Этап 2: 3-метокси-2-(4-метоксибензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



РМВ-Cl (0,54 мл, 4,0 ммоль) добавляли к смеси 2-гидрокси-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль), полученного в соответствии с примером 14, и карбоната калия (552 мг, 4,0 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (30 мл x 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20:1-10:1) с получением желаемого продукта (0,63 г, выход 82%).

Этап 3: 5-(5-(2-фторэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)бензальдегид

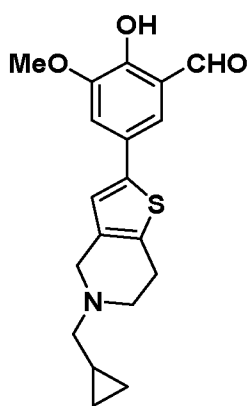


Смесь 2-бром-5-(2-фторэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина (263 мг, 1,0 ммоль), 3-метокси-2-(4-метоксибензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (398 мг, 1,0 ммоль), Na_2CO_3 (320 мг, 3,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 мг, 0,05

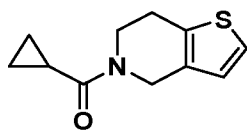
ммоль) в ДМФА (10 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (160 мг, выход 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 10,20 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,05 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,72 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,74 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 2,93 (м, 6H).

Этап 4: 5-(5-(2-фторэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)бензальдегид (160 мг, 0,36 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор концентрировали в условиях вакуума. Остаток растворяли в насыщ. бикарбонате натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (88 мг, выход 75%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 11,10 (уш, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,79 (м, 1H), 4,67 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,76 (с, 2H), 3,00 (м, 6H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$, 336; найдено, 336.

Пример 17. 5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид



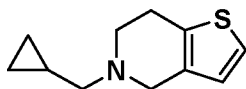
Этап 1: Циклопропил(6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил)метанон



ТЭА (4,77 мл, 34,3 ммоль) и циклопропанкарбонила хлорид (1,14 мл, 12,6 ммоль) последовательно добавляли к раствору 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина гидрохлорида (2 г, 11,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали

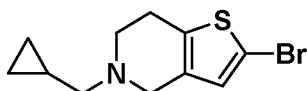
в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл х 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл х 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, выход 93%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{11}H_{13}NOS$, 208; найдено, 208.

Этап 2: 5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин



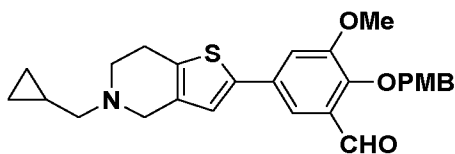
ЛАН (700 мг, 18,4 ммоль) добавляли к раствору циклопропил(6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-ил)метанона (1 г, 4,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, гасили водой (30 м) и экстрагировали этилацетатом (30 мл х 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл х 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100:1-20:1) с получением желаемого продукта (0,64 г, выход 69%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{11}H_{15}NS$, 194; найдено, 194.

Этап 3: 2-бром-5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин



Бром (0,13 мл, 2,59 ммоль) добавляли к раствору соединения 2 (500 мг, 2,59 ммоль) в ДМФА/воде (6 мл/12 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Реакцию гасили насыщ. бикарбонатом натрия (20 м) и экстрагировали этилацетатом (30 мл х 3). Три органических экстракта объединяли, промывали солевым раствором (10 мл х 2), сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100:1-30:1) с получением желаемого продукта (0,41 г, выход 58%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{11}H_{14}BrNS$, 272; найдено, 272.

Этап 4: 5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)бензальдегид

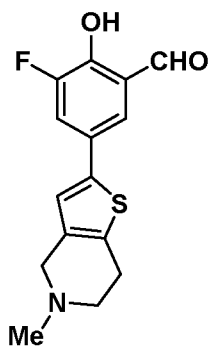


Смесь 2-бром-5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина (271

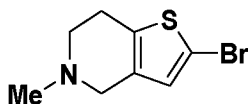
мг, 1,0 ммоль), 3-метокси-2-(4-метоксибензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (398 мг, 1,0 ммоль), полученного в соответствии с примером 16, Na_2CO_3 (320 мг, 3,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 мг, 0,05 ммоль) в ДМФА (10 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (90 мг, выход 19%).

Этап 5: 5-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-метокси-2-((4-метоксибензил)окси)бензальдегид (90 мг, 0,19 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор концентрировали в условиях вакуума. Остаток растворяли в насыщ. бикарбонате натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (57 мг, выход 85%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 10,31 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,27 (м, 4H), 3,03 (м, 4H), 1,09 (м, 1H), 0,61 (м, 2H), 0,29 (м, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$, 344; найдено, 344.

Пример 18. 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)бензальдегид



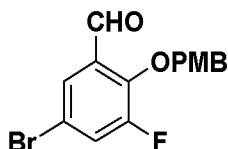
Этап 1: 2-бром-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин



Смесь водного раствора формальдегида (3,93 мл, 39,5 ммоль, концентрация 37%), уксусной кислоты (2 мл), 2-бром-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина гидрохлорида (1 г, 3,95 ммоль), полученного в соответствии с примером 14, и NaBH_3CN (0,50 г, 79,0 ммоль) в MeOH (12 мл) перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь гасили

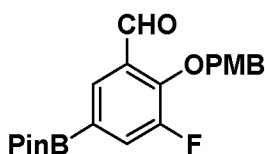
водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл х 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл х 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан = 20:1:1-5:1:1) с получением желаемого продукта (0,32 г, выход 35%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_8H_{10}BrNS$, 232; найдено, 232.

Этап 2: 5-бром-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)бензальдегид



PMB-Cl (1,79 г, 11,5 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (1 г, 4,6 ммоль) и карбоната калия (1,9 г, 13,8 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при КТ. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл х 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (30 мл х 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100:1-20:1) с получением желаемого продукта (1,37 г, выход 88%).

Этап 3: 3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид

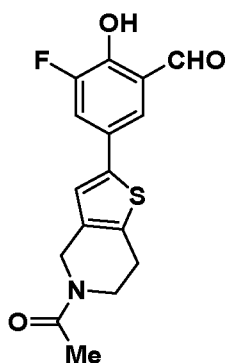


Смесь 5-бром-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)бензальдегида (1,37 г, 4,1 ммоль), бис(пинаколато)диборона (1,1 г, 4,5 ммоль), ацетата калия (1,2 г, 12,3 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (0,3 г, 0,4 ммоль) в диоксане (30 мл) нагревали при $110^\circ C$ в течение 4 ч. Реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл х 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл х 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1-5:1) с получением желаемого продукта (1,14 г, выход 73%).

Этап 4: Смесь 2-бром-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина (84 мг, 0,36 ммоль), 3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (140 мг, 0,36 ммоль), Na_2CO_3 (192 мг, 1,81 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (21 мг,

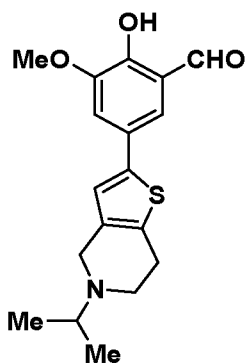
0,02 ммоль) в ДМФА (7 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. РМВ был удален в ходе реакции. Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (15 мг, выход 10%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 10,28 (с, 1H), 7,76 (дд, J=12,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,27 (м, 4H), 2,88 (с, 3H); ЖХ-МС m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₁₅H₁₄FNO₂S, 292; найдено, 292.

Пример 19. 5-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид

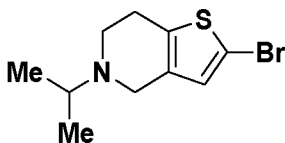


Смесь 1-(2-бром-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил)этанона (67 мг, 0,26 ммоль), полученного в соответствии с примером 15, 3-фтор-2-(4-метоксибензилкоси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (100 мг, 0,26 ммоль), полученного в соответствии с примером 18, Na₂CO₃ (137 мг, 1,30 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (15 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. РМВ был удален в ходе реакции. Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (39 мг, выход 47%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (ДМСО-д₆, 400 МГц) δ 11,12 (уш, 1H), 10,30 (с, 1H), 7,80 (дд, J=12,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 4,52 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 2,76-2,88 (м, 2H), 2,08-2,11 (м, 3H); ЖХ-МС m/z [M-H]⁻ рассчит. для C₁₆H₁₄FNO₃S, 318; найдено, 318.

Пример 20. 2-гидрокси-5-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-метоксибензальдегид



Этап 1: 2-бром-5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин

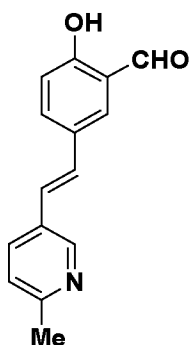


Ацетон (1,83 г, 31,6 ммоль) и уксусную кислоту (1,81 мл, 31,6 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина гидрохлорида (2 г, 7,9 ммоль), полученного в соответствии с примером 14, и триэтиламина (2,2 мл, 15,8 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. и добавляли NaBH_3CN (2,49 г, 39,5 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан = 20:1:1-5:1:1) с получением желаемого продукта (1,9 г, выход 93%). ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrNS}$, 261; найдено, 261.

Этап 2: Смесь 2-бром-5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина

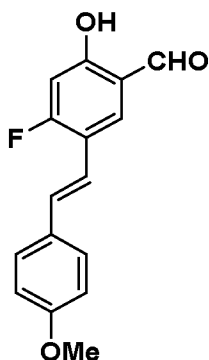
(100 мг, 0,39 ммоль), 2-гидрокси-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (107 мг, 0,39 ммоль), полученного в соответствии с примером 13, Na_2CO_3 (204 мг, 1,96 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 мг, 0,02 ммоль) в ДМФА (3 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (23 мг, выход 18%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 10,29 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,50 (м, 4H), 2,89 (м, 1H), 2,76 (м, 4H), 1,06 (д, $J=6,4$ Гц, 6H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$, 332; найдено, 332.

Пример 21. (Е)-2-гидрокси-5-(2-(6-метилпиридин-3-ил)винил)бензальдегид



В стеклянном запечатанном колпачком флаконе объемом 30 мл 5-бром-2-гидроксibenзальдегид (201 мг, 1,0 ммоль), 2-метил-5-винилпиридин (119 мг, 1,0 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (dppp) (82,4 мг, 0,2 ммоль), триметиламин (278 мг, 2,0 ммоль) растворяли в ДМФА (5,0 мл), затем во флакон добавляли ацетат палладия (22,4 мг, 0,1 ммоль). Затем закрывали герметичным колпачком и продолжали при 95°C в течение 16 часов на мешалке с чашкой, содержащей металлические гранулы. Затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл), переносили в разделительную воронку с помощью дихлорметана и экстрагировали дополнительным дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и полностью выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан через гексан-EtOAc (0-100%)) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (45 мг, выход 19%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,04 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,59 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,73 (дт, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 240; найдено, 240.

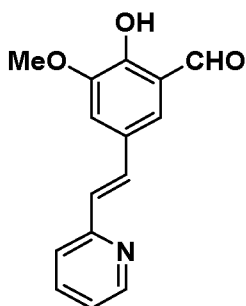
Пример 22. (Е)-4-фтор-2-гидрокси-5-(4-метоксистирил)бензальдегид (соединение 55)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-4-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и (Е)-(4-метоксистирил)бороновой кислоты

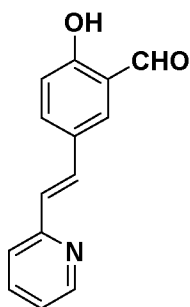
(214 мг, 1,2 ммоль), как описано в примере 1, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (45 мг, выход 16%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,22 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 9,89 (с, 1H), 7,78 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,51 – 7,37 (м, 2H), 7,07 (д, $J = 16,5$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 16,5$ Гц, 1H), 6,95 – 6,87 (м, 2H), 6,70 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FO}_3$, 273; найдено, 273.

Пример 23. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(пиридин-2-ил)винил)бензальдегид (соединение 56)



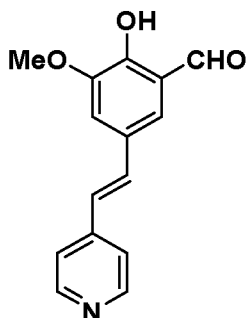
Соединение 56 получали в общем, как описано в схеме 3а. В стеклянном запечатанном колпачком флаконе объемом 30 мл 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (231 мг, 1,0 ммоль), 2-винилпиридин (105 мг, 1,0 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (dppp) (82 мг, 0,2 ммоль) и Et_3N (278 мкл, 2,0 ммоль) суспендировали в ДМФА (5 мл). Затем в реакционный флакон добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22 мг, 0,1 ммоль), закрывали герметичным колпачком и продолжали при 95°C в течение 16 часов на мешалке с чашкой, содержащей металлические гранулы. Затем охлаждали до комнатной температуры, выпаривали летучие вещества и переносили в разделительную воронку с помощью дихлорметана. Водный слой подкисляли 10% лимонной кислотой до $\text{pH} \sim 5$ и экстрагировали дополнительным дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан через гексан-EtOAc (0-100%)) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (36 мг, выход 13%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,17 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,61 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J = 14,3, 5,9$ Гц, 3H), 7,17 (дд, $J = 7,5, 5,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, 256; найдено, 256.

Пример 24. (Е)-2-гидрокси-5-(2-(пиридин-2-ил)винил)бензальдегид (соединение 57)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидроксibenзальдегида (201 мг, 1,0 ммоль) и (2-винилпиридина (105 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 23, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (37 мг, выход 16%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,07 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,71 – 8,53 (м, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 2H), 7,73 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,68 (тд, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 7,50 – 7,39 (м, 2H), 7,36 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,20 – 7,13 (м, 1H), 7,09 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, 226; найдено, 226.

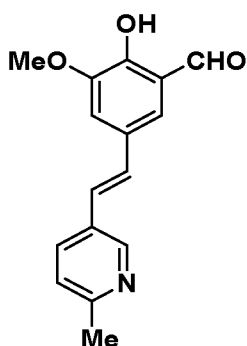
Пример 25. (E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(пиридин-4-ил)винил)бензальдегид (соединение 58)



Соединение 56 получали в общем, как описано в схеме 3а. В стеклянном запечатанном колпачком флаконе объемом 30 мл 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (231 мг, 1,0 ммоль), 4-винилпиридин (105 мг, 1,0 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (dppp) (82 мг, 0,2 ммоль) и K_2CO_3 (414 мг, 3,0 ммоль) суспендировали в ДМФА- H_2O (3:1) (10 мл). Затем в реакционный флакон добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22 мг, 0,1 ммоль), закрывали герметичным колпачком и продолжали при 95°C в течение 5 часов на мешалке с чашкой, содержащей металлические гранулы. Затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и переносили в разделительную воронку с помощью этилацетата. Водный слой подкисляли 10% лимонной кислотой до pH ~5 и экстрагировали дополнительным этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной

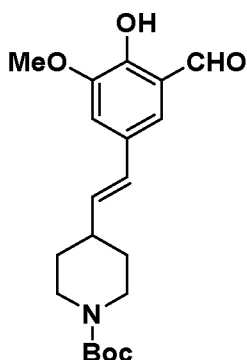
хроматографии на силикагеле (гексан через гексан-EtOAc (0-100%)) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (58 мг, выход 23%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,18 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,59 (д, $J = 5,1$ Гц, 2H), 7,38 – 7,35 (м, 2H), 7,34 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, 256; найдено, 256.

