

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190732 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.25

(22) Дата подачи заявки
2019.09.19

(51) Int. Cl. C07D 239/36 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/734,173; 62/767,313

(32) 2018.09.20; 2018.11.14

(33) US

(86) PCT/US2019/052021

(87) WO 2020/061375 2020.03.26

(71) Заявитель:
ФОРДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Тэн Минь, Наммалвар Баскар, Ли
Сяомин, Перез Кристиан, Пуэрта
Дэвид Т. (US), Йуле Йан, Фолкнер
Адель, Аттон Холли, Паркес Аластер,
Конверс-Ренье Серж, Саути Мишель
(GB)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В данном документе представлены соединения-гетероциклические производные и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, которые являются полезными в подавлении роста грамотрицательных бактерий. Кроме того, данные соединения и композиции являются полезными для лечения бактериальной инфекции, такой как инфекция мочевыводящих путей и т.п.

A1

202190732

202190732

A1

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Описание

Родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/734173, поданной 20 сентября 2018 года, и предварительной заявке на патент США № 62/767313, поданной 14 ноября 2018 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

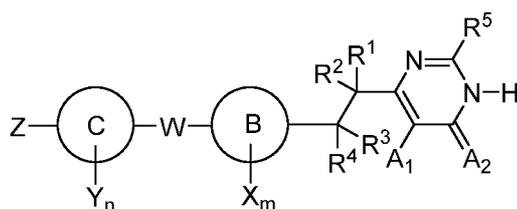
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] В области медицины существует потребность в эффективном лечении заболевания, вызванного бактериальной инфекцией.

Сущность настоящего изобретения

[0003] В данном документе представлены соединения-гетероциклические производные и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, которые являются полезными в подавлении роста грамотрицательных бактерий. Кроме того, данные соединения и композиции являются полезными для лечения бактериальной инфекции, такой как инфекция мочевыводящих путей и т.п.

[0004] В данном документе представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, имеющие структуру с формулой (I):



формула (I),

в которой

n составляет 0-4;

m составляет 0-4;

A₁ представляет собой OH или SH;

A₂ представляет собой O или S;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=C(R^{11})_2$, $=NR^{11}$, $=O$ или $=S$;

или R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CN$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})-PO(\text{необязательно замещенный } C_1-C_4\text{алкил})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-C(=N-OR^{11})(R^{11})$ или необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OP(=O)(OR^{11})_2$;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=C(R^{11})_2$, $=NR^{11}$, $=O$ или $=S$;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R^5 представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, гидроксил, алкоксил, циано, amino или нитро;

кольцо В представляет собой арил, карбоциклил, гетероарил или гетероциклил;

W представляет собой связь, $-C\equiv C-$, бицикло[1.1.1]пентанилен, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2CH_2-$;

кольцо С представляет собой арил, карбоциклил, гетероарил или гетероциклил;

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро, $-N(R^{13})_2$ или $-OR^{13}$;

или R^3 и один X, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный карбоцикллил или необязательно замещенный 5-7-членный гетероцикллил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой H, галоген, нитро или $-L-G$;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C_1-C_4 алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, $-CN$, $-N(R^{13})_2$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CON(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-COR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-SO_2N(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$, $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-CO_2R^{13}$, $-O-CON(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$, $-O-SO_2N(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ или $-C(=N-OR^{14})(R^{13})$;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R^{11} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикллил;

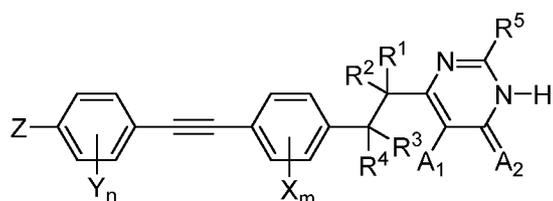
каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикллил; и

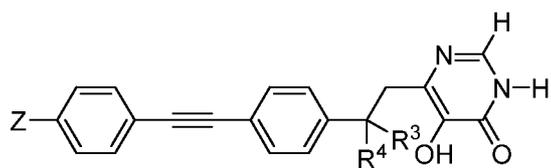
каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

[0005] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I) представляет собой соединение с формулой (II):



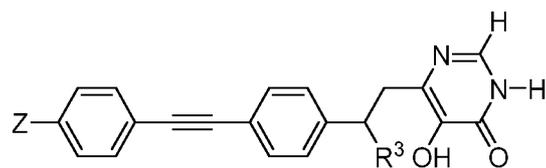
формула (II).

[0006] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I) или формулой (II) представляет собой соединение с формулой (III):



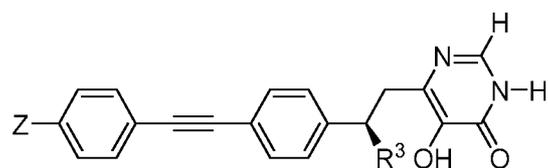
формула (III).

[0007] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I), или формулой (II), или формулой (III) представляет собой соединение с формулой (IV):



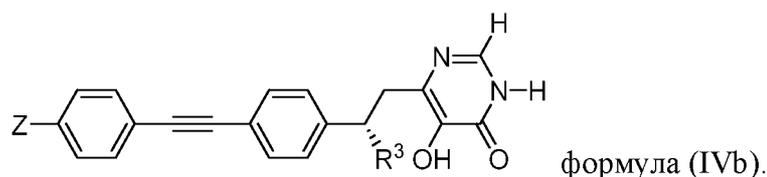
формула (IV).

[0008] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I), или формулой (II), или формулой (III) представляет собой соединение с формулой (IVa):



формула (IVa).

[0009] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, соединение с формулой (I), или формулой (II), или формулой (III) представляет собой соединение с формулой (IVb):



[0010] Еще один аспект относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0011] В соответствии с еще одним аспектом в данном документе представлен способ лечения инфекции грамотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в данном документе, инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек.

[0012] В соответствии с еще одним аспектом в данном документе представлен способ ингибирования фермента УДФ- $\{3\text{-O-}[(R)\text{-}3\text{-гидроксиимиристоил}]\}$ -N-ацетилглюкозамин-деацетилазы, предусматривающий обеспечение контакта фермента с соединением, описанным в данном документе.

[0013] В соответствии с еще одним аспектом в данном документе представлен способ лечения бактериальной инфекции у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Включение посредством ссылки

[0014] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки для конкретных целей, идентифицированных в данном документе.

Подробное описание настоящего изобретения

[0015] При использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы в единственном числе включают в себя соответствующие формы во множественном числе, если контекст явно не предписывает иное. Таким образом, например, ссылка на «средство» включает в себя множество таких средств, а ссылка на «клетку» включает в себя ссылку на одну или более клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники, и так далее. Если в данном документе для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, применяют диапазоны, предусмотрено включение в них всех комбинаций и подкомбинаций диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Термин «приблизительно» применительно к числу или диапазону числовых значений означает, что число или относящийся к нему диапазон числовых значений представляет собой приблизительную величину в пределах колебаний показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической ошибки эксперимента), и, следовательно, число или диапазон числовых значений в некоторых случаях будет варьировать от 1% до 15% от указанного числа или диапазона числовых значений. Термин «содержащий» (и связанные термины, такие как «содержат», или «содержит», или «имеющий», или «включающий в себя») не предполагает исключение того, что в соответствии с другими определенными вариантами осуществления, например, в варианте осуществления любой композиции материала, композиция, способ, или процесс, или подобное, описанные в данном документе, «состоят из» или «состоят, по существу, из» описанных элементов.

Определения

[0016] В контексте данного описания и пунктов приложенной формулы изобретения, если не определено противоположное, следующие термины имеют значение, указанное ниже.

[0017] «Амино» относится к -NH_2 радикалу.

[0018] «Циано» относится к CN радикалу.

[0019] «Нитро» относится к NO_2 радикалу.

[0020] «Окса» относится к -O- радикалу.

[0021] «Оксо» относится к =O радикалу.

[0022] «Тиоксо» относится к =S радикалу.

[0023] «Имино» относится к =N-N радикалу.

[0024] «Оксимо» относится к =N-OH радикалу.

[0025] «Гидразино» относится к =N-NH_2 радикалу.

[0026] «Алкил» относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей

ненасыщенных связей, имеющей от одного до пятнадцати атомов углерода (*например*, C₁-C₁₅алкил). В соответствии с определенными вариантами осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (*например*, C₁-C₁₃алкил). В соответствии с определенными вариантами осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (*например*, C₁-C₈алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (*например*, C₁-C₅алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (*например*, C₁-C₄алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (*например*, C₁-C₃алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (*например*, C₁-C₂алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит один атом углерода (*например*, C₁алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (*например*, C₅-C₁₅алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (*например*, C₅-C₈алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (*например*, C₂-C₅алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*, C₃-C₅алкил). В соответствии с другими вариантами осуществления алкильная группа является выбранной из метила, этила, 1-пропила (*n*-пропила), 1-метилэтила (*изо*-пропила), 1-бутила (*n*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (*изо*-бутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила), 1-пентила (*n*-пентила). Алкил прикреплен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Если в данном описании специально не указано иное, алкильная группа необязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2) и S(O)_tN(R^a)₂ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил

(необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом).

[0027] «Алкокси» или «алкоксил» относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу –O-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, которая определена выше.

[0028] «Алкенил» относится к радикальной группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В соответствии с другими вариантами осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил прикреплен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи, например, этенил (*m.e.* винил), проп-1-енил (*m.e.* аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п. Если в данном описании специально не указано иное, алкенильная группа необязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом).

[0029] «Алкинил» относится к радикальной группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, имеющей от двух

до двенадцати атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В соответствии с другими вариантами осуществления алкинил содержит от двух до шести атомов углерода. В соответствии с другими вариантами осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил прикреплен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи, например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и т.п. Если в данном описании специально не указано иное, алкинильная группа необязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой).

[0030] «Алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенную связь и имеющей от одного до двух атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т.п. Алкиленовая цепь прикреплена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. Точками прикрепления алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе являются один углерод в алкиленовой цепи или любые два углерода в цепи. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (*например*, C₁-C₈алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (*например*, C₁-C₅алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от

одного до четырех атомов углерода (*например*, C₁-C₄алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (*например*, C₁-C₃алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (*например*, C₁-C₂алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит один атом углерода (*например*, C₁алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (*например*, C₅-C₈алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (*например*, C₂-C₅алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*, C₃-C₅алкилен). Если в данном описании специально не указано иное, алкиленовая цепь необязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2) и S(O)_tN(R^a)₂ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой).

[0031] «Алкенилен» или «алкениленовая цепь» относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепью, связывающей остальную часть молекулы молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкениленовая цепь прикреплена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до восьми атомов углерода (*например*, C₂-C₈алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до пяти атомов углерода (*например*, C₂-

С₅алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до четырех атомов углерода (*например*, С₂-С₄алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до трех атомов углерода (*например*, С₂-С₃алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (*например*, С₅-С₈алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от двух до пяти атомов углерода (*например*, С₂-С₅алкенилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкенилен содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*, С₃-С₅алкенилен). Если в данном описании специально не указано иное, алкениленовая цепь необязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2) и S(O)_tN(R^a)₂ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом).

[0032] «Алкинилен» или «алкиниленовая цепь» относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепью, связывающей остальную часть молекулы молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкиниленовая цепь прикреплена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкинилен содержит от двух до восьми атомов углерода (*например*, С₂-С₈алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит от двух до пяти атомов углерода (*например*, С₂-С₅алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит

от двух до четырех атомов углерода (*например*, C₂-C₄алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит от двух до трех атомов углерода (*например*, C₂-C₃алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит два атома углерода (*например*, C₂алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (*например*, C₅-C₈алкинилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкинилен содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*, C₃-C₅алкинилен). Если в данном описании специально не указано иное, алкиниленовая цепь необязательно является замещенной одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t составляет 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t составляет 1 или 2) и S(O)_tN(R^a)₂ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), карбоцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероцикллил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероцикллилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом).

[0033] «Арил» относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы посредством удаления атома водорода из атома углерода кольца. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и углерод, от пяти до восемнадцати атомов углерода, причем по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, *т.е.* оно содержит циклическую систему с делокализованными $(4n+2)$ π-электронами в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получают арильные группы, включает в себя, без ограничения, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в данном описании специально не указано иное, термин «арил» или префикс «ар» (как например, в термине «аралкил») подразумевает включение арильных радикалов, необязательно замещенных

одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоцикла, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

[0034] «Аралкил» относится к радикалу с формулой R^c арил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше, например, метилен, этилен и т.п. Часть аралкильного радикала в виде алкиленовой цепи необязательно является замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно является замещенной, как описано выше для арильной группы.

[0035] «Аралкенил» относится к радикалу с формулой $-R^d$ арил, в которой R^d представляет собой алкениленовую цепь, которая определена выше. Арильная часть аралкенильного радикала необязательно является замещенной, как описано выше для арильной группы.

Часть аралкенильного радикала в виде алкениленовой цепи необязательно является замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

[0036] «Аралкинил» относится к радикалу с формулой R^c арил, в которой R^c представляет собой алкиниленовую цепь, которая определена выше. Арильная часть аралкинильного радикала необязательно является замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкинильного радикала в виде алкиниленовой цепи необязательно является замещенной, как определено выше для алкиниленовой группы.

[0037] «Аралкоксо» относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу $-OR^c$ арил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше, например, метилен, этилен и т.п. Часть аралкильного радикала в виде алкиленовой цепи необязательно является замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно является замещенной, как описано выше для арильной группы.

[0038] «Карбоциклил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает в себя конденсированные или мостиковые кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления карбоциклил содержит от трех до десяти атомов углерода. В соответствии с другими вариантами осуществления карбоциклил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоциклил прикреплен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. Карбоциклил является насыщенным (*m.e.* содержащим только одинарные С-С связи) или ненасыщенным (*m.e.* содержащим одну или более двойных связей или тройных связей). Полностью насыщенный карбоциклильный радикал также называется «циклоалкилом». Примеры моноциклических циклоалкилов включают в себя, *например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Ненасыщенный карбоциклил также называется «циклоалкенилом». Примеры моноциклических циклоалкенилов включают в себя, *например*, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклильные радикалы включают в себя, например, адамантил, норборнил (*m.e.* бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Если в данном описании специально не указано иное, термин «карбоциклил» подразумевает включение карбоциклильных радикалов, которые необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно

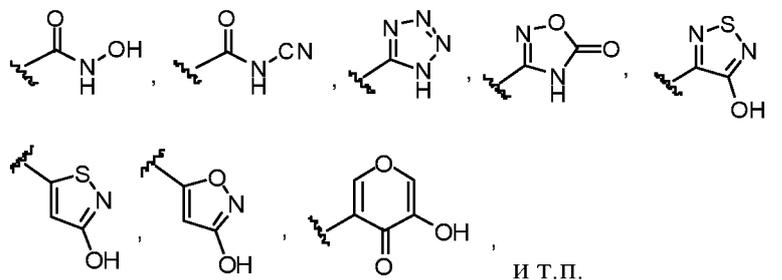
замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, R^b-OR^a , $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

[0039] «Карбоциклилалкил» относится к радикалу с формулой $-R^c$ карбоциклил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Алкиленовая цепь и карбоциклильный радикал необязательно являются замещенными, как определено выше.