Пример 26. (E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(6-метилпиридин-3-ил)винил)бензальдегид (соединение 59)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 2-метил-5-винилпиридина (119 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (100 мг, выход 37%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,12 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,60 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J = 8,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,29 (с, 2H), 7,17 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,58 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 270; найдено, 270.

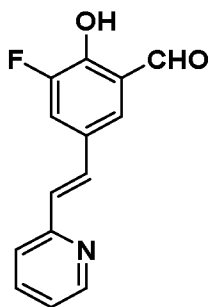
Пример 27. Трет-бутил (E)-4-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксистирил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 60)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутил 4-винилпиперидин-1-карбоксилата (211 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 23, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (58 мг, выход 16%). ^1H ЯМР (500

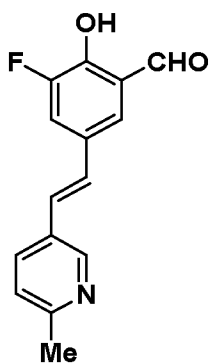
МГц, хлороформ-д) δ 11,01 (с, 1H), 10,11 – 9,77 (м, 1H), 7,16 – 7,05 (м, 2H), 6,34 (дд, J = 15,9, 1,3 Гц, 1H), 6,06 (дд, J = 16,0, 6,9 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,77 (д, J = 12,9 Гц, 3H), 2,29 (м, 1H), 1,76 (д, J = 13,0 Гц, 2H), 1,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,39 (м, 2H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{27}NO_5$, 362; найдено, 362.

Пример 28. (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(пиридин-2-ил)винил)бензальдегид (соединение 61)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 2-винилпиридина (105 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (70 мг, выход 29%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,97 (с, 1H), 9,96 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,61 (дд, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (тд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,62 – 7,55 (м, 2H), 7,55 – 7,50 (м, 1H), 7,35 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 – 7,14 (м, 1H), 7,06 (д, J = 15,9 Гц, 1H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{14}H_{10}FNO_2$, 244; найдено, 244.

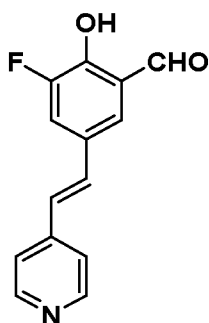
Пример 29. (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-метилпиридин-3-ил)винил)бензальдегид (соединение 62)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 2-метил-5-винилпиридина (119 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (38 мг, выход 15%) и его цитратной соли (58 мг). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 9,97 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,85 – 8,49 (м, 1H), 7,78 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 11,5, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для

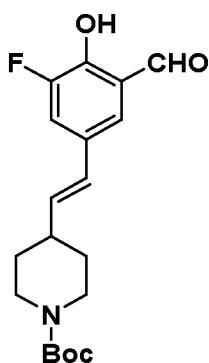
$C_{15}H_{12}FNO_2$, 258; найдено, 258.

Пример 30. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(пиридин-4-ил)винил)бензальдегид (соединение 63)



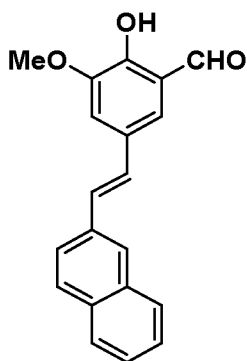
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 4-винилпиридина (105 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества розового цвета (22 мг, выход 9%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{14}H_{10}FNO_2$, 244; найдено, 244.

Пример 31. Трет-бутил (Е)-4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксистирил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 64)



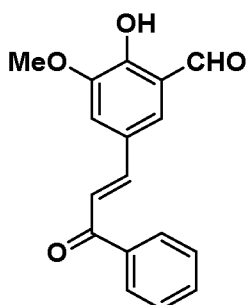
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутил 4-винилпиперидин-1-карбоксилата (211 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (48 мг, выход 14%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,88 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 9,92 (дд, $J = 12,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (м, 1H), 7,29 (т, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 6,07 (дд, $J = 15,9, 6,8$ Гц, 1H), 4,39 – 4,01 (м, 2H), 2,78 (т, $J = 12,6$ Гц, 2H), 2,29 (кт, $J = 7,3, 3,5$ Гц, 1H), 1,75 (дд, $J = 13,4, 3,7$ Гц, 2H), 1,47 (д, $J = 4,4$ Гц, 10H), 1,38 (кд, $J = 12,5, 4,2$ Гц, 2H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{19}H_{24}FNO_4$, 350; найдено, 350.

Пример 32. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(нафталин-2-ил)винил)бензальдегид (соединение 65)



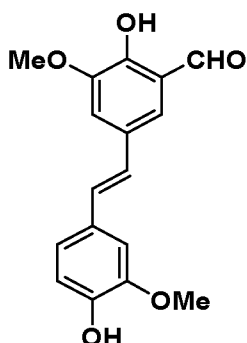
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 2-винилнафталина (154 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (54 мг, выход 18%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,12 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,90 – 7,79 (м, 4H), 7,73 (дд, $J = 8,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,54 – 7,42 (м, 2H), 7,39 – 7,31 (м, 2H), 7,19 (с, 2H), 4,02 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 305; найдено, 305.

Пример 33. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)бензальдегид (соединение 66)



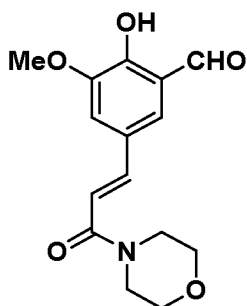
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенилпроп-2-ен-1-она (132 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (68 мг, выход 24%). ^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-д) δ 11,35 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,15 – 7,95 (м, 2H), 7,77 (д, $J = 15,6$ Гц, 1H), 7,64 – 7,58 (м, 1H), 7,56 – 7,46 (м, 3H), 7,44 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$, 283; найдено, 283.

Пример 34. (Е)-2-гидрокси-5-(4-гидрокси-3-метоксистирил)-3-метоксибензальдегид (соединение 67)



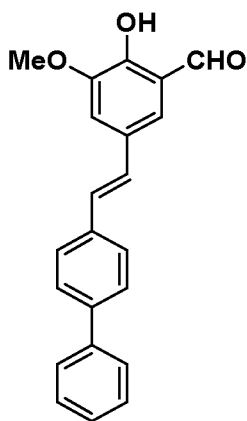
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 2-метокси-4-винилфенола (150 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (62 мг, выход 21%). ^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-д) δ 11,06 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,05 – 7,00 (м, 2H), 6,95 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,90 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,96 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$, 301; найдено, 301.

Пример 35. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-морфолино-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензальдегид (соединение 68)



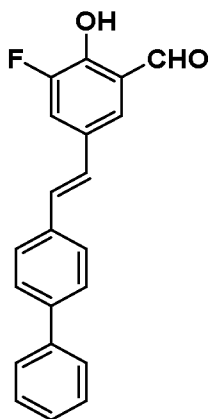
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-морфолинопроп-2-ен-1-она (142 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (165 мг, выход 21%). ^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-д) δ 11,22 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,74 (дд, $J = 4,0, 2,1$ Гц, 8H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5$, 292; найдено, 292.

Пример 36. (Е)-5-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)винил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (соединение 69)



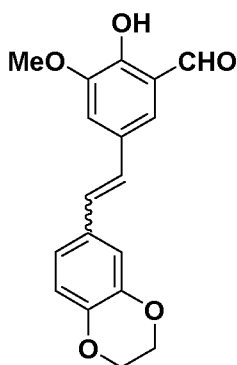
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 4-винил-1,1'-бифенила (180 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (62 мг, выход 19%). ^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-д) δ 11,11 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,63 (дд, $J = 8,0, 2,3$ Гц, 4H), 7,58 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,46 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,39 – 7,33 (м, 1H), 7,32 (к, $J = 2,0$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 331; найдено, 331.

Пример 37. (E)-5-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)винил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (соединение 70)

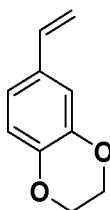


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 4-винил-1,1'-бифенила (180 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (18 мг, выход 6%). ^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-д) δ 10,95 (с, 1H), 9,97 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 8,1$ Гц, 4H), 7,60 – 7,55 (м, 3H), 7,50 – 7,48 (м, 1H), 7,46 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,36 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,06 (с, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FO}_2$, 319; найдено, 319.

Пример 38. 5-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)винил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (соединение 71)



Этап 1: Синтез 6-винил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина

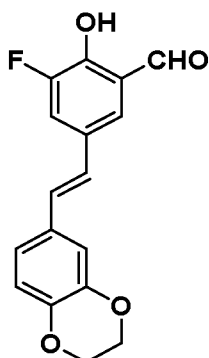


Промежуточное соединение 6-винил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин было получено в общем, как описано в схеме 4. В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную капельной воронкой, в атмосфере аргона добавляли метилтрифенилфосфония бромид (7,14 г, 20 ммоль), суспендированный в тетрагидрофуране (40 мл), при 0°C на ледяной бане. Затем к реакционной смеси добавляли раствор *n*-BuLi (2,0 М раствор в ТГФ), используя шприц, и продолжали перемешивание в течение дополнительных 15 мин. Затем по каплям добавляли 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид (1,64 г, 10 ммоль) в 10 мл ТГФ, используя капельную воронку. Реакцию продолжали в течение 8 часов, затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водн. NH_4Cl при 0°C и экстрагировали в EtOAc (2 x 75 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан через гексан-EtOAc (0-100%)) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,32 г, выход 81%). ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$, 163; найдено, 163.

Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и полученного выше 6-винил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (162 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (71 мг, выход 23%). ^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-*d*) δ 11,07 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,26 – 7,22 (м, 2H), 7,03 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 6,86 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,28 (с, 4H), 3,98 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$, 313;

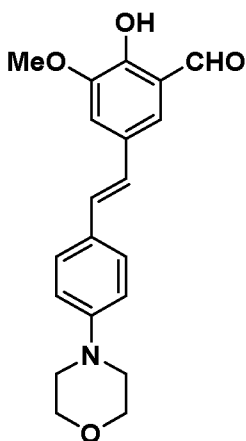
найденно, 313.

Пример 39. (E)-5-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)винил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид (соединение 72)

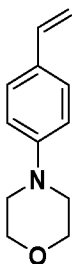


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 6-винил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (162 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (62 мг, выход 21%). ^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-д) δ 10,91 (с, 1H), 9,95 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 11,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,28 (с, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FO}_4$, 301; найденно, 301.

Пример 40. (E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-морфолиностирил)бензальдегид (соединение 73)



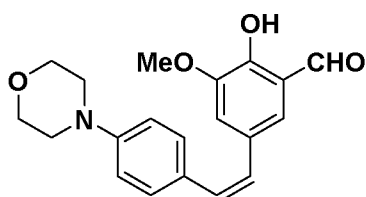
Этап 1: Синтез 4-(4-винилфенил)морфолина



Указанное в заголовке соединение получали из 4-морфолинобензальдегида (1,912 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, упоминаемую в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,32 г, выход 70%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{12}H_{15}NO$, 190; найдено, 190.

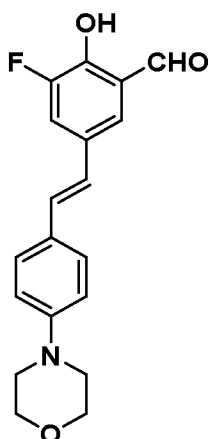
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 4-(4-винилфенил)морфолина (189 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (92 мг, выход 27%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 11,05 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 6,96 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,93 – 6,86 (м, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,92 – 3,73 (м, 4H), 3,32 – 3,06 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{21}NO_4$, 340; найдено, 340.

Пример 41. (Z)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-морфолиностирил)бензальдегид (соединение 74)



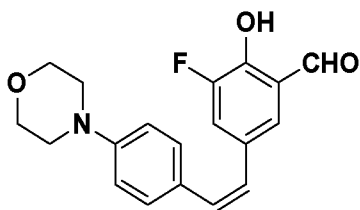
Смесь 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (693 мг, 3,0 ммоль), 4-(4-винилфенил)морфолина (567 мг, 3,0 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp) (247 мг, 0,6 ммоль), порошка K_2CO_3 (1,24 г, 9,0 ммоль) и ацетата палладия (67 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА-воде (3:1) (12 мл) нагревали в течение ночи при $85^\circ C$. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100:1-10:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета (27 мг, выход 3%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 11,16 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 7,29 (с, 2H), 7,12-7,15 (м, 2H), 6,95 (м, 2H), 5,40 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 3,90 (м, 7H), 3,23 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{21}NO_4$, 340; найдено, 340.

Пример 42. (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-морфолиностирил)бензальдегид (соединение 75)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 4-(4-винилфенил)морфолина (189 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (63 мг, выход 19%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,89 (с, 1H), 9,95 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 11,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,45 – 7,39 (м, 3H), 6,95 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 3,96 – 3,74 (м, 4H), 3,21 (дд, $J = 5,7, 3,9$ Гц, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$, 328; найдено, 328.

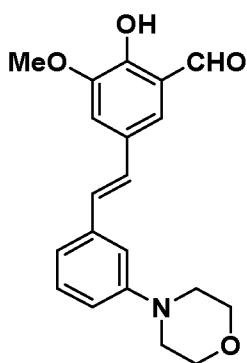
Пример 43. (Z)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-морфолиностирил)бензальдегид (соединение 76)



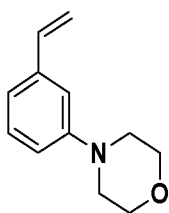
Смесь 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (1,73 г, 7,95 ммоль), 4-(4-винилфенил)морфолина (500 мг, 2,65 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp) (218 мг, 0,53 ммоль), порошка K_2CO_3 (1,1 г, 7,95 ммоль) и ацетата палладия (59 мг, 0,27 ммоль) в ДМФА-воде (10 мл:3 мл) нагревали в течение ночи при 90°C . Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100:1-30:1) и препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета (15 мг, выход 2%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 10,97 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 6,93 (м, 2H), 5,41 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 3,90 (м, 4H), 3,23 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$, 328; найдено, 328.

Пример 44. (E)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-морфолиностирил)бензальдегид

(соединение 77)



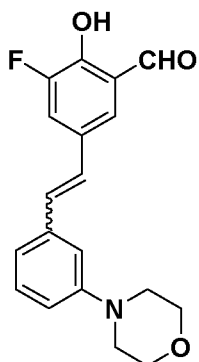
Этап 1: Синтез 4-(3-винилфенил)морфолина



Указанное в заголовке соединение получали из 3-морфолинобензальдегида (1,912 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, упоминаемую в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде бесцветного масла (1,26 г, выход 67%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{12}H_{15}NO$, 190; найдено, 190.

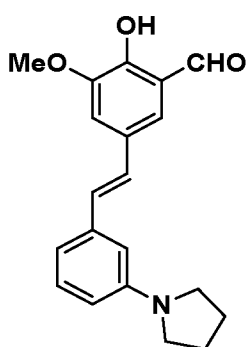
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 4-(3-винилфенил)морфолина (189 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (98 мг, выход 29%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 11,09 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 3H), 7,09 – 7,02 (м, 3H), 6,98 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,89 (т, $J = 4,7$ Гц, 4H), 3,28 – 3,08 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{21}NO_4$, 340; найдено, 340.