[0040] «Карбоциклилалкинил» относится к радикалу с формулой $-R^c$ карбоциклил, в которой R^c представляет собой алкиниленовую цепь, которая определена выше. Алкиниленовая цепь и карбоциклильный радикал необязательно являются замещенными, как определено выше.

[0041] «Карбоциклилалкоксии» относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу $-O-R^c$ карбоциклил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Алкиленовая цепь и карбоциклильный радикал необязательно являются замещенными, как определено выше.

[0042] В контексте данного документа «биоизоостер карбоновой кислоты» относится к функциональной группе или фрагменту, который проявляет физические, биологические и/или химические свойства, подобные фрагменту карбоновой кислоты. Примеры биоизоостеров карбоновой кислоты включают в себя, без ограничения,



[0043] «Галогенид» или «галоген» относится к бром-, хлор-, фтор- или йод-заместителям.

[0044] «Фторалкил» относится к алкильному радикалу, который определен выше, который замещен одним или более фтор-радикалами, которые определены выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т.п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкильная часть фторалкильного радикала необязательно является замещенной, как определено выше для алкильной группы.

[0045] «Гетероцикл» относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в данном описании специально не указано иное, гетероциклический радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая необязательно включает в себя конденсированные, мостиковые или спироциклические кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклическом радикале необязательно являются окисленными. Один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно являются кватернизованными. Гетероциклический радикал является частично или полностью насыщенным. Гетероцикл прикреплен к остальной части молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры таких гетероциклических радикалов включают в себя, без ограничения, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Если в данном описании специально не указано иное, термин «гетероцикл» подразумевает включение гетероциклических радикалов, которые определены выше и которые необязательно

замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметильной группой), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметильной группой), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметильной группой), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметильной группой), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметильной группой), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметильной группой), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметильной группой), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметильной группой) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметильной группой), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

[0046] «*N*-гетероциклил» или «*N*-прикрепленный гетероциклил» относится к гетероциклильному радикалу, который определен выше, содержащему по меньшей мере один азот, и в котором точкой прикрепления гетероциклильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероциклильном радикале. *N*-гетероциклильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклильных радикалов. Примеры таких *N*-гетероциклильных радикалов включают в себя, без ограничения, 1-морфолинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, пирозолидинил, имидазолинил и имидазолидинил.

[0047] «С-гетероциклил» или «С-прикрепленный гетероциклил» относится к гетероциклильному радикалу, который определен выше, содержащему по меньшей мере один гетероатом, и в котором точкой прикрепления гетероциклильного радикала к остальной части молекулы является атом углерода в гетероциклильном радикале. С-гетероциклильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклильных радикалов. Примеры таких С-гетероциклильных радикалов включают в себя, без ограничения, 2-морфолинил, 2-, или 3-, или 4-пиперидинил, 2-пиперазинил, 2- или 3-пирролидинил и т.п.

[0048] «Гетероциклилалкил» относится к радикалу с формулой $-R^c$ гетероциклил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно прикреплен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь в гетероциклилалкильном радикале необязательно является замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала необязательно является замещенной, как определено выше для гетероциклильной группы.

[0049] «Гетероциклилалкоксо» относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу $-O-R^c$ гетероциклил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил необязательно прикреплен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь в гетероциклилалкоксо-радикале необязательно является замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкоксо-радикала необязательно является замещенной, как определено выше для гетероциклильной группы.

[0050] «Гетероарил» относится к радикалу, полученному из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В контексте данного документа гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, причем по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, *т.е.* оно содержит циклическую систему с делокализованными $(4n+2)$ π -электронами в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает в себя конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(гетероатомы) в гетероарильном радикале необязательно являются окисленными. Один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно являются кватернизованными. Гетероарил прикреплен к остальной части молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры гетероарил

включают в себя, без ограничения, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5Hциклопента[4,5]тиено[2,3d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2d]пиримидинил, пиридо[3,4d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5c]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3d]пиримидинил, тиено[3,2d]пиримидинил, тиено[2,3c]пиридинил и тиофенил (*m.e.* тиенил). Если в данном описании специально не указано иное, термин «гетероарил» подразумевает включение гетероарильных радикалов, которые определены выше и которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-

$C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t составляет 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t составляет 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t составляет 1 или 2), причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или трифторметилом), гетероцикл (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или трифторметилом), гетероциклалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

[0051] «*N*-гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, который определен выше, содержащему по меньшей мере один азот, и в котором точкой прикрепления гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном радикале. *N*-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

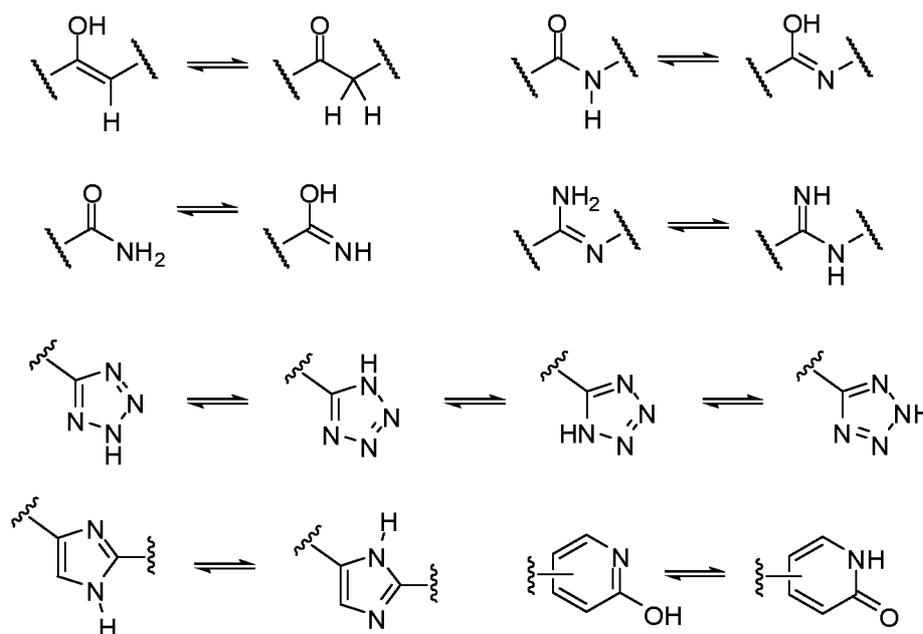
[0052] «*C*-гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, который определен выше, и в котором точкой прикрепления гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом углерода в гетероарильном радикале. *C*-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

[0053] «Гетероарилалкил» относится к радикалу с формулой $-R^c$ гетероарил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно прикреплен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь в гетероарилалкильном радикале необязательно является замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно является замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

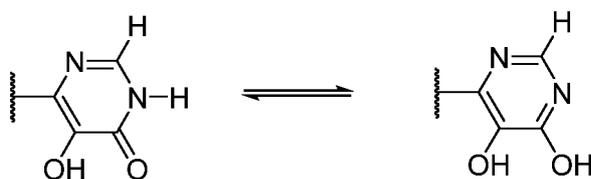
[0054] «Гетероарилалкокси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода и имеющему формулу $-O-R^c$ гетероарил, в которой R^c представляет собой алкиленовую цепь, которая определена выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно прикреплен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь в гетероарилалкокси-радикале необязательно является замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкокси-радикала необязательно является замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

[0055] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один или более асимметрических центров и, следовательно, образуют энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены с учетом абсолютной стереохимической конфигурации как (*R*) или (*S*). Если не указано иное, предполагается, что в настоящее раскрытие включены все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в данном документе. Если соединения, описанные в данном документе, содержат алкеновые двойные связи, и если не определено иное, предполагается, что настоящее раскрытие включает в себя как *E*-, так и *Z*-геометрические изомеры (*например, цис-* или *транс-*). Аналогично, также предусмотрено включение всех возможных изомеров, а также их рацемических и оптически чистых форм и всех таутомерных форм. Термин «геометрический изомер» относится к *E*- или *Z*-геометрическим изомерам (*например, цис-* или *транс-*) по алкеновой двойной связи. Термин «позиционный изомер» относится к структурным изомерам относительно центрального кольца, таким как *орто-*, *мета-* и *пара-*изомеры относительно бензольного кольца.

[0056] «Таутомер» относится к молекуле, в которой возможен перенос протонов от одного атома в молекуле к другому атому в той же молекуле. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, представленные в данном документе, существуют в виде таутомеров. В условиях, когда возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе от физического состояния, температуры, растворителя и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают в себя:



[0057] В некоторых случаях гетероциклические соединения-ингибиторы LpxC, раскрытые в данном документе, существуют в таутомерных формах. Структуры указанных соединений проиллюстрированы в одной таутомерной форме для упрощения. В настоящее раскрытие однозначно включены альтернативные таутомерные формы, такие как, например, структуры, проиллюстрированные ниже.



[0058] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытые в данном документе, применяют в различных обогащенных изотопами формах, например, в обогащенных содержанием ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В соответствии с одним конкретным вариантом осуществления соединения является дейтерированным по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы могут быть получены с помощью процедуры, описанной в патентах США № 5846514 и № 6334997. Как описано в патентах США № 5846514 и № 6334997, дейтерирование может улучшить метаболическую стабильность и/или эффективность, тем самым повышая продолжительность действия лекарственных средств.

[0059] Если не указано иное, предполагается, что структуры, представленные в данном документе, включают в себя соединения, которые отличаются только присутствием одного или более обогащенных изотопами атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, за исключением замены водорода на дейтерий или тритий или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, находятся в рамках объема настоящего раскрытия.

[0060] Соединения согласно настоящему раскрытию необязательно содержат в одном или более атомах, которые составляют такие соединения, отличные атомные изотопы в соотношениях, отличных от естественных. Например, соединения могут являться мечеными изотопами, такими как, например, дейтерием (^2H), тритием (^3H), йодом-125 (^{125}I) или углеродом-14 (^{14}C). Также предусмотрены замены изотопов на ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I . В объем настоящего раскрытия включены все изотопные варианты соединений согласно настоящему раскрытию, или радиоактивные, или не радиоактивные.

[0061] В соответствии с определенными вариантами осуществления у соединений, раскрытых в данном документе, некоторые или все из атомов ^1H заменены на атомы ^2H . Способы синтеза содержащих дейтерий соединений являются известными в уровне техники и включают, только в качестве неограничивающего примера, следующие способы синтеза.

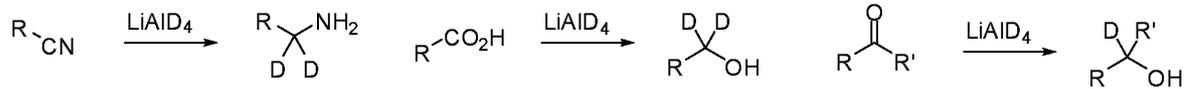
[0062] Замещенные дейтерием соединения синтезируют с применением различных способов, таких как описанные в: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[0063] Дейтерированные исходные материалы являются легкодоступными, и их подвергают способам синтеза, описанным в данном документе, с обеспечением синтеза содержащих дейтерий соединений. Большие количества содержащих дейтерий реактивов и структурных элементов являются коммерчески доступными от поставщиков химических продуктов, таких как Aldrich Chemical Co.

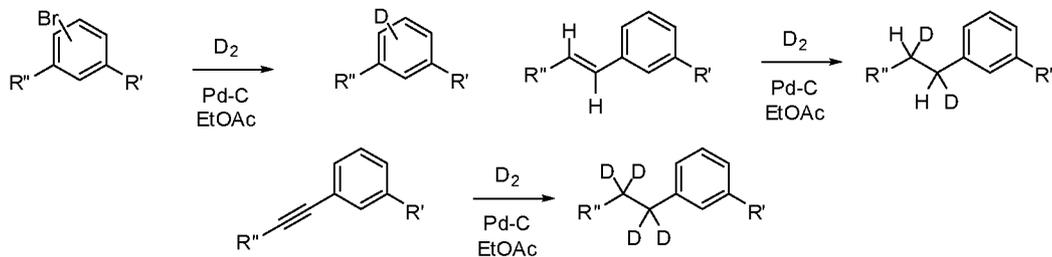
[0064] Реактивы для переноса дейтерия, подходящие для применения в реакциях нуклеофильного замещения, такие как йодметан- d_3 (CD_3I), являются легкодоступными, и их можно применять для переноса замещенного дейтерием атома углерода в условиях реакции нуклеофильного замещения на реакционный субстрат. Применение CD_3I проиллюстрировано, только в качестве примера, на схемах реакций ниже.



[0065] Реактивы для переноса дейтерия, такие как алюмодейтерид лития (LiAlD_4), используют для переноса дейтерия в восстановительных условиях на реакционный субстрат. Применение LiAlD_4 проиллюстрировано, только в качестве примера, на схемах реакций ниже.



[0066] Газообразный дейтерий и палладиевый катализатор используют для восстановления ненасыщенных углерод-углеродных мостиков и для осуществления восстановительного замещения связей углерод-галоген в ариле, как проиллюстрировано, только в качестве примера, на схемах реакций ниже.



[0067] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один атом дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат два атома дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат три атома дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат четыре атома дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат пять атомов дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат шесть атомов дейтерия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат более шести атомов дейтерия. В соответствии с еще одним

вариантом осуществления соединения, раскрытое в данном документе, является полностью замещенным атомами дейтерия и не содержит необмениваемые атомы водорода ^1H . В соответствии с одним вариантом осуществления уровень включения дейтерия определяется способами синтеза, при которых в качестве исходного материала для синтеза применяют дейтерированные структурные элементы.

[0068] В соответствии с одним вариантом осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один или более атомов бора, атомов кремния или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или более атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на атом бора, атом кремния или любую их комбинацию.

[0069] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или более атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на атом бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один атом углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменен на атом бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления два атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на два атома бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления три атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на три атома бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления четыре атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на четыре атома бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пять атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на пять атомов бора.

[0070] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или более атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на атом кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один атом углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменен на атом кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления два атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на два атома кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления три атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на три атома кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления четыре атома углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на четыре атома кремния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пять атомов углерода в соединении, раскрытом в данном документе, заменены на пять атомов кремния.

[0071] «Фармацевтически приемлемая соль» включает в себя как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Предполагается, что фармацевтически приемлемая соль любого из гетероциклических соединений-ингибиторов LpXC , описанных

в данном документе, включает любые и все подходящие с фармацевтической точки зрения солевые формы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

[0072] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения и которые образованы с неорганическими кислотами, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т.п. Также включены соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидроксипантеновые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают в себя, например, уксусную кислоту, трифтороуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Таким образом, иллюстративные соли включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинат-субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, соли миндальной кислоты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соли присоединения кислоты основных соединений получают посредством обеспечения контакта форм свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты с получением соли в соответствии со способами и методиками, которые знакомы квалифицированному специалисту в данной области техники.

[0073] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Эти соли

получают в результате присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты образованы с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные с неорганическими основаниями, включают в себя, без ограничения, натриевые, калиевые, литиевые, аммониевые, кальциевые, магниевые соли, соли железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные с органическими основаниями, включают в себя, без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в естественных условиях замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтанолламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пуринов, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминных смол и т.п. См. Berge et al., *выше*.