Пример 45. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-морфолиностирил)бензальдегид (соединение 78)

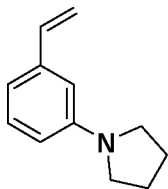


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 4-(3-винилфенил)морфолина (189 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (56 мг, выход 17%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,94 (с, 1H), 9,96 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J = 11,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,99 (с, 2H), 6,88 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,08 – 3,76 (м, 4H), 3,30 – 3,05 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$, 328; найдено, 328.

Пример 46. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(3-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 79)



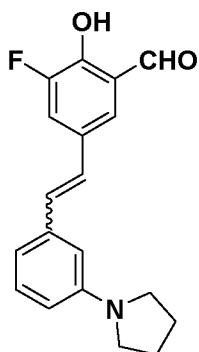
Этап 1: Синтез 1-(3-винилфенил)пирролидина



Указанное в заголовке соединение получали из 3-(пирролидин-1-ил)бензальдегида (1,75 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, упоминаемую в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде бесцветного масла (1,25 г, выход 72%). ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}$, 174; найдено, 174.

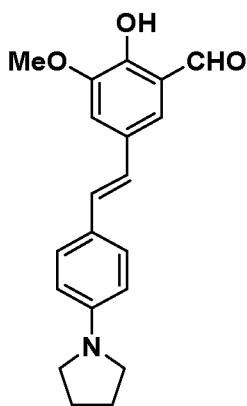
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(3-винилфенил)пирролидина (173 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (62 мг, выход 29%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,08 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,33 – 7,27 (м, 2H), 7,23 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,67 (т, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,52 (дд, $J = 8,2, 2,3$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,41 – 3,20 (м, 4H), 2,09 – 1,90 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 324; найдено, 324.

Пример 47. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 80)

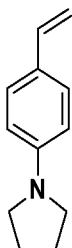


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-(3-винилфенил)пирролидина (173 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (48 мг, выход 15%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,92 (с, 1H), 9,95 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J = 11,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,48 – 7,42 (м, 1H), 7,23 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,99 (с, 2H), 6,83 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,65 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,53 (дд, $J = 8,2, 2,4$ Гц, 1H), 3,53 – 3,12 (м, 4H), 2,18 – 1,85 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$, 312; найдено, 312.

Пример 48. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 81)



Этап 1: Синтез 1-(4-винилфенил)пирролидина

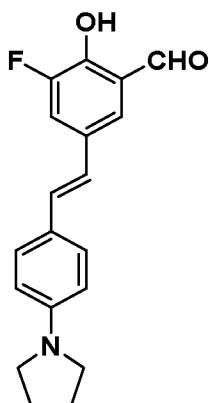


Указанное в заголовке соединение получали из 4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида (1,75 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя

аналогичную процедуру, описанную в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде бесцветного масла (1,38 г, выход 80%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{12}H_{15}N$, 174; найдено, 174.

Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-винилфенил)пирролидина (173 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (42 мг, выход 13%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,02 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,46 – 7,30 (м, 2H), 7,27 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,64 – 6,48 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,38 – 3,23 (м, 4H), 2,12 – 1,88 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{21}NO_3$, 324; найдено, 324.

Пример 49. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 82)



Пример 49a — путь синтеза (a).

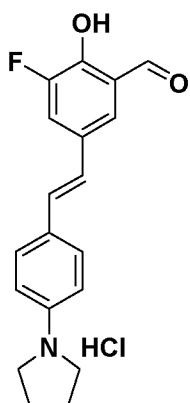
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-винилфенил)пирролидина (173 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества розовато-желтого цвета (38 мг, выход 12%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,84 (с, 1H), 9,94 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J = 12,0, 2,1$ Гц, 1H), 7,41 – 7,35 (м, 3H), 6,94 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,59 – 6,52 (м, 2H), 3,35 – 3,29 (м, 4H), 2,05 – 2,00 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{19}H_{18}FNO_2$, 312; найдено, 312.

Пример 49b — путь синтеза (b).

Смесь 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (4,36 г, 20,0 ммоль), 1-(4-винилфенил)пирролидина (3,46 г, 20,0 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp) (1,65 г, 4,0 ммоль), порошка K_2CO_3 (8,28 г, 60,0 ммоль) и ацетата палладия (448 мг, 2,0 ммоль) в ДМФА-воде (50 мл:17 мл) нагревали в течение ночи при 90°C. Смесь охлаждали

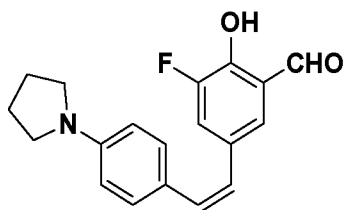
до КТ, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 200:1-100:1) и препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета (816 мг, выход 13%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 10,87 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,51 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,41 (м, 3H), 6,94 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,68 (м, 2H), 3,37 (м, 4H), 2,06 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$, 312; найдено, 312.

Пример 49с — синтез (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегида гидрохлорида (хлористоводородная соль соединения 82)



Указанное в заголовке соединение получали путем обработки (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегида (623 мг, 2,0 ммоль) (из примера 49b выше) 4N HCl диоксаном (1,0 мл) после растворения в дихлорметане (25 мл) при комнатной температуре. Желтый раствор превращался в светло-розовый осадок. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин., затем фильтровали и собирали осадок с получением желаемого продукта в виде твердого вещества светло-розового цвета (выход 100%).

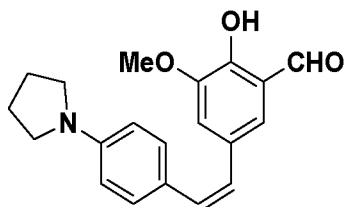
Пример 50. (Z)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 83)



Неочищенное верхнее пятно при ТСХ (из примера 49b выше) собирали и повторно очищали препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета (74 мг, выход 1%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 10,97 (с,

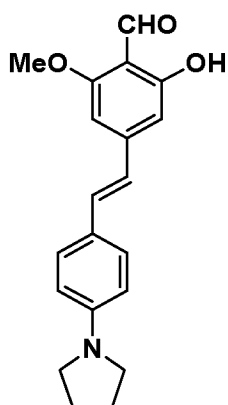
1H), 9,88 (с, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 6,70 (уш, 2H), 5,37 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 3,38 (м, 4H), 2,07 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{19}H_{18}FNO_2$, 312; найдено, 312.

Пример 51. (Z)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 84)

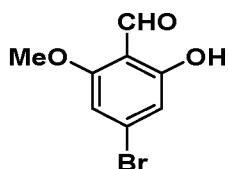


Смесь 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (1,44 г, 6,24 ммоль), 1-(4-винилфенил)пирролидина (900 мг, 5,20 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp) (429 мг, 1,04 ммоль), порошка K_2CO_3 (2,15 г, 15,6 ммоль) и ацетата палладия (117 мг, 0,52 ммоль) в ДМФА-воде (3:1) (12 мл) нагревали в течение ночи при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 200:1-150:1) и препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета (25 мг, выход 1%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 11,16 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 7,08-7,25 (м, 4H), 6,69 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,38 (м, 4H), 2,07 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{20}H_{21}NO_3$, 324; найдено, 324.

Пример 52. (E)-2-гидрокси-6-метокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 85)



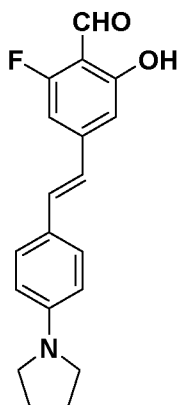
Этап 1: 4-бром-2-гидрокси-6-метоксибензальдегид



Раствор 4-бром-2,6-диметоксибензальдегида (10 г, 40,8 ммоль) и йодида натрия (12,2 г, 81,6 ммоль) в MeCN/ДХМ (50 мл, 1:1) охлаждали до 0°C. Медленно добавляли AlCl₃ (10,8 г, 81,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 часов, и ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь вливали в насыщ. хлорид аммония и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 300:1-200:1) с получением желаемого продукта и его йодзамещенного соединения (6,3 г, выход 67%). ЖХ-МС m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₈H₇BrO₃ и C₈H₇IO₃, 232 и 278; найдено, 232 и 278.

Этап 2: Смесь полученного выше 4-бром-2-гидрокси-6-метоксибензальдегида (300 мг, 0,93 ммоль), 1-(4-винилфенил)пирролидина (254 мг, 0,93 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,009 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (DPPP) (15,3 мг, 0,037 ммоль) в диоксане (8 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ в защитной атмосфере азота. Затем добавляли муравьиную кислоту (0,08 мл). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 80°C в защитной атмосфере азота. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100:1-10:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета (145 мг, выход 48%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 12,07 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,19 (м, 3H), 6,92 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,54 (м, 4H), 2,21 (м, 4H); ЖХ-МС m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₂₀H₂₁NO₃, 324; найдено, 324.

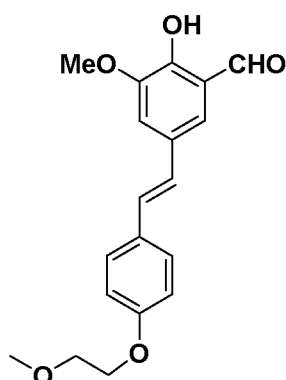
Пример 53. (E)-2-фтор-6-гидрокси-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 86)



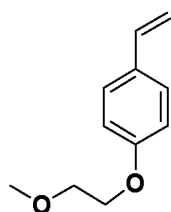
Смесь 4-бром-2-фтор-6-гидроксибензальдегида (200 мг, 0,91 ммоль), 1-(4-

винилфенил)пирролидина (249 мг, 0,91 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 мг, 0,007 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp) (10,7 мг, 0,026 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ в защитной атмосфере азота. Затем добавляли муравьиную кислоту (0,05 мл). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 80°C в защитной атмосфере азота. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100:1-10:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (77 мг, выход 38%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,57 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,12-7,20 (м, 3H), 6,76-6,90 (м, 3H), 3,53 (м, 4H), 2,20 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$, 312; найдено, 312.

Пример 54. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(2-метоксиэтоксистирил)бензальдегид (соединение 87)



Этап 1: 1-(2-метоксиэтоксистирил)-4-винилбензол

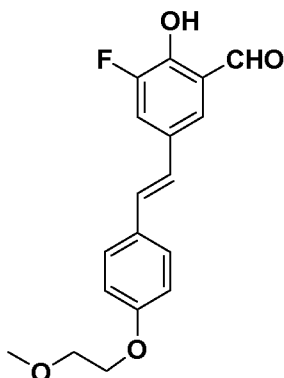


Указанное в заголовке соединение получали из 4-(2-метоксиэтоксистирил)бензальдегида (1,80 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, упоминаемую в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде бесцветного масла (0,93 г, выход 22%). ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 179; найдено, 179.

Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(2-метоксиэтоксистирил)-4-винилбензола (178 мг,

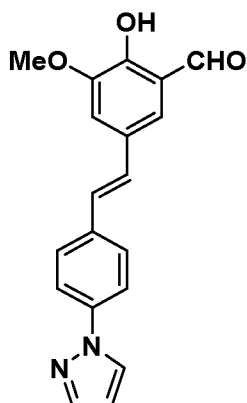
1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (72 мг, выход 22%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,06 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,46 – 7,40 (м, 2H), 7,29 – 7,23 (м, 2H), 6,96 (д, $J = 16,9$ Гц, 2H), 6,93 (с, 2H), 4,15 (дд, $J = 5,6, 3,8$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,84 – 3,68 (м, 2H), 3,46 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$, 329; найдено, 329.

Пример 55. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(2-метоксиэтокси)стирил)бензальдегид (соединение 88)

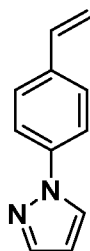


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-(2-метоксиэтокси)-4-винилбензола (178 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (68 мг, выход 22%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,90 (с, 1H), 9,95 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 11,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,45 – 7,40 (м, 3H), 6,96 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 6,93 (д, 2H), 6,87 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 4,23 – 4,07 (м, 2H), 3,81 – 3,69 (м, 2H), 3,47 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FO}_4$, 317; найдено, 317.

Пример 56. (Е)-5-(4-(1Н-пиразол-1-ил)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (соединение 89)



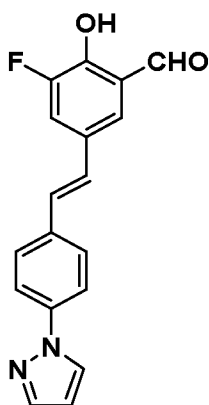
Этап 1: 1-(4-винилфенил)-1Н-пиразол



Указанное в заголовке соединение получали из 4-(1H-пиразол-1-ил)бензальдегида (1,72 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, упоминаемую в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,08 г, выход 63%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{11}H_{10}N_2$, 171; найдено, 171.

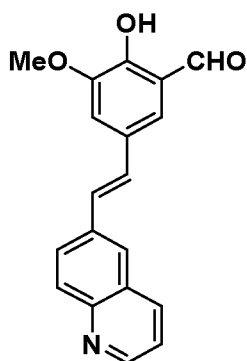
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-винилфенил)-1H-пиразола (170 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (108 мг, выход 34%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,11 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 7,95 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,73 – 7,69 (м, 2H), 7,62 – 7,55 (м, 2H), 7,30 (с, 2H), 7,07 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,49 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{19}H_{16}N_2O_3$, 321; найдено, 321.

Пример 57. (E)-5-(4-(1H-пиразол-1-ил)стирил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (соединение 90)

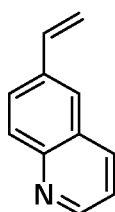


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-винилфенил)-1H-пиразола (170 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (78 мг, выход 25%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,96 (с, 1H), 9,97 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,73 – 7,69 (м, 2H), 7,61 – 7,53 (м, 3H), 7,50 – 7,45 (м, 1H), 7,02 (с, 2H), 6,49 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{18}H_{13}FN_2O_2$, 309; найдено, 309.

Пример 58. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(2-(хинолин-6-ил)винил)бензальдегид (соединение 91)



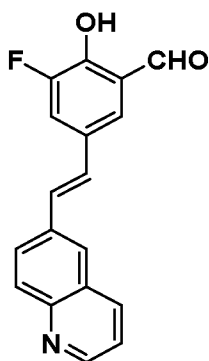
Этап 1: 6-винилхинолин



Указанное в заголовке соединение получали из хинолин-6-карбальдегида (1,57 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, описанную в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде бесцветной жидкости (1,28 г, выход 82%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{11}H_9N$, 156; найдено, 156.

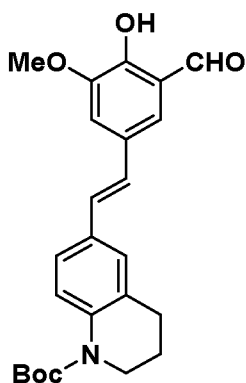
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 6-винилхинолина (155 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (18 мг, выход 6%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,14 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,88 (дд, $J = 4,3, 1,7$ Гц, 1H), 8,15 (дд, $J = 20,9, 8,6$ Гц, 2H), 7,97 (дд, $J = 8,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J = 8,3, 4,3$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 1,5$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{19}H_{15}NO_3$, 306; найдено, 306.