[0074] В контексте данного документа «лечение», или «осуществление лечения», или «временное облегчение», или «ослабление» используют взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу к получению благоприятных или желаемых результатов, в том числе, без ограничения, благоприятное терапевтическое воздействие и/или благоприятное профилактическое воздействие. Под «благоприятным терапевтическим воздействием» подразумевают устранение или ослабление лежащего в основе нарушения, лечение которого осуществляют. Кроме того, благоприятное терапевтическое воздействие достигается при устранении или ослаблении одного или более из физиологических симптомов, ассоциированных с лежащим в основе нарушением, вследствие чего у пациента наблюдается улучшение несмотря на то, что пациент все еще поражен лежащим в основе нарушением. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для благоприятного профилактического воздействия композиции вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или более из физиологических симптомов заболевания, даже если это заболевание не было диагностировано.

[0075] Подразумевается, что «пролекарство» означает соединение, которое в соответствии с некоторыми вариантами осуществления превращается в физиологических условиях или посредством сольволиза в биологически активное соединение, описанное в данном документе. Таким образом, термин «пролекарство» относится к предшественнику

биологически активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. Пролекарство, как правило, является неактивным при введении субъекту, но оно превращается *in vivo* в активное соединение, например, посредством гидролиза. Соединение-пролекарство часто дает преимущества в растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 79, 2124 (Elsevier, Amsterdam)).

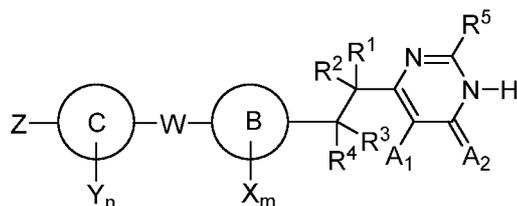
[0076] Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward V. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[0077] Термин «пролекарство» также подразумевает включение любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства активного соединения, которое описано в данном документе, получают посредством модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, чтобы модифицированные фрагменты отщеплялись либо при стандартной манипуляции, либо *in vivo* с получением исходного активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, в которых гидроксильная, амино или меркапто-группа является связанной с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения субъекту-млекопитающему отщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино- или свободной меркапто-группы, соответственно. Примеры пролекарств включают в себя, без ограничения, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых или аминных функциональных групп в активных соединениях и т.п.

Соединения-ингибиторы LpxC

[0078] В данном документе представлены гетероциклические соединения-ингибиторы LpxC и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Данные соединения и композиции являются полезными для ингибирования УДФ-{3-О-[(R)-3-гидроксимиристоил]}-N-ацетилглюкозамин-деацетилазы (LpxC) и для лечения бактериальной инфекции.

[0079] В данном документе также представлено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, имеющие структуру с формулой (I):



формула (I),

в которой

n составляет 0-4;

m составляет 0-4;

A₁ представляет собой OH или SH;

A₂ представляет собой O или S;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-PO(необязательно замещенный C₁-C₄алкил)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹) или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OP(=O)(OR¹¹)₂; R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R^5 представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, гидроксил, алкоксил, циано, amino или нитро;

кольцо В представляет собой арил, карбоцикллил, гетероарил или гетероцикллил;

W представляет собой связь, $-C\equiv C-$, бицикло[1.1.1]пентанилен, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2CH_2-$;

кольцо С представляет собой арил, карбоцикллил, гетероарил или гетероцикллил;

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро, $-N(R^{13})_2$ или $-OR^{13}$;

или R^3 и один X, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный карбоцикллил или необязательно замещенный 5-7-членный гетероцикллил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой H, галоген, нитро или $-L-G$;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C_1-C_4 алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, $-CN$, $-N(R^{13})_2$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CON(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-COR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-SO_2N(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$, $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-CO_2R^{13}$, $-O-CON(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-SO_2N(R^{13})_2$, $-O-SO_2N(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-SO_2-OR^{13}$ или $-C(=N-OR^{14})(R^{13})$;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R^{11} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикллил;

каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

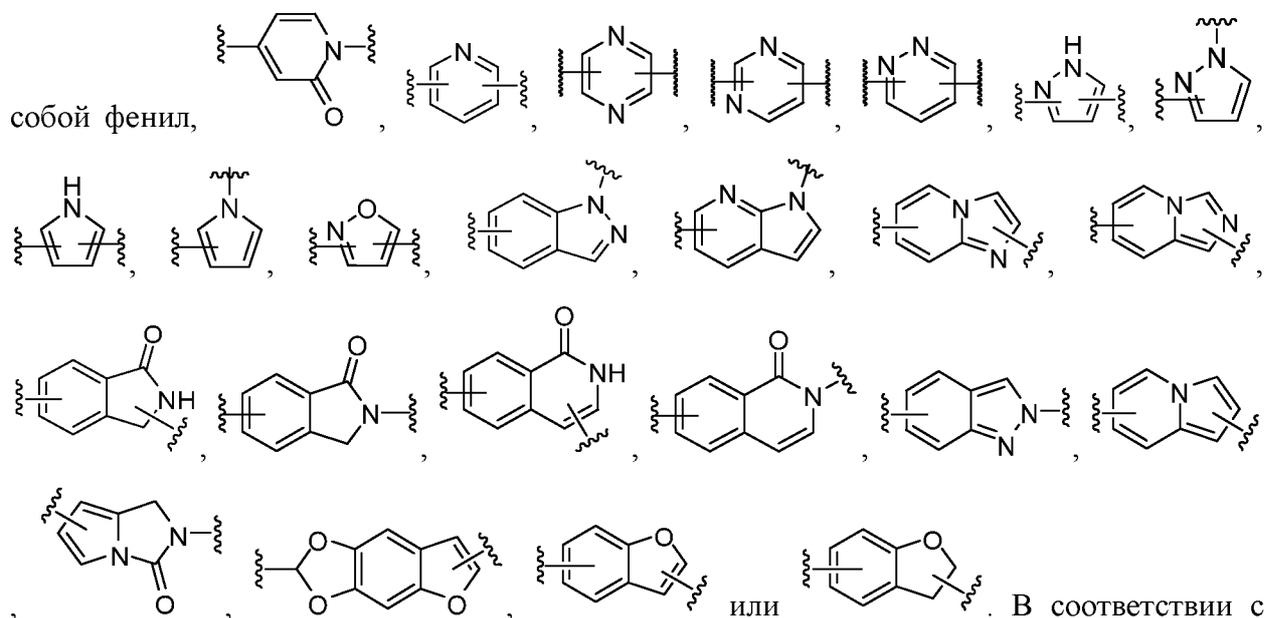
каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный

арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл; и

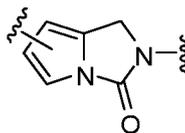
каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

[0080] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой моноциклический или бициклический арил, моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, или моноциклический или бициклический 5-12-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет



некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет

раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или



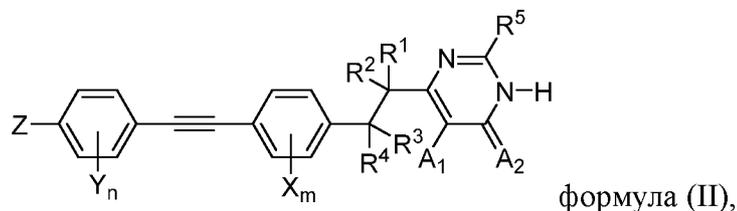
пролекарства кольцо В представляет собой

[0082] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства W представляет собой связь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства W представляет собой $-C\equiv C-$, бицикло[1.1.1]пентанилен, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2CH_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства W представляет собой $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2CH_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства W представляет собой $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2CH_2-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства W представляет собой $-C\equiv C-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства W представляет собой бицикло[1.1.1]пентанилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства W представляет собой $-C\equiv C-C\equiv C-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства W представляет собой $-CH=CH-$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства W представляет собой $-CH_2CH_2-$.