Пример 59. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(хинолин-6-ил)винил)бензальдегид (соединение 92)

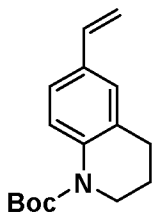


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 6-винилхинолина (155 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (52 мг, выход 18%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,99 (с, 1H), 9,99 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,90 (дд, $J = 4,3, 1,7$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J = 8,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J = 11,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (м, 1H), 7,45 (дд, $J = 8,3, 4,3$ Гц, 1H), 7,18 (с, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$, 294; найдено, 294.

Пример 60. Трет-бутил (Е)-6-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксистирил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат (соединение 93)



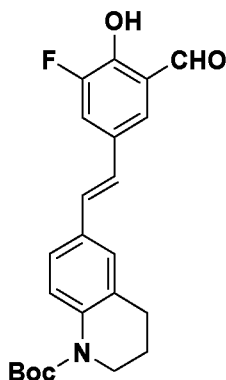
Этап 1: трет-бутил 6-винил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил 6-формил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (0,91 г, 3,5 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (2,5 г, 7 ммоль), используя аналогичную процедуру, описанную в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,68 г, выход 75%). ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 260; найдено, 260.

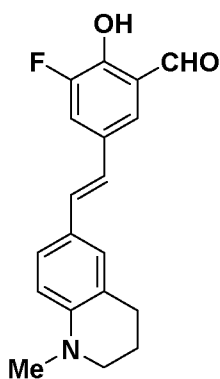
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутил 6-винил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксилата (259 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (148 мг, выход 36%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,07 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,28 – 7,26 (м, 2H), 7,22 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 16$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 16$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,81 – 3,65 (м, 2H), 2,79 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,94 (р, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,54 (с, 9H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$, 410; найдено, 410.

Пример 61. трет-бутил (E)-6-(3-фтор-5-формил-4-гидроксистирил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксилат (соединение 94)

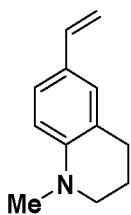


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 6-винил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксилата (259 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (28 мг, выход 7%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,91 (с, 1H), 9,95 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J = 11,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,45 – 7,41 (м, 1H), 7,28 (дд, $J = 8,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,93 (м, 2H), 3,81 – 3,57 (м, 2H), 2,79 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,94 (р, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,54 (с, 9H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FNO}_4$, 398; найдено, 398.

Пример 62. (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)винил)бензальдегид (соединение 95)



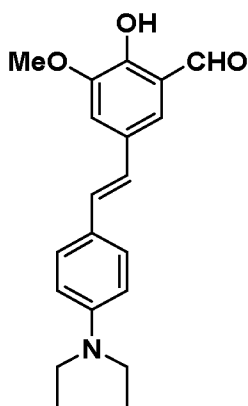
Этап 1: 1-метил-6-винил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин



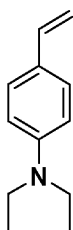
Указанное в заголовке соединение получали из 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегида (1,75 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, описанную в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде коричневой жидкости (1,01 г, выход 58%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{12}H_{15}N$, 174; найдено, 174.

Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-метил-6-винил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (173 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества красного цвета (25 мг, выход 8%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,84 (с, 1H), 9,93 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J = 12,0, 2,1$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,35 – 3,17 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,79 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,08 – 1,82 (м, 2H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{19}H_{18}FNO_2$, 312; найдено, 312.

Пример 63. (E)-5-(4-(диэтиламино)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (соединение 96)



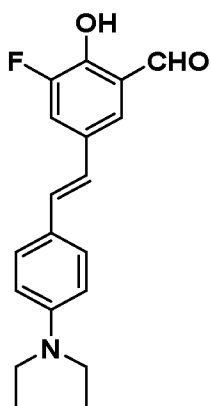
Этап 1: N,N-диэтил-4-виниланилин



Указанное в заголовке соединение получали из 4-(диэтиламино)бензальдегида (1,77 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, описанную в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде бесцветной жидкости (1,72 г, выход 98%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{12}H_{17}N$, 176; найдено, 176.

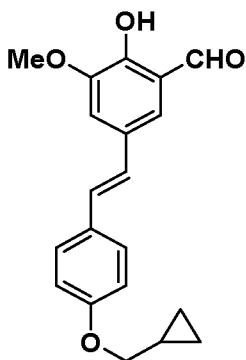
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и N,N-диэтил-4-виниланилина (176 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (48 мг, выход 15%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 11,02 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,42 – 7,34 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,71 – 6,49 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,39 (к, $J = 7,1$ Гц, 4H), 1,19 (т, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{23}NO_3$, 326; найдено, 326.

Пример 64. (E)-5-(4-(диэтиламино)стирил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (соединение 97)

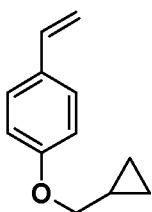


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и N,N-диэтил-4-виниланилина (176 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (38 мг, выход 12%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,84 (с, 1H), 9,94 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J = 12,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,38 – 7,33 (м, 2H), 6,92 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,70 – 6,64 (м, 2H), 3,39 (к, $J = 7,1$ Гц, 4H), 1,19 (т, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$, 314; найдено, 314.

Пример 65. (E)-5-(4-(циклопропилметокси)стирил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (соединение 98)



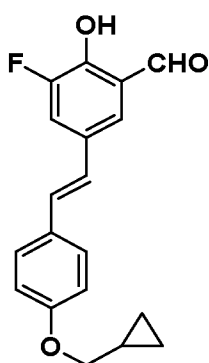
Этап 1: 1-(циклопропилметокси)-4-винилбензол



Указанное в заголовке соединение получали из 4-(циклопропилметокси)бензальдегида (1,76 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, описанную в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,67 г, выход 96%). ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$, 175; найдено, 175.

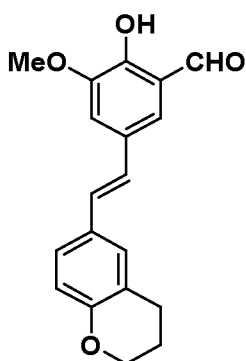
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(циклопропилметокси)-4-винилбензола (175 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (58 мг, выход 18%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,06 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,47 – 7,40 (м, 2H), 7,29 – 7,23 (м, 2H), 6,96 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 6,93 – 6,88 (м, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 1,37 – 1,12 (м, 1H), 0,73 – 0,56 (м, 2H), 0,36 (дт, J = 6,2, 4,7 Гц, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 325; найдено, 325.

Пример 66. (Е)-5-(4-(циклопропилметокси)стирил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (соединение 99)

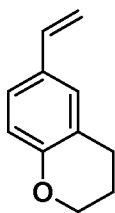


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-(циклопропилметокси)-4-винилбензола (175 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (43 мг, выход 14%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,90 (с, 1H), 9,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 7,45 – 7,39 (м, 3H), 6,96 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 6,92 – 6,89 (м, 2H), 6,86 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 1,29 (ддд, J = 15,1, 6,9, 5,1, 2,8 Гц, 1H), 0,78 – 0,57 (м, 2H), 0,37 (дт, J = 6,1, 4,6 Гц, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_3$, 313; найдено, 313.

Пример 67. (Е)-5-(2-(хроман-6-ил)винил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (соединение 100)



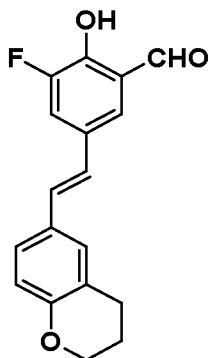
Этап 1: 6-винилхроман



Указанное в заголовке соединение получали из хроман-6-карбальдегида (1,62 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, упоминаемую в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде бесцветного масла (1,6 г, выход 100%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{11}H_{12}O$, 161; найдено, 161.

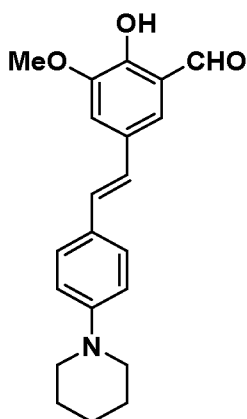
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 6-винилхромана (160 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (56 мг, выход 18%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,05 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,24 (д, $J = 1,9$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,39 – 4,14 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,82 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,13 – 1,91 (м, 2H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{19}H_{18}O_4$, 311; найдено, 311.

Пример 68. (E)-5-(2-(хроман-6-ил)винил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (соединение 101)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 6-винилхромана (160 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (58 мг, выход 19%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,89 (с, 1H), 9,95 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 11,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,43 – 7,39 (м, 1H), 7,24 (дд, $J = 9,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,36 – 4,07 (м, 2H), 2,82 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,19 – 1,85 (м, 2H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{18}H_{15}FO_3$, 299; найдено, 299.

Пример 69. (Е)-2-гидрокси-3-метокси-5-(4-(пиперидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 102)



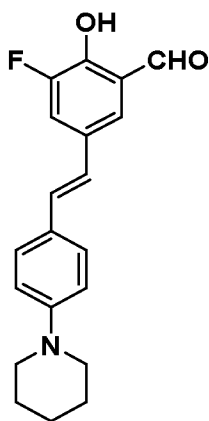
Этап 1: 1-(4-винилфенил)пиперидин



Указанное в заголовке соединение получали из 4-(пиперидин-1-ил)бензальдегида (1,89 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, описанную в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде бесцветного масла (1,62 г, выход 87%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{13}H_{17}N$, 188; найдено, 188.

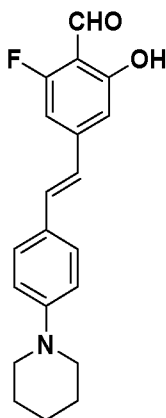
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-винилфенил)пиперидина (188 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (58 мг, выход 17%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,04 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,47 – 7,33 (м, 2H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 6,95 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 6,88 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,32 – 3,13 (м, 4H), 1,71 (р, $J = 5,6$ Гц, 4H), 1,61 (к, $J = 8,6, 7,3$ Гц, 2H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{23}NO_3$, 338; найдено, 338.

Пример 70. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пиперидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 103)



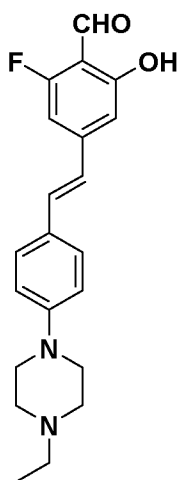
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-винилфенил)пиперидина (188 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (42 мг, выход 13%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 10,87 (с, 1H), 9,94 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 11,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,40 – 7,37 (м, 2H), 6,94 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 6,83 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 3,23 (т, $J = 5,5$ Гц, 4H), 1,72 (т, $J = 8,2$ Гц, 4H), 1,61 (к, $J = 5,7$ Гц, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$, 326; найдено, 326.

Пример 71. (E)-2-фтор-6-гидрокси-4-(4-(пиперидин-1-ил)стирил)бензальдегид (соединение 104)

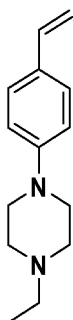


Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-2-фтор-6-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-винилфенил)пиперидина (188 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (140 мг, выход 43%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,56 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 7,46 – 7,39 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,85 – 6,70 (м, 3H), 3,33 – 3,14 (м, 4H), 1,70 (h, $J = 5,0$ Гц, 4H), 1,62 (к, $J = 5,6$ Гц, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$, 326; найдено, 326.

Пример 72. (E)-4-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)стирил)-2-фтор-6-гидроксibenзальдегид (соединение 105)



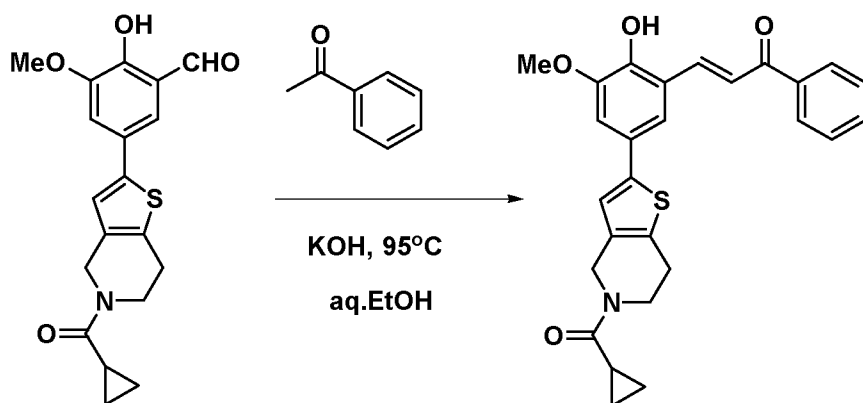
Этап 1: 1-этил-4-(4-винилфенил)пиперазин



Указанное в заголовке соединение получали из 4-(4-этилпиперазин-1-ил)бензальдегида (2,18 г, 10 ммоль) и метилтрифенилфосфония бромида (7,14 г, 20 ммоль), используя аналогичную процедуру, описанную в этапе 1 примера 38, с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,58 г, выход 73%). ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассч. для $C_{14}H_{20}N_2$, 217; найдено, 217.

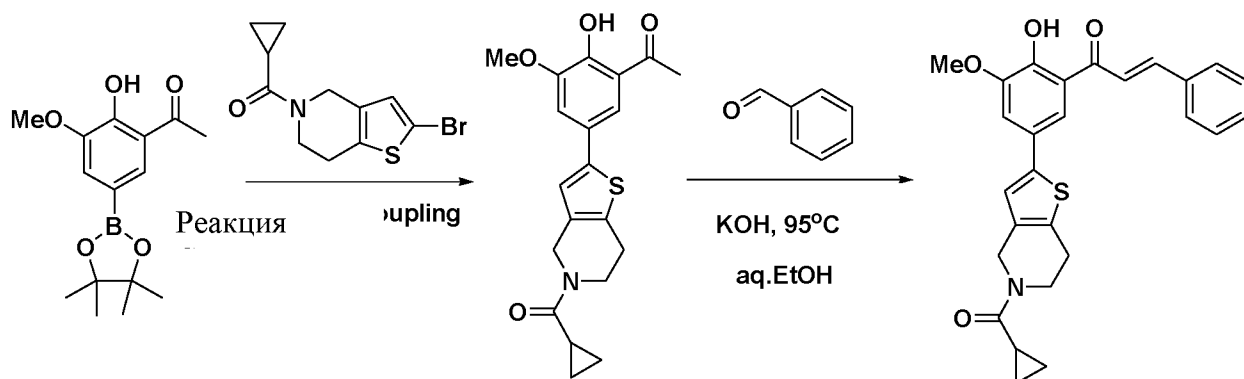
Этап 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-этил-4-(4-винилфенил)пиперазина (217 мг, 1,0 ммоль), как описано в примере 25, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (198 мг, выход 56%). 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,55 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 7,46 – 7,39 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,94 – 6,88 (м, 2H), 6,82 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,76 (дд, $J = 11,7, 1,5$ Гц, 1H), 3,35 (т, $J = 5,1$ Гц, 4H), 2,70 (т, $J = 5,0$ Гц, 4H), 2,56 (к, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,18 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).; ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассч. для $C_{21}H_{23}FN_2O_2$, 355; найдено, 355.