[0083] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо С представляет собой моноциклический или бициклический арил, моноциклический или бициклический 3-12-членный карбоциклил, моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, или моноциклический или бициклический 5-12-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически

[0084] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо В представляет собой фенил; и кольцо С представляет собой фенил.

[0085] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства соединение с формулой (I) имеет структуру с формулой (II):



в которой

n составляет 0-4;

m составляет 0-4;

A₁ представляет собой OH или SH;

A₂ представляет собой O или S;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены к =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O, или =S;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-PO(необязательно замещенный C₁-C₄алкил)₂,

необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹) или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OP(=O)(OR¹¹)₂;

R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R⁵ представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, гидроксил, алкоксил, циано, amino или нитро;

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро-N(R¹³)₂ или -OR¹³;

или R³ и один X, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный карбоцикл или необязательно замещенный 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой H, галоген, нитро или -L-G;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C₁-C₄алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, -CN, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-COR¹³, -SO₂R¹³-, -SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂R¹³, -N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-CO₂R¹³, -O-CON(R¹³)₂-, -N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂, -O-SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³ или -C(=N-OR¹⁴)(R¹³);

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R¹¹ на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл;

каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

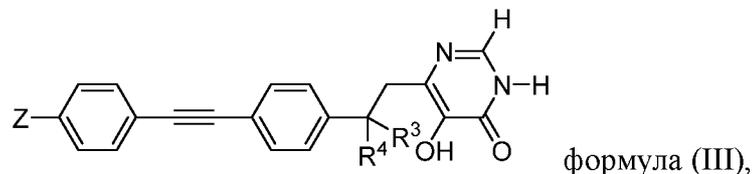
или два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикллил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

[0086] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано или нитро. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, циано, OH или NH_2 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген или циано. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый X и Y независимо представляет собой H, галоген или циано. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый X и Y независимо представляет собой H, галоген, циано, OH или NH_2 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый X и Y независимо представляет собой H или галоген. В соответствии с некоторыми вариантами

необязательно замещенный 3-6-членный карбоцикллил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероцикллил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный 3-6-членный карбоцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный гетероцикллил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный 4-7-членный гетероцикллил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[00101] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства соединение с формулой (I) или формулой (II) имеет структуру с формулой (III):



в которой

R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный

гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-PO(необязательно замещенный C₁-C₄алкил)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹) или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OP(=O)(OR¹¹)₂;

R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой H, галоген, нитро или -L-G;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C₁-C₄алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил, -CN, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-COR¹³, -SO₂R¹³-, -SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂R¹³, -N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-CO₂R¹³, -O-CON(R¹³)₂-, -N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂, -O-SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³ или -C(=N-OR¹⁴)(R¹³);

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R^{11} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил;

каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

[00102] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=C(R^{11})_2$, $=NR^{11}$, $=O$ или $=S$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=C(R^{11})_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный алкенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=NR^{11}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют $=O$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически

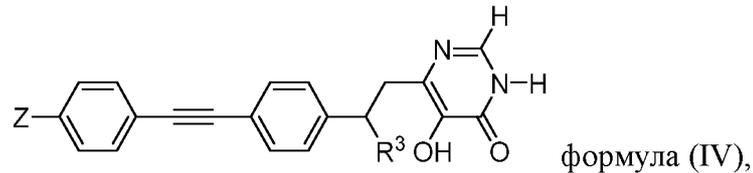
приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =S.

[00103] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный 3-6-членный карбоциклил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[00104] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^4 представляет собой H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^4 представляет собой необязательно замещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения,

раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^4 представляет собой незамещенный алкил.

[00105] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства соединение с формулой (I), или формулой (II), или формулой (III) имеет структуру с формулой (IV):



в которой

R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CN$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})-PO(\text{необязательно замещенный } C_1-C_4\text{алкил})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-C(=N-OR^{11})(R^{11})$ или необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OP(=O)(OR^{11})_2$;

Z представляет собой H, галоген, нитро или -L-G;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C_1-C_4 алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-CN$, $-N(R^{13})_2$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CON(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-COR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-SO_2N(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-SO_2R^{13}$, $-N(R^{14})-CON(R^{13})_2$, $-N(R^{14})-$

CO_2R^{13} , $-\text{O}-\text{CON}(\text{R}^{13})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{O}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2-\text{OR}^{13}$ или $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{14})(\text{R}^{13})$;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R^{11} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикллил;

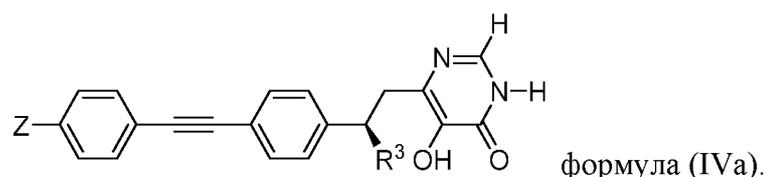
каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

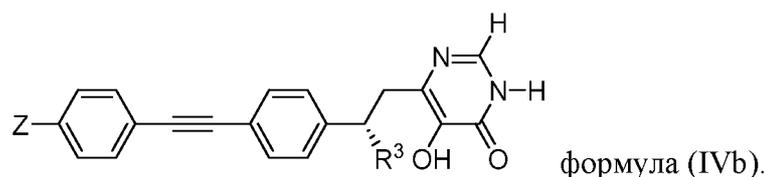
или два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикллил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

[00106] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства соединение имеет формулу (IVa):



[00107] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства соединение имеет формулу (IVb):



[00108] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CN$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-COR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2N(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})-PO(\text{необязательно замещенный } C_1-C_4\text{алкил})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-O-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-C(=N-OR^{11})(R^{11})$ или необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OP(=O)(OR^{11})_2$.

[00109] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой незамещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой необязательно замещенный карбоцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой необязательно замещенный карбоциклилалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой

необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂ или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹).

[00111] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹ или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹ или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R³ представляет собой незамещенный алкил, -CO₂R¹¹, -CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R³ представляет собой незамещенный алкил, -CO₂R¹¹, -CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹ или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R³ представляет собой незамещенный алкил, -CO₂Me, -CO₂Et, (C₀-C₄алкилен)-OH, (C₀-C₄алкилен)-OMe, (C₀-C₄алкилен)-NH₂, (C₀-C₄алкилен)-NHR¹¹, (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂ или (C₀-C₄алкилен)-NH-SO₂R¹¹. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R³ представляет собой незамещенный алкил, -CO₂Me, -CO₂Et, (C₀-C₄алкилен)-OH, (C₀-C₄алкилен)-OMe, (C₀-C₄алкилен)-NH₂, (C₀-C₄алкилен)-NHR¹¹ или (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой незамещенный алкил, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-OH}$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-OMe}$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-NH}_2$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-NHR}^{11}$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-N(R}^{11})_2$ или $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-NH-SO}_2\text{R}^{11}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой незамещенный алкил, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-OH}$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-OMe}$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-NH}_2$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-NHMe}$, $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-NMe}_2$ или $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-NH-SO}_2\text{Me}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{алкилен})\text{-NH-SO}_2\text{Me}$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой $-\text{NH-SO}_2\text{Me}$.

[00112] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{11} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарилалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{11} независимо является незамещенным или замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{R}^b\text{-OR}^a$, $-\text{R}^b\text{-C(O)R}^a$ или $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{R}^a$; причем t составляет 1 или 2; каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который необязательно является замещенным галогеном, гидроксид, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{11} независимо является незамещенным или замещен $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{SO}_2\text{Me}$ или $-\text{C(O)Me}$.

[00113] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} ,

соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероцикл, который необязательно является замещенным галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероцикл, который необязательно является замещенным галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который необязательно является замещенным галогеном, гидроксильной, метокси или трифторметильной группой; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероцикл, который является незамещенным или замещен -F, оксо, -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероцикл, который является незамещенным или замещен -F, -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероцикл, который является незамещенным или замещен -CN, -OH или -OMe.