Пример 73. (Е)-3-(5-(5-(циклопропанкарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (соединение 106)

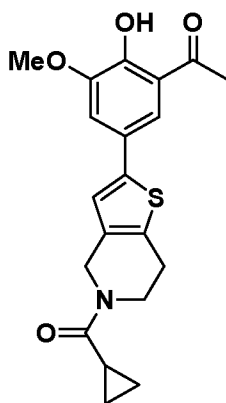


КОН (403 мг, 7,2 ммоль) добавляли к смеси 5-(5-(циклопропанкарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (650 мг, 1,8 ммоль) и ацетофенона (216 мг, 1,8 ммоль) в EtOH/воде (20 мл/7 мл). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 95°C. Этанол удаляли в условиях вакуума и остаток разбавляли водой (20 мл). Смесь затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (73 мг, выход 9%). ¹H ЯМР (ДМСО-д₆, 400 МГц) δ: 9,75 (уш, 1H), 8,14 (м, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,82 (уш, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 1,98-2,15 (м, 1H), 0,77 (м, 4H); ЖХ-МС m/z [M+H]⁺ расч. для C₂₇H₂₅NO₄S, 460; найдено, 460.

Пример 74. (E)-1-(5-(5-(циклопропанкарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (соединение 107)



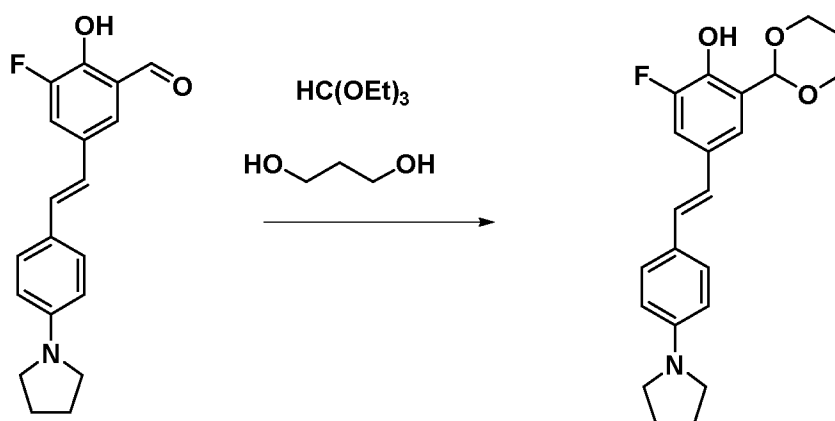
Этап 1: 1-(5-(5-(циклопропанкарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-3-метоксифенил)этан-1-он



Смесь 1-(2-гидрокси-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)этанона (300 мг, 1,0 ммоль), (2-бром-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-ил)(циклопропил)метанона (342 мг, 1,2 ммоль), K_2CO_3 (284 мг, 2,1 ммоль) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (84 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (20 мл)/воде (6 мл) перемешивали в течение ночи при 110°C в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20:1-10:1) с получением желаемого промежуточного соединения (213 мг, выход 56%).

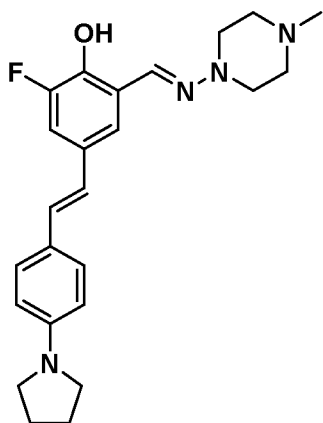
Этап 2: КОН (120 мг, 2,16 ммоль) добавляли к смеси желаемого промежуточного соединения из этапа 1 выше (200 мг, 0,54 ммоль) и бензальдегида (57 мг, 0,54 ммоль) в EtOH/воде (10 мл/3 мл). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 95°C. Этанол удаляли в условиях вакуума и остаток разбавляли водой (20 мл). Смесь затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого конечного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета (93 мг, выход 38%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 13,21 (уш, 1H), 7,95 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 7,58-7,69 (м, 4H), 7,46 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,71 (м, 1H), 3,97-4,02 (м, 5H), 2,99 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,08 (м, 2H), 0,87 (м, 2H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{27}H_{25}NO_4S$, 460; найдено, 460.

Пример 75. (Е)-2-(1,3-диоксан-2-ил)-6-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (соединение 108)



Суспензию (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегида (200 мг, 0,64 ммоль), триэтилортоформиата (105 мг, 0,71 ммоль) и Bu_4NBr (2 мг, 0,005 ммоль) в пропан-1,3-диоле (5 мл) перемешивали в течение 3 часов при КТ. Растворитель удаляли в условиях вакуума, а осадок очищали препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета (90 мг, выход 38%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 9,62 (с, 1H), 7,29-7,39 (м, 4H), 6,81-6,94 (м, 2H), 6,52 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,13 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 3,25 (м, 4H), 2,00 (м, 1H), 1,95 (м, 4H), 1,43 (м, 1H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$, 370; найдено, 370.

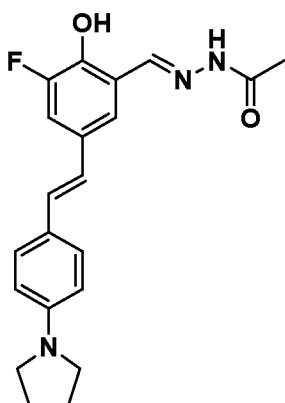
Пример 76. 2-фтор-6-((Е)-((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-((Е)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (соединение 109)



Соединение 109 получали в общем, как описано в схеме ба. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль) и 4-метилпиперазин-1-амин (74 мг, 0,64 ммоль) растворяли в этаноле. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель удаляли, а остаток фильтровали. Осадок промывали этанолом и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (210 мг, выход 80%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 11,65 (уш, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,87 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,32 (м, 4H), 3,27 (м, 4H), 2,71 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,01 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}$,

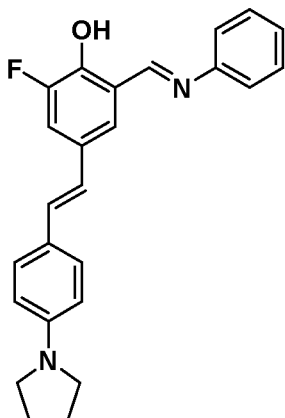
409; найдено, 409.

Пример 77. N'-((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)ацетогидразид (соединение 110)



Указанное в заголовке соединение получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 76 и в общем как описано в схеме 6а, используя (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль) и ацетогидразид (48 мг, 0,64 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (210 мг, выход 89%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,79 (с, 0,6H), 11,47 (с, 0,6H), 11,37 (с, 0,4H), 10,30 (с, 0,4H), 8,35 (с, 0,6H), 8,28 (с, 0,4H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,04 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 6,85 (м, 2H), 3,25 (м, 4H), 2,23 (с, 1H), 1,95-2,00 (м, 6H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$, 368; найдено, 368.

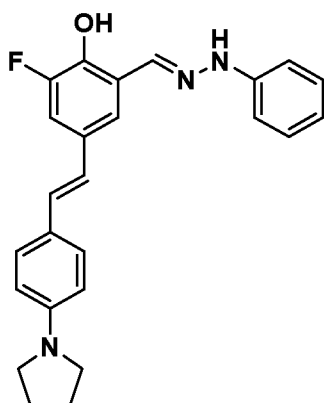
Пример 78. 2-фтор-6-((E)-(фенилимино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (соединение 111)



Указанное в заголовке соединение получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 76 и в общем как описано в схеме 6а, используя (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль) и анилин (60 мг, 0,64 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (200 мг, выход 81%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 13,63 (уш, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,30-7,47 (м, 9H), 6,71-6,95 (м, 4H), 3,41 (м, 4H), 2,10 (м, 4H); ЖХ-МС m/z

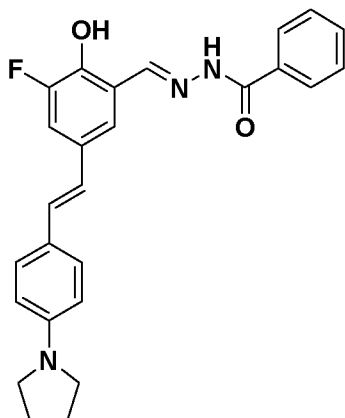
$[M+H]^+$ расщ. для $C_{25}H_{23}FN_2O$, 387; найдено, 387.

Пример 79. 2-фтор-6-((E)-(2-фенилгидразино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (соединение 112)



Указанное в заголовке соединение получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 76 и в общем как описано в схеме ба, используя (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль) и фенилгидразин (70 мг, 0,64 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (180 мг, выход 70%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 10,67 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 7,03 (м, 3H), 6,90 (м, 1H), 6,54 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,26 (м, 4H), 1,96 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{25}H_{24}FN_3O$, 402; найдено, 402.

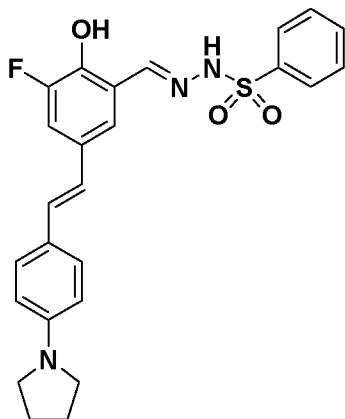
Пример 80. N'-((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)бензогидразид (соединение 113)



Указанное в заголовке соединение получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 76 и в общем как описано в схеме ба, используя (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль) и бензогидразид (88 мг, 0,64 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (240 мг, выход 87%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 12,29 (с, 1H), 11,58 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,96 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,51-7,64 (м, 5H), 7,39 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,06 (д,

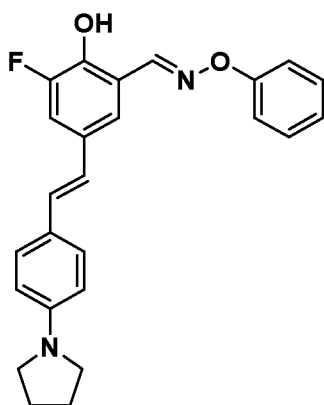
$J=16,4$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,26 (м, 4H), 1,96 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{26}H_{24}FN_3O_2$, 430; найдено, 430.

Пример 81. $N'-((E)-3\text{-фтор-2-гидрокси-5-}((E)-4\text{-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)бензолсульфоногидразид}$ (соединение 114)



Указанное в заголовке соединение получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 76 и в общем как описано в схеме 6а из (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегида (200 мг, 0,64 ммоль) и бензолсульфоногидразида (111 мг, 0,64 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (230 мг, выход 77%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,74 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,48 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,39 (м, 3H), 6,97 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,25 (м, 4H), 1,96 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{25}H_{24}FN_3O_3S$, 466; найдено, 466.

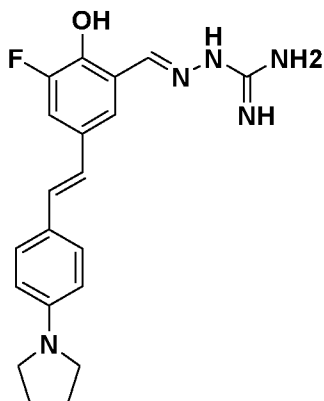
Пример 82. (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид О-фенилоксим (соединение 115)



Указанное в заголовке соединение получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 76 и в общем как описано в схеме 6а из (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегида (400 мг, 1,28 ммоль) и О-фенилгидроксиламина (140 мг, 1,28 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (200 мг, выход 39%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 10,37

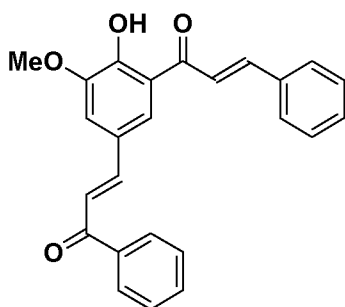
(уш, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,39 (м, 4H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,04 (м, 2H), 6,94 (м, 1H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,25 (м, 4H), 1,96 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{25}H_{23}FN_2O_2$, 403; найдено, 403.

Пример 83. 2-((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид)гидразин-1-карбоксимидамид (соединение 116)

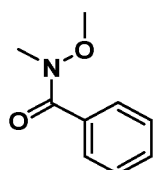


Смесь (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегида (200 мг, 0,64 ммоль), гидразинкарбоксимида гидрохлорида (70 мг, 0,64 ммоль) и ацетата натрия (53 мг, 0,64 ммоль) в этаноле (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок промывали этанолом (5 мл), водой (1 мл) и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества зеленого цвета (130 мг, выход 55%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,39 (уш, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,01 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,43 (уш, 2H), 3,25 (м, 4H), 1,96 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{20}H_{22}FN_5O$, 368; найдено, 368.

Пример 84. (E)-3-(3-циннамоил-4-гидрокси-5-метоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (соединение 117)

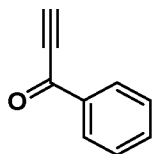


Этап 1: N-метокси-N-метилбензамид



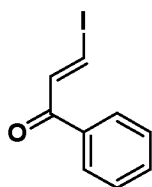
CDI (7,13 г, 44,0 ммоль) добавляли к раствору бензойной кислоты (4,88 г, 44,0 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли N,O-диметилгидроксиламин.HCl (4,66 г, 48,0 ммоль). Реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разводили насыщ. бикарбонатом натрия (100 мл). Органический слой отделяли, а водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла (4,9 г, выход 74%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 2: 1-фенилпроп-2-ин-1-он



Этинилмагния бромид (109 мл, 54,54 ммоль, 0,5 М в ТГФ) по каплям добавляли к раствору смеси N-метокси-N-метилбензамида (3 г, 18,18 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и доводили pH системы до 7-8 с помощью 5% KHSO₄. ТГФ удаляли в условиях вакуума, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного желаемого продукта (7,4 г, выход 97%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

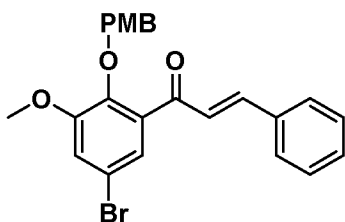
Этап 3: 3-йод-1-фенилпроп-2-ен-1-он



NaI (534 мг, 3,54 ммоль) добавляли к раствору 1-фенилпроп-2-ин-1-она (460 мг, 3,54 ммоль) в ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Раствор по каплям добавляли к раствору насыщ. бикарбоната натрия (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 200:1-100:1) с получением желаемого продукта (900 мг,

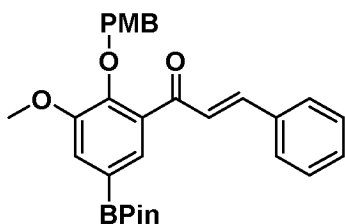
чистота ~60%, выход 59%).

Этап 4: (E)-1-(5-бром-3-метокси-2-(4-метоксибензилокси)фенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он



Смесь 1-(5-бром-2-гидрокси-3-метоксифенил)этанона (2 г, 8,7 ммоль), PMBCl (2,7 г, 17,4 ммоль) и K_2CO_3 (3,6 г, 26,1 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали в течение 1 часа при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл). Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением PMB-защищенного кетона (3,2 г, количественный выход), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. PMB-кетон (1,2 г, 3,3 ммоль) растворяли в EtOH/воде (20 мл/7 мл). Добавляли KOH (739 мг, 13,2 ммоль) и бензальдегид (350 мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 95°C. Этанол удаляли в условиях вакуума и остаток разбавляли водой (20 мл). Смесь затем экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения 4 (1,2 г, выход 81%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z $[M+Na]^+$ расщ. для $C_{24}H_{21}BrO_4$, 476; найдено, 476.

Этап 5: (E)-1-(3-метокси-2-(4-метоксибензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он

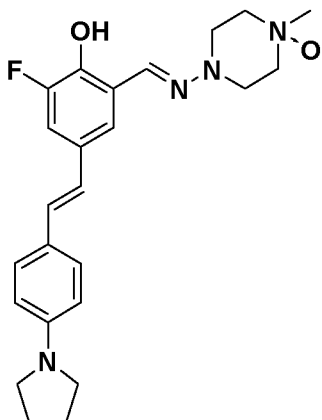


Смесь продукта вышеуказанного этапа 4 (1,2 г, 2,7 ммоль), бис(пинаколато)диборона (686 мг, 2,7 ммоль), KOAc (778 мг, 8,1 ммоль) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (221 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле

(петролейный эфир/этилацетат = 20:1-10:1) с получением указанного в заголовке продукта (710 мг, выход 53%). ЖХ-МС m/z $[M+Na]^+$ расч. для $C_{30}H_{33}BO_6$, 523; найдено, 523.

Этап 6: Смесь продукта вышеуказанного этапа 5 (500 мг, 1,0 ммоль), 3-йод-1-фенилпроп-2-ен-1-она (358 мг, 1,0 ммоль), K_2CO_3 (414 мг, 3,0 ммоль) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (41 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (7 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 часов в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Полученный осадок фильтровали. Органический слой фильтрата собирали, объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20:1-10:1) с получением неочищенного РМВ-защищенного продукта (307 мг, выход 61%). РМВ-защищенный продукт (300 мг, 0,60 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли ТЭА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли, а осадок очищали препаративной ТСХ с получением желаемого указанного в заголовке конечного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (51 мг, выход 22%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 13,63 (с, 1H), 7,98-8,05 (м, 3H), 7,34-7,84 (м, 13H), 4,02 (с, 3H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расч. для $C_{25}H_{20}O_4$, 385; найдено, 385.

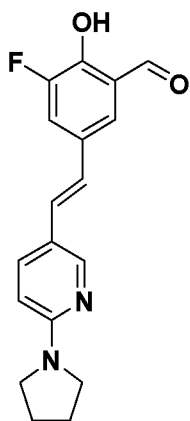
Пример 85. 4-(((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)амино)-1-метилпиперазина 1-оксид (соединение 118)



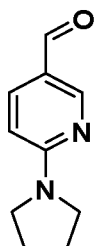
В стеклянном флаконе объемом 20 мл соединение 2-фтор-6-((E)-((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (из примера 110 выше) (102 мг, 0,25 ммоль) растворяли в хлороформе (5,0 мл) и во флакон добавляли mCPBA (67 мг, 0,3 ммоль). Затем флакон закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Без какой-либо обработки реакционный раствор загружали непосредственно во влажную окисно-алюминиевую колонку и элюировали дихлорметаном-метанолом (0-15%). Очищенные фракции продукта объединяли и

выпаривали с получением желаемого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (35 мг, выход 33%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-д) δ 11,36 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,36 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,88 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,80 (т, $J = 12,5$ Гц, 2H), 3,53 (д, $J = 11,4$ Гц, 4H), 3,40 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 3,32 (дд, $J = 14,7, 8,1$ Гц, 4H), 2,30 – 1,86 (м, 7H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2$, 425; найдено, 425.

Пример 86. (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)винил)бензальдегид (соединение 119)

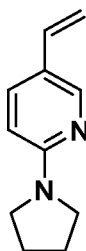


Этап 1: 6-(пирролидин-1-ил)никотинальдегид



Смесь 6-хлорникотинальдегида (141 мг, 1,0 ммоль), пирролидина (142 мг, 2,0 ммоль) и фосфата калия (848 мг, 4,0 ммоль) в диоксане (10 мг) нагревали в течение ночи при 95°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50:1-15:1) с получением желаемого продукта (130 мг, выход 74%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 9,71 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,85 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,49 (м, 4H), 1,97 (м, 4H).

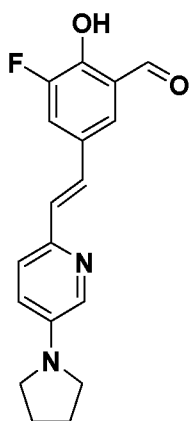
Этап 2: 2-(пирролидин-1-ил)-5-винилпиридин



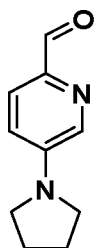
Метилтрифенилфосфония бромид (405 мг, 1,14 ммоль) суспендировали в ТГФ (5 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли *n*-BuLi (0,46 мл, 1,14 ммоль, 2,5 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Затем по каплям добавляли раствор 6-(пирролидин-1-ил)никотинальдегида (100 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{11}H_{14}N_2$, 175; найдено, 175.

Этап 3: Смесь 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (124,3 мг, 0,57 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)-5-винилпиридина (неочищенный, 0,57 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp) (47,0 мг, 0,11 ммоль), порошка K_2CO_3 (236,0 мг, 1,71 ммоль) и ацетата палладия (12,8 мг, 0,06 ммоль) в ДМФА-воде (2 мл:0,6 мл) нагревали в течение ночи при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором (10 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1-3:1) с получением желаемого продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета (26 мг, выход 15%, общий выход за два этапа). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 9,97 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,91 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,54 (м, 4H), 2,06 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{18}H_{17}FN_2O_2$, 313; найдено, 313.

Пример 87. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)винил)бензальдегид (соединение 120)



Этап 1: 5-(пирролидин-1-ил)пиколиналидегид



Смесь 5-фторпиколиналидегида (141 мг, 1,0 ммоль), пирролидина (142 мг, 2,0 ммоль) и фосфата калия (848 мг, 4,0 ммоль) в диоксане (10 мг) нагревали в течение ночи при 95°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50:1-15:1) с получением желаемого продукта (120 мг, выход 68%).

Этап 2: 5-(пирролидин-1-ил)-2-винилпиридин

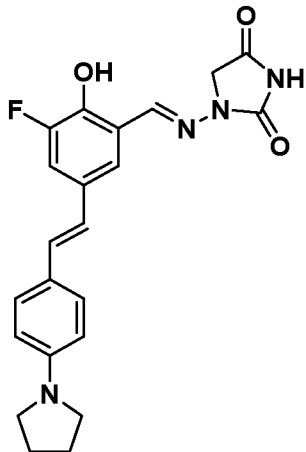


Метилтрифенилфосфония бромид (1,21 г, 3,42 ммоль) суспендировали в ТГФ (10 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли n-BuLi (1,38 мл, 3,42 ммоль, 2,5 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Затем по каплям добавляли раствор 5-(пирролидин-1-ил)пиколиналидегида (300 мг, 1,71 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

Остаток использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Этап 3: Смесь 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (373 мг, 1,71 ммоль), 5-(пирролидин-1-ил)-2-винилпиридина (неочищенный, 1,71 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp) (141 мг, 0,33 ммоль), порошка K_2CO_3 (708 мг, 5,13 ммоль) и ацетата палладия (38,4 мг, 0,18 ммоль) в ДМФА-воде (6 мл:1,8 мл) нагревали в течение ночи при 90°C. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1-3:1) и промывали комбинацией петролейного эфира/дихлорметана с получением желаемого продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (45 мг, выход 8% за два этапа). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 10,99 (уш, 1H), 10,29 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,84 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,30 (м, 4H), 1,97 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{18}H_{17}FN_2O_2$, 313; найдено, 313.

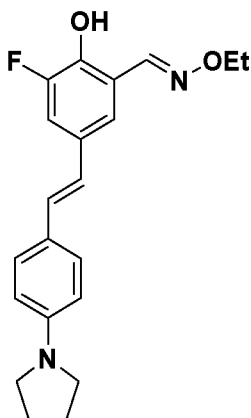
Пример 88. 1-(((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)амино)имидазолидин-2,4-дион (соединение 121)



Указанное в заголовке соединение получали в общем, как описано в схеме 6b. (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль), 1-аминоимидазолидин-2,4-диона гидрохлорид (195 мг, 1,28 ммоль) и ТЭА (195 мг, 1,92 ммоль) растворяли в этаноле. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель удаляли, а остаток фильтровали. Осадок промывали этанолом и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (200 мг, выход 76%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,42 (уш, 1H), 10,78 (уш, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,26 (м, 4H),

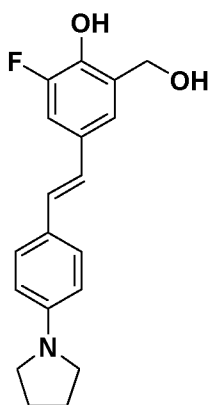
1,95 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{21}FN_4O_3$, 409; найдено, 409.

Пример 89. (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-((Е)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид О-этилоксим (соединение 122)



Указанное в заголовке соединения получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 88 и в общем как описано в схеме 6b, используя (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль), О-этилгидроксиамины гидрохлорид (75 мг, 0,77 ммоль) и ТЭА (129 мг, 1,28 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (140 мг, выход 61%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 10,08 (уш, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,91 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,61 (м, 2H), 4,28 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,36 (м, 4H), 2,07 (м, 4H), 1,38 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ расщ. для $C_{21}H_{23}FN_2O_2$, 355; найдено, 355.

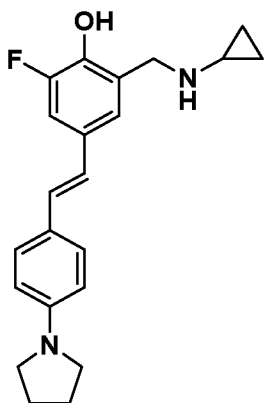
Пример 90. (Е)-2-фтор-6-(гидроксиметил)-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (соединение 123)



В круглодонной колбе объемом 25 мл $LiAlH_4$ (26 мг, 0,64 ммоль) добавляли к раствору (Е)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегида (100 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (5 мл) при $0^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре и гасили ледяной водой. Смесь экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили

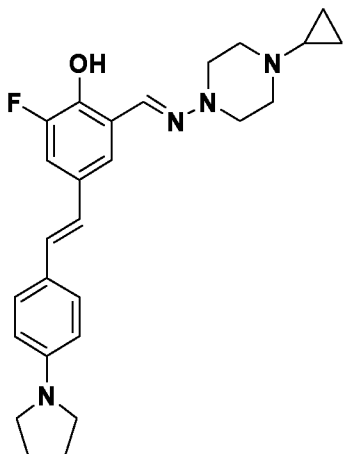
над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток перемешивали в комбинации петролейного эфира/дихлорметана и фильтровали. Осадок сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества зеленого цвета (50 мг, выход 50%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 9,48 (уш, 1H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 6,95 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,25 (м, 4H), 1,98 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$, 314; найдено, 314.

Пример 91. (E)-2-((циклопропиламино)метил)-6-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (соединение 124)



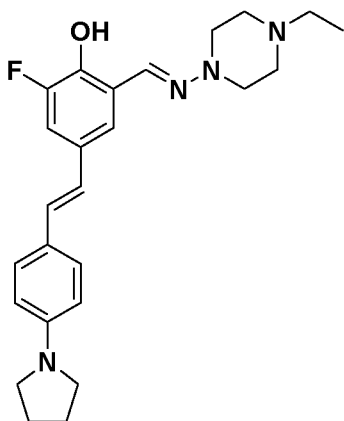
Раствор (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегида (120 мг, 0,39 ммоль) и циклопропанамина (27 мг, 0,47 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли цианоборгидрид натрия (121 мг, 1,93 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение ночи при 50°C. Растворитель удаляли в условиях вакуума, а остаток разбавляли водой. Систему подкисляли до pH 5-6 и экстрагировали дихлорметаном дважды. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета (55 мг, выход 38%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,38 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,88 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,34 (м, 4H), 2,27 (м, 1H), 2,03 (м, 4H), 0,58 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}$, 353; найдено, 353.

Пример 92. 2-((E)-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)имино)метил)-6-фтор-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (соединение 125)



Указанное в заголовке соединения получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 88 и в общем как описано в схеме 6b, используя (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль), 4-циклопропилпиперазин-1-амин дигидрохлорид (165 мг, 0,77 ммоль) и ТЭА (195 мг, 1,93 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (240 мг, выход 86%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,56 (уш, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,34 (м, 4H), 6,99 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,25 (м, 4H), 3,11 (м, 4H), 2,74 (м, 4H), 1,96 (м, 4H), 1,70 (м, 1H), 0,45 (м, 2H), 0,36 (м, 2H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}$, 433; найдено, 433.

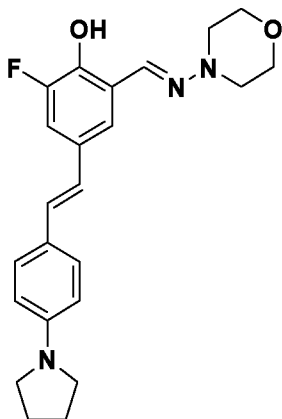
Пример 93. 2-((E)-((4-этилпиперазин-1-ил)имино)метил)-6-фтор-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (соединение 126)



Указанное в заголовке соединения получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 88 и в общем как описано в схеме 6b, используя (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (100 мг, 0,32 ммоль), 4-этилпиперазин-1-амин дигидрохлорид (78 мг, 0,38 ммоль) и ТЭА (97 мг, 0,96 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (100 мг, выход 74%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,57 (уш, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,36 (м, 4H), 6,99 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,25 (м,

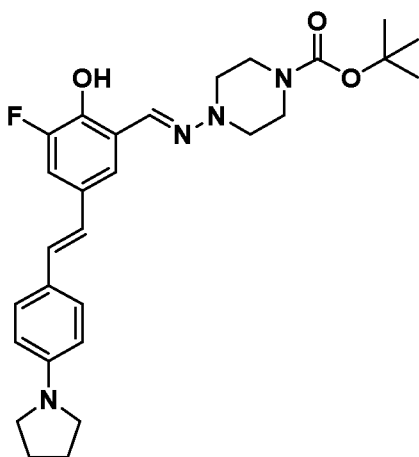
4H), 3,16 (м, 4H), 2,56 (м, 4H), 2,39 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,96 (м, 4H), 1,04 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); ЖХ-МС m/z $[M-H]^-$ рассчит. для $C_{25}H_{31}FN_4O$, 421; найдено, 421.

Пример 94. 2-фтор-6-((E)-(морфолиноимино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенол (соединение 127)



Указанное в заголовке соединение получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 88 и в общем как описано в схеме 6b, используя (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль) и морфолин-4-амин (130 мг, 1,28 ммоль), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (220 мг, выход 87%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,44 (уш, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,36 (м, 4H), 6,99 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,79 (м, 4H), 3,25 (м, 4H), 3,15 (м, 4H), 1,96 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{23}H_{26}FN_3O_2$, 396; найдено, 396.