[00114] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещенным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют 4-6-членный N-гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещенным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный морфолинил или незамещенный или замещенный пиперазинил. В соответствии с некоторыми вариантами

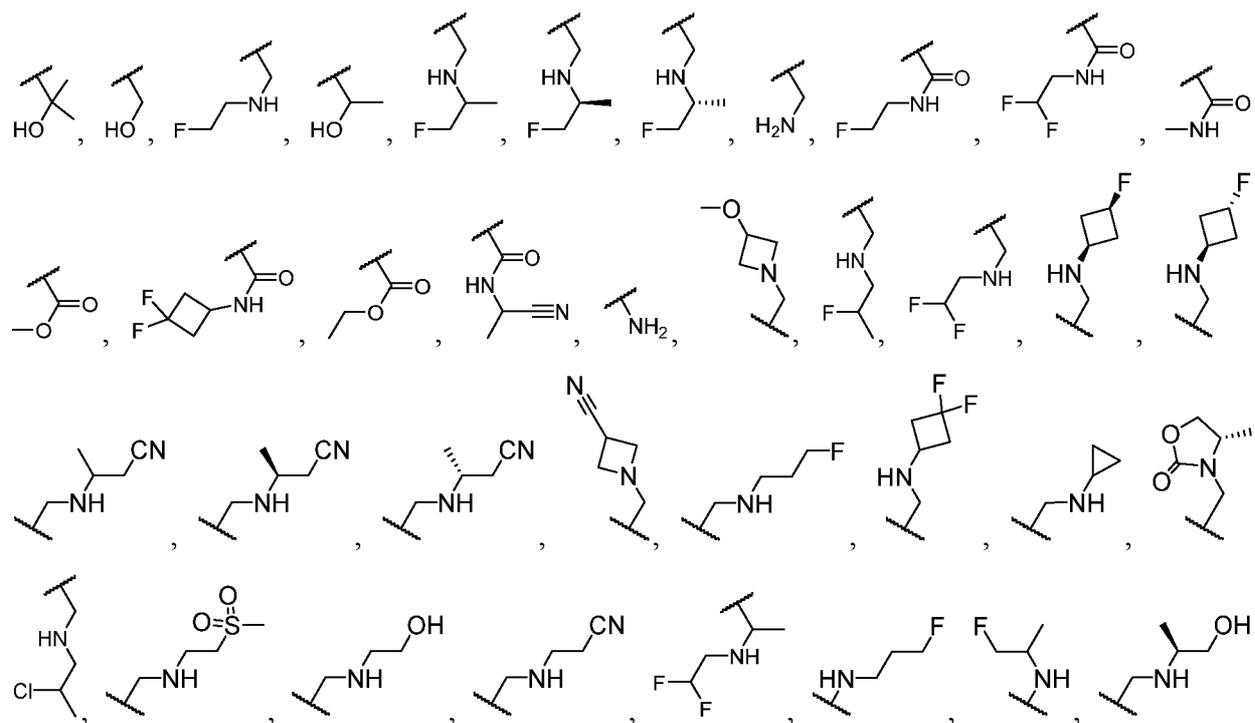
осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил или незамещенный или замещенный пиперидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный или замещенный азетидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероциклоалкил, который является замещенным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен -F, оксо, -CN, -ОН или -ОМе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен -F, -CN, -ОН или -ОМе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления N-гетероциклоалкил замещен -CN, -ОН или -ОМе.

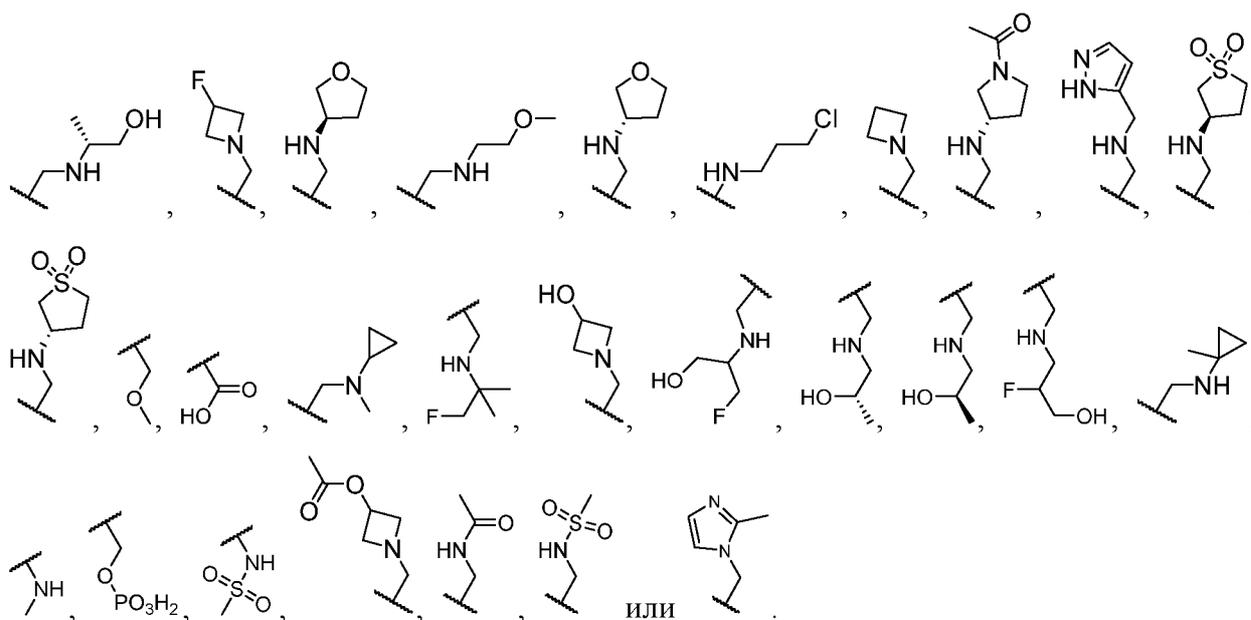
[00115] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют незамещенный или замещенный азетидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют замещенный азетидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен галогеном, оксо, -CN или $-R^b-OR^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления азетидинил замещен -F, оксо, -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -F, -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -CN, -OH или -OMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -CN. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -OH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления азетидинил замещен -OMe.

[00116] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил или необязательно замещенный гетероцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{12} независимо представляет собой H или незамещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{12} независимо представляет собой H или незамещенный C_1 - C_4 алкил.

[00117] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой:





[00118] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства Z представляет собой H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства Z представляет собой галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства Z представляет собой -F, -Cl или -Br. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства Z представляет собой нитро.

[00119] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства Z представляет собой -L-G.

[00120] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства L представляет собой связь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства L представляет собой обязательно замещенный C₁-C₄алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства L представляет собой обязательно замещенный C₁-C₂алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства L

представляет собой незамещенный C₁-C₂алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства L представляет собой -CH₂-

[00121] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, -CN, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-COR¹³, -SO₂R¹³-, -SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂R¹³, -N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-CO₂R¹³, -O-CON(R¹³)₂-, -N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂, -O-SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³ или -C(=N-OR¹⁴)(R¹³). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -CN, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-COR¹³, -SO₂R¹³-, -SO₂N(R¹³)₂ или -N(R¹⁴)-SO₂R¹³. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -CON(R¹³)₂ или -N(R¹⁴)-COR¹³.

[00122] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой незамещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный карбоцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный карбоциклилалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или

сольвата или пролекарства каждый R^{13} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

[00125] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{13} независимо является незамещенным или замещен $-R^b-OR^a$, $-R^b-C(O)OR^a$ или $-R^b-C(O)R^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом, или карбоцикллил, который необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{13} независимо является незамещенным или замещен $-OH$, $-OMe$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ -циклопропилом.