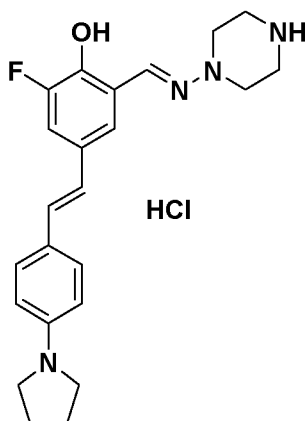
Пример 95. Трет-бутил 4-(((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)амино)пиперазин-1-карбоксилат (соединение 128)



Указанное в заголовке соединение получали с помощью аналогичного способа, как описано в примере 88 и в общем как описано в схеме 6b, используя (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензальдегид (200 мг, 0,64 ммоль) и трет-бутил 4-аминопиперазин-1-карбоксилат (259 мг, 1,28 ммоль), с получением указанного в заголовке

соединения в виде твердого вещества белого цвета (155 мг, выход 49%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,42 (уш, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,36 (м, 4H), 6,99 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,53 (м, 4H), 3,25 (м, 4H), 3,14 (м, 4H), 1,96 (м, 4H), 1,43 (с, 9H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_3$, 495; найдено, 495.

Пример 96. 2-фтор-6-((E)-(пиперазин-1-илимино)метил)-4-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)фенола гидрохлорид (хлористоводородная соль соединения 129)



Полученный выше трет-бутил 4-(((E)-3-фтор-2-гидрокси-5-((E)-4-(пирролидин-1-ил)стирил)бензилиден)амино)пиперазин-1-карбоксилат (90 мг, 0,18 ммоль) (см. пример 96 выше) обрабатывали 6N HCl/диоксаном (5 мл), фильтровали и промывали небольшим количеством дихлорметана с получением Вос-незащищенной хлористоводородной соли в виде твердого вещества белого цвета (55 мг, выход 70%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 11,13 (уш, 2H), 9,97 (уш, 1H), 9,20 (уш, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,00 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,41 (м, 4H), 3,28 (м, 8H), 1,97 (м, 4H); ЖХ-МС m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}$, 393; найдено, 393.

Биологический пример 1. Анализ *in vitro*

Синтетический диацильный липопропротеин (Pam2CSK4, агонист TLR2/6) и синтетический триацильный липопропротеин (Pam3CSK4, агонист TLR1/2) получали от InvivoGen и растворяли в не содержащей эндотоксины воде до концентрации 1 мг/мл, перемешивали вихревым способом до полной солюбилизации и хранили в аликвотах при -20°C . Перед добавлением к клеткам аликвоту растворенного лиганда недолго перемешивали вихревым способом, а затем разбавляли в среде до 25 нг/мл Pam2CSK4 или 1000 нг/мл Pam3CSK4. EC_{50} агонистов для каждого анализа определяли с помощью 3-кратных разведений каждого агониста из следующих исходных концентраций: 5 нг/мл для Pam2CSK4 и 200 нг/мл для Pam3CSK4.

Тестируемые соединения свежими растворяли до исходных растворов 10-20 мМ в ДМСО и обрабатывали ультразвуком в течение 5-10 минут в ультразвуковом

диспергаторе на водяной бане. Серийные разведения были получены в ДМСО, а затем разбавлены в среде. Конечная концентрация ДМСО, которая была использована в анализе, составила 1%.

Репортерные клетки HEK-Blue hTLR2 (InvivoGen) представляют собой клетки HEK-293, которые стабильно экспрессируют ген TLR2 человека и репортерную конструкцию секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) ниже сайтов промотора NFκB. Репортерные клетки HEK-Blue hTLR2 культивировали в соответствии с протоколом производителя, используя среду Игла в модификации Дульбекко (DMEM; Gibco), содержащую 1X GlutaMax (Gibco), 10% инактивированную нагреванием фетальную бычью сыворотку (Gibco), Pen-Strep (50 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, Gibco), 100 мкг/мл Нормоцина (InvivoGen) и селективные антибиотики, 1x HEK-Blue Selection (InvivoGen). Реагент Quanti-Blue (InvivoGen) для обнаружения и количественного определения секретируемой щелочной фосфатазы растворяли в 100 мл не содержащей эндотоксины воды, нагревали до 37°C в течение 30 минут, а затем фильтровали, используя 0,2 мкм мембрану.

Биологический пример 2. Анализ на антагонизм HEK-Blue hTLR2

На сутки 1 50 мкл разведения каждого тестируемого соединения в двух повторностях или контрольного раствора добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета с последующим добавлением 150 мкл клеточной суспензии HEK-Blue hTLR2 (1×10^5 клеток/лунку) и инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 2 ч. Затем 50 мкл каждого агониста (Pam2CSK4 или Pam3CSK4) в концентрации приблизительно 3 x EC₅₀ добавляли в лунки, содержащие тестируемые соединения или контрольный раствор. Планшеты затем инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 18 ч. Для каждого анализа необработанные клетки HEK-Blue hTLR2 обрабатывали серийными разведениями агонистов для определения значений EC₅₀ для соответствующего анализа.

На сутки 2 активность секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP) была обнаружена в супернатантах клеточных культур. Вкратце, 20 мкл собирали из каждой лунки и переносили на 96-луночный планшет. Затем 200 мкл реагента для обнаружения Quanti-Blue добавляли в каждую лунку. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. и активность SEAP оценивали с помощью значения ОП спектрофотометра при 655 нм. В таблице А показаны значения активности соединений, протестированных в клетках HEK, используя Pam2CSK4 и Pam3CSK4 в качестве агонистов. Активность соединений относительно Pam2CSK4 и Pam3CSK4 представлена в виде значений IC₅₀ для ответа от клеток, обработанных агонистами с вычтенным фоновым

сигналом.

Таблица А

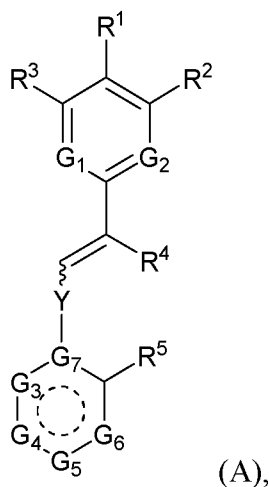
Соединение из примера №	IC ₅₀ (мкМ) с Pam2CSK4	IC ₅₀ (мкМ) с Pam3CSK4
1	3,2	1,7
2	5,3	1,4
3	4,8	3,1
4	5,5	4
5	4	3,2
6	2,5	2,3
7	7,9	6,2
8	6,3	5,5
9	>100	>100
10	4,6	3,8
11	1,1	1
12	1,4	1,3
13	4,5	3,8
14	5,7	4,2
15	14,7	12,6
16	5,9	6,9
17	2,0	2,1
18	10,4	12,2
19	26,7	38,1
20	11,2	10,0
21	40	57,3
22	17,8	6,3
23	11,8	11,5
24	>100	>100
25	15,2	16,4
26	7,4	9,3
27	4,4	7,7
28	19,5	29,4
29	9,1	10
30	20,6	18,8
31	3,8	6
32	1,1	1
33	6,2	6,4
34	9,7	7,5
35	68,5	62,6
36	0,6	0,4
37	1	0,3
38	4,4	5
39	12,8	15,4
40	2,3	2,5
41	35,1	29,8
42	3,4	4,5
43	32,8	40,7
44	3	3,2
45	5	6,7

46	1,4	1
47	1,3	0,9
48	1	0,6
49a	0,5	0,6
49b	0,8	0,8
50	10	6,7
51	71,3	70,1
52	>100	>100
53	1,3	1,5
54	4	4,6
55	3,6	4,1
56	1,8	1,7
57	1,7	1,9
58	4,9	5
59	4,1	2,6
60	2,3	0,9
61	1	0,4
62	1,5	0,8
63	1,5	0,6
64	1,1	0,5
65	1,7	0,5
66	0,9	0,3
67	1,7	1,2
68	1,6	1,3
69	0,7	0,6
70	0,9	0,4
71	13,7	2,5
72	8,2	11,2
73	4,5	4,8
74	6,3	7
75	1,2	1,3
76	0,4	0,5
77	1,4	1,1
78	1	0,9
79	4,4	6
80	28,4	14,8
81	16,4	13,2
82	2,1	2,1
83	36,7	88,9
84	3,4	3,1
85	4,5	1,9
86	3,8	4,1
87	3,9	3,3
88	11,2	7,9
89	29,5	29,6
90	5,4	8,5
91	30,6	82,1
92	26,6	32,3
93	24,5	3,2
94	2,9	1,4

95	4,4	3,6
96	3,2	1,3

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

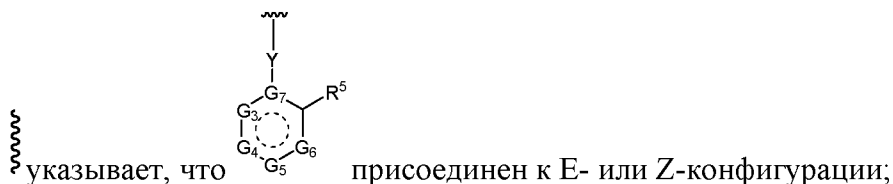
1. Соединение Формулы (А)



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

 указывает, что кольцо является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным;



G₁ и G₂ каждый независимо представляют собой CR^x или N;

R^x представляет собой водород или галоген;

один из R¹ и R² представляет собой –OH, а другой выбран из группы, состоящей из –C(O)R^a, –CH=NR^j, –S(O)R^b, –S(O)₂R^c, –NHC(O)R^d, –NHS(O)₂R^e, –C₁–C₆алкил–R^f, –C₂–C₆алкенил–R^g, незамещенного или замещенного C₃–C₈ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₃–C₈ циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

R^a, R^b, R^c и R^e каждый независимо представляют собой H, C₁–C₆алкил, C₂–C₆алкенил, C₂–C₆алкинил, C₁–C₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R^d представляет собой H, C₁–C₆алкил, C₂–C₆алкенил, C₂–C₆алкинил, C₁–C₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил;

R^f и R^g каждый независимо представляют собой –OH, незамещенный гетероарил, –NR^mRⁿ, бензоил или стирил;

R^m и R^n каждый независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил либо незамещенный или замещенный циклоалкил;

R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NH_2$;

R^k представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или арил;

R^3 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или галоген, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^3 каждый независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенов;

где:

когда R^1 или R^2 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил-ОН или $-C_1$ - C_6 алкил- NR^mR^n , где R^m и R^n каждый представляют собой C_1 - C_6 алкил, R^3 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкокси и галогена;

когда R^1 или R^2 представляет собой незамещенный или замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, $-NHC(O)CH_3$ или $-S(O)_2-R^c$, где R^c представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклил, R^3 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и галогена;

когда R^1 или R^2 представляет собой $-CHO$, R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_2 - C_6 алкокси и галогена;

когда R^1 или R^2 представляет собой $-C(O)CH_3$, R^3 выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкокси и галогена;

когда R^1 или R^2 представляет собой $-C(O)CH(Br)CH_3$ или $-C(O)CH(Br)CH_2CH_3$, G_7 представляет собой C или CH;

когда R^3 представляет собой водород, не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой $-CF_3$, не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой $-CH_3$ и не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой $-OH$,

Y представляет собой $-C(O)-$ или отсутствует, а R^4 и R^5 каждый представляют собой H,

или

Y отсутствует, а R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$;

G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, $C(X_1-R^{6a})$, N, $N(X_1-R^{6a})$, S или O;

G_4 представляет собой $CH(X_2-R^{6b})$, $C(X_2-R^{6b})$, N, $N(X_2-R^{6b})$, S или O;

G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, $C(X_3-R^{6c})$, N, $N(X_3-R^{6c})$, S или O;

G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, $\text{C}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, N, $\text{N}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, S, O или отсутствует;

G_7 представляет собой N, C или CH;

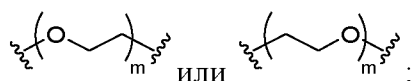
Где, когда G_5 представляет собой N, применяется по меньшей мере одно из (i), (ii) и (iii):

(i) по меньшей мере один из G_3 , G_4 и G_6 не является CH;

(ii) R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$; и

(iii) R^3 представляет собой $-\text{OCH}_3$ или галоген;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо отсутствуют, представляют собой



m равно 1-6;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^p\text{R}^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-гетероциклил, $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероциклил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{w1}\text{R}^{w2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ или $-\text{NR}^{z1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-\text{OH}$ и C_1 - C_6 алкил- OH ; а гетероциклил, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-гетероциклил и $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероциклил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-\text{OH}$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=\text{O}$ и $=\text{S}$;

R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, и C_3 - C_8 циклоалкила, и $-\text{NR}^t\text{R}^s$;

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

R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^t$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^u$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^v$;

R^t , R^s , R^{w1} и R^{z1} каждый независимо выбраны из H и C_1 - C_6 алкила; и

R^t , R^u , R^v , R^{w2} , R^y и R^{z2} каждый независимо выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила и незамещенного или замещенного гетероциклила;

или

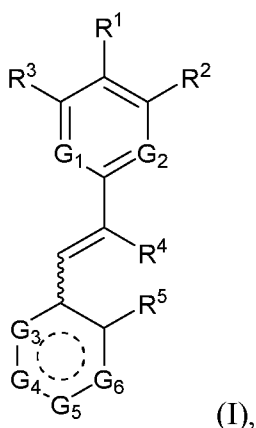
G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$ или $\text{C}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$, G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$ или $\text{C}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$, а R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного

гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклическое и 6-членное гетероарильное кольца каждое независимо являются незамещенными или замещенными;

где не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой C_1 - C_6 алкокси или $-OH$; и

где соединение не является соединением из таблицы 1X.

2. Соединение формулы (I):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

указывает, что кольцо является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным;

указывает, что присоединен к E- или Z-конфигурации;

G_1 и G_2 каждый независимо представляют собой CH или N;

один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

R^a , R^b , R^c и R^e каждый независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R^d представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил;

R^f и R^g каждый независимо представляют собой незамещенный гетероарил, бензоил или стирил;

R^3 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или галоген; и

R^4 и R^5 каждый представляют собой H,

или

R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$;

G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, $C(X_1-R^{6a})$, N, $N(X_1-R^{6a})$, S или O;

G_4 представляет собой $CH(X_2-R^{6b})$, $C(X_2-R^{6b})$, N, $N(X_2-R^{6b})$, S или O;

G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, $C(X_3-R^{6c})$, N, $N(X_3-R^{6c})$, S или O;

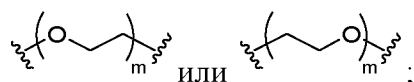
G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$, $C(X_4-R^{6d})$, N, $N(X_4-R^{6d})$, S, O или отсутствует;

Где, когда G_5 представляет собой N, или

(i) по меньшей мере один из G_3 , G_4 и G_6 не является CH; или

(ii) R^4 и R^5 объединяются для образования $-S-$;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо отсутствуют, представляют собой



m равно 1-6;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} независимо является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном;

R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила;

где соединение не является соединением из таблицы 1X.

3. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y представляет собой $-C(O)-$.

4. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y отсутствует.

5. Соединение по любому одному из пп. 1-4, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_1 и G_2 каждый представляют собой CR^x .

6. Соединение по любому одному из пп. 1-5, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_1 представляет собой CF, CCl или CBr.

7. Соединение по любому одному из пп. 1-5, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_2 представляет

с собой CF, CCl или CBr.

8. Соединение по любому одному из пп. 1-5, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_1 и G_2 каждый представляют собой CH.

9. Соединение по любому одному из пп. 1-4, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_1 представляет собой CH, а G_2 представляет собой N.

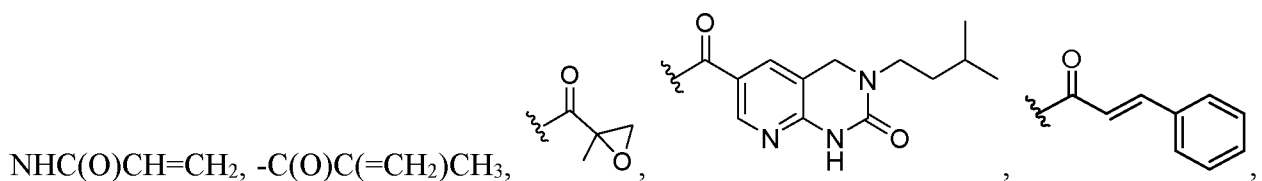
10. Соединение по любому одному из пп. 1-4, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_1 представляет собой N, а G_2 представляет собой CH.

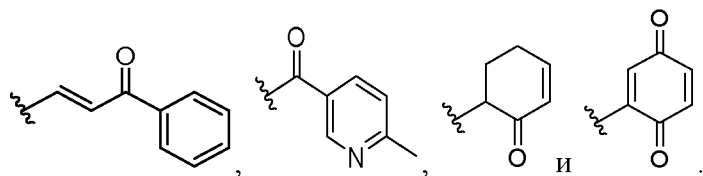
11. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1-C_6$ алкил- R^f , $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила.

12. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_2-C_6$ алкенил- R^g и незамещенного или замещенного циклоалкенила.

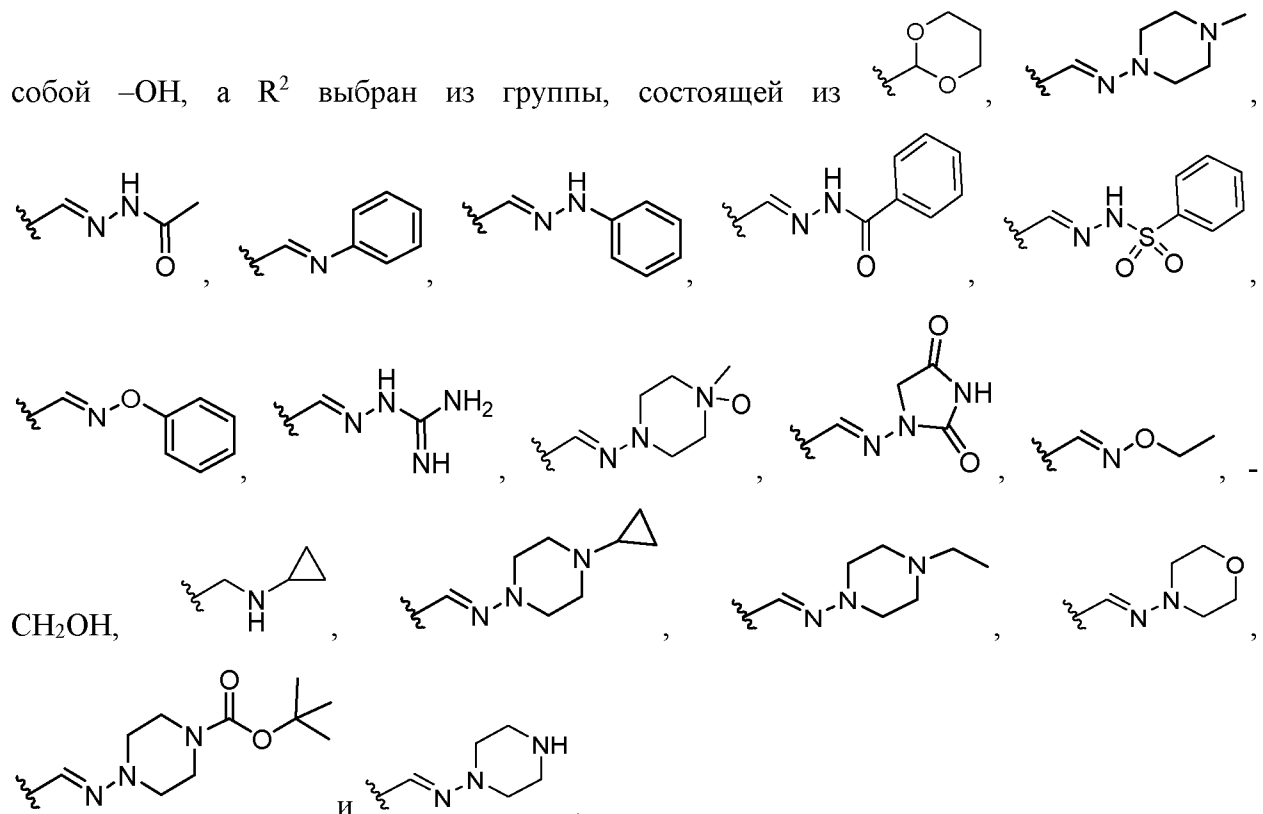
13. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NH_2$.

14. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой $-OH$, а R^2 выбран из группы, состоящей из $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2F$, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-NHS(O)_2CH=CH_2$, $-$





15. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой $-\text{OH}$, а R^2 выбран из группы, состоящей из



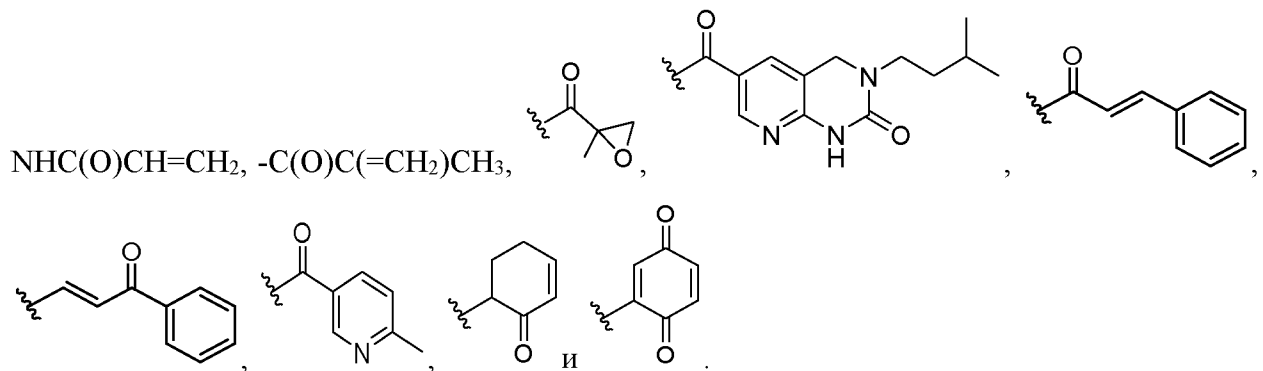
16. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}\text{R}^f$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$, незамещенного или замещенного циклоалкила, незамещенного или замещенного циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила.

17. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$ и незамещенного или замещенного циклоалкенила.

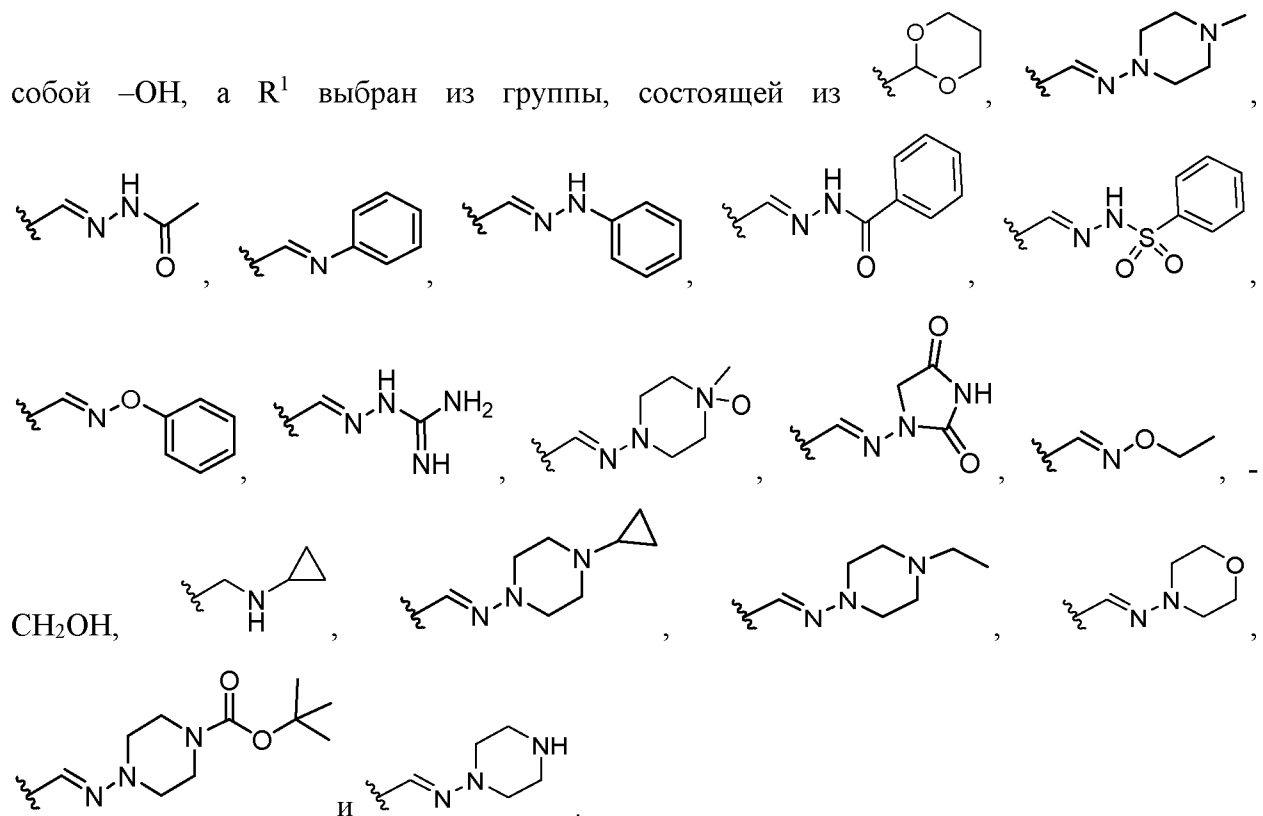
18. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а R^1 представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный арил, $-\text{OR}^k$, $-\text{NHR}^k$, -

$$\text{NHC(O)R}^k, \text{-NHS(O)}_2\text{R}^k \text{ или } \text{-NHC(NH)NH}_2.$$

19. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой $-OH$, а R^1 выбран из группы, состоящей из $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2F$, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-NHS(O)_2CH=CH_2$, -



20. Соединение по любому одному из пп. 1-10, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R² представляет



21. Соединение по любому одному из пп. 1-20, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R³ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и галогена.

22. Соединение по любому одному из пп. 1-21, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R³ выбран из

группы, состоящей из $-\text{OCH}_3$ или F.

23. Соединение по любому одному из пп. 1-20, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 представляет собой H.

24. Соединение по любому одному из пп. 1-23, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^4 и R^5 каждый представляют собой H.

25. Соединение по любому одному из пп. 1-23, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^4 и R^5 объединяются для образования $-\text{S}-$.

26. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3-\text{R}^{6c})$ или $\text{C}(\text{X}_3-\text{R}^{6c})$, G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4-\text{R}^{6d})$ или $\text{C}(\text{X}_4-\text{R}^{6d})$, а R^{6c} и R^{6d} объединены с атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклическое и 6-членное гетероарильное кольца каждое независимо являются незамещенными или замещенными.

27. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_7 представляет собой N.

28. Соединение по п. 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_7 представляет собой C или CH.

29. Соединение по любому одному из пп. 1-28, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_3 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_1-\text{R}^{6a})$ или $\text{C}(\text{X}_1-\text{R}^{6a})$; X_1 отсутствует; m равно 1-6; R^{6a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила.

30. Соединение по любому одному из пп. 1-28, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_3 представляет собой N или $\text{N}(\text{X}_1-\text{R}^{6a})$, X_1 отсутствует; m равно 1-6; R^{6a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила.

31. Соединение по любому одному из пп. 1-30, или его таутомер, или

фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_4 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$ или $\text{C}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$; X_2 отсутствует; m равно 1-6; R^{6b} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила.

32. Соединение по любому одному из пп. 1-30, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_4 представляет собой N или $\text{N}(\text{X}_2\text{-R}^{6b})$; X_2 отсутствует; m равно 1-6; R^{6b} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила.

33. Соединение по любому одному из пп. 1-32, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_5 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$ или $\text{C}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$; X_3 отсутствует; m равно 1-6; R^{6c} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила.

34. Соединение по любому одному из пп. 1-32, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_5 представляет собой N или $\text{N}(\text{X}_3\text{-R}^{6c})$; X_3 отсутствует; m равно 1-6; R^{6c} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила.

35. Соединение по любому одному из пп. 1-34, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_3 , G_4 и G_5 представляют собой S или O .

36. Соединение по любому одному из пп. 1-35, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_6 отсутствует.

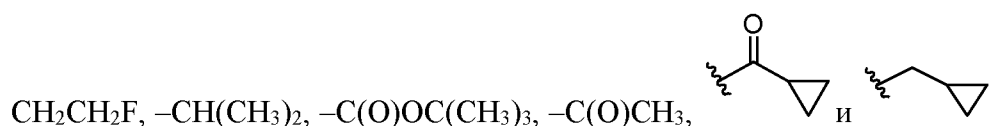
37. Соединение по любому одному из пп. 1-35, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_6 представляет собой $\text{CH}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$ или $\text{C}(\text{X}_4\text{-R}^{6d})$; X_4 отсутствует; m равно 1-6; R^{6d} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, галоген или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила.

38. Соединение по любому одному из пп. 1-35, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_6 представляет собой N или $N(X_4-R^{6d})$; X_4 отсутствует; m равно 1-6; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила.

39. Соединение по любому одному из пп. 1-38, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил является незамещенным или замещенным циклоалкилом или галогеном; а R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила.

40. Соединение по любому одному из пп. 1-38, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или галоген.

41. Соединение по любому одному из пп. 1-38, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из Cl, F, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-$



42. Соединение из таблицы 1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому одному из пп. 1-42, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, необязательно дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

44. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому одному из пп. 1-42, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни телец Леви), болезни Паркинсона с

деменцией, множественной системной атрофии, амиотрофического латерального склероза, болезни Хантингтона, прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), болезни Ниманна-Пика типа С, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронических пептических язв, синдрома раздраженного кишечника, туберкулеза, ревматоидного артрита, остеоартрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона, травматического повреждения головного мозга, CIDP (хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии), инсульта, ишемической болезни сердца, атопического дерматита, обыкновенных угрей, розацеа, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, травм роговицы, нарушений роговицы, HSV роговицы, болезни Штаргардта (ювенильной макулярной дегенерации), возрастной макулярной дегенерации, сепсиса, диабетических ран, вируса простого герпеса и грибковых, бактериальных, вирусных и опухолевых заболеваний или состояний.

46. Способ вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке, или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, включающий в себя приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому одному из пп. 1-42, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или с по меньшей мере одной фармацевтической композицией по п. 43, причем приведение в контакт происходит *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.