[00126] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства один R^{13} представляет собой H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства один R^{13} представляет собой H, а другой R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил или необязательно замещенный гетероарил.

[00127] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства один R^{13} представляет собой необязательно замещенный гетероцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, один R^{13} представляет собой необязательно замещенный гетероцикллил, выбранный из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, пиперидинила, тиофенила, сульфоланила (1,1-диоксотетрагидротиофенила), 1-имино-1-оксотетрагидротиофенила, 1-оксотетрагидротиофенила, 1,1-диоксотетрагидротиопиранила или 1-имино-1-оксотетрагидротиопиранила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства один R^{13} представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, выбранный из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила или пиперидинила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства один R^{13} представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, который представляет собой бициклический гетероцикл, который является конденсированным или спироциклическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства один R^{13} представляет собой гетероциклил, который необязательно замещен оксо, имино, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-OR^a$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$ или $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом, или циклоалкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен.

[00128] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{13} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{13} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероциклил, который является незамещенным или замещен алкилом, необязательно замещенным гетероциклилом, $-R^b-OR^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-CN$ или $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом, или карбоциклил, который необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства две группы R^{13} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероциклил, который является незамещенным или замещен метилом, оксетанилом, морфолинилом, $-OMe$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-C(O)CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CH_2NHC(O)CH_2OH$.

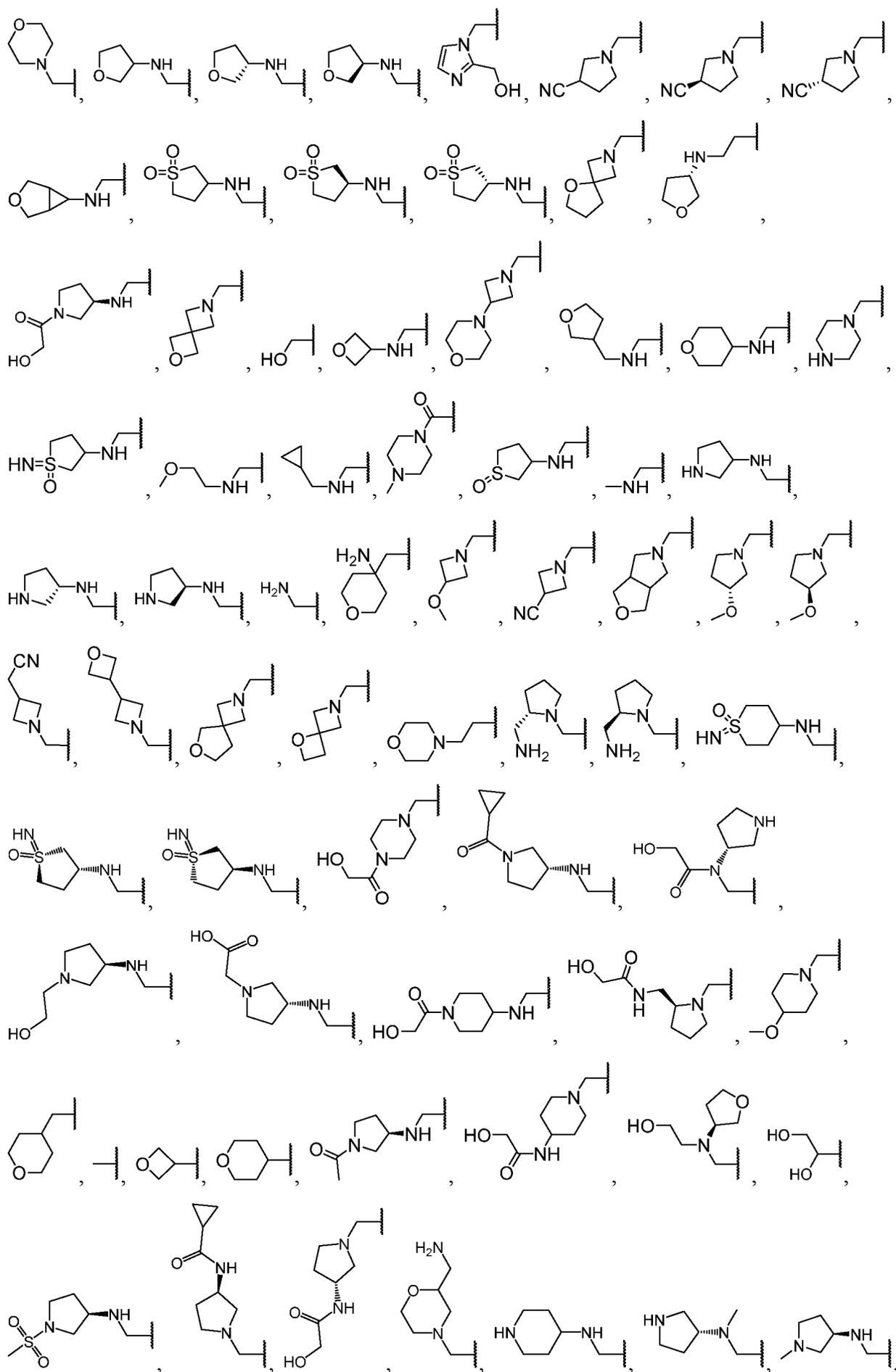
[00129] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил или необязательно замещенный гетероцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{14} независимо представляет собой H, незамещенный алкил или незамещенный гетероцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{14} представляет собой H.

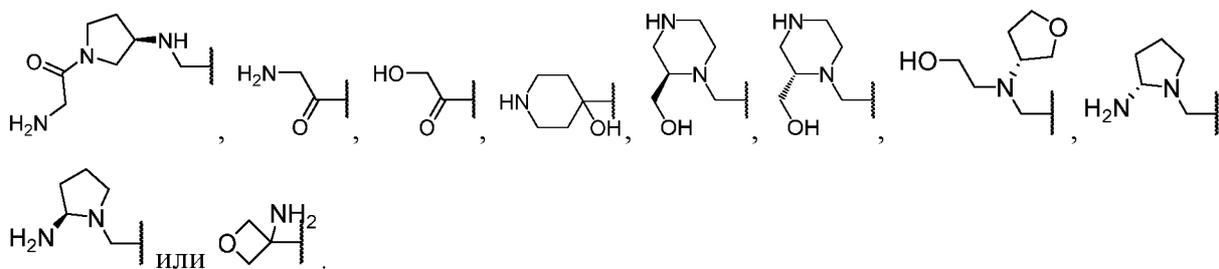
[00130] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный гетероцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикллил, конденсированный бициклический гетероцикллил или спиро-бициклический гетероцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный 4-6-членный моноциклический гетероцикллил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный гетероцикллил, выбранный из морфолина, пирролидинила, азетидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила и оксетанила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный гетероцикллил, выбранный из морфолина и пирролидинила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой необязательно замещенный морфолин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой морфолин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой

необязательно замещенный пирролидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой обязательно замещенный гетероциклил, который представляет собой бициклический гетероцикл, который является конденсированным или спироциклическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой гетероциклил, который обязательно замещен алкилом, $-R^b-CN$, гетероциклилом, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-OR^a$, $-R^b-C(O)R^a$ или $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который обязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой гетероциклил, который является незамещенным или замещен алкилом, обязательно замещенным гетероциклилом, $-R^b-OR^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-CN$ или $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, который обязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом, или карбоциклил, который обязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства G представляет собой гетероциклил, который является незамещенным или замещен метилом, оксетаном, морфолином, $-OMe$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-C(O)CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CH_2NHC(O)CH_2OH$.

[00131] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления G представляет собой обязательно замещенный морфолинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления G представляет собой незамещенный морфолинил.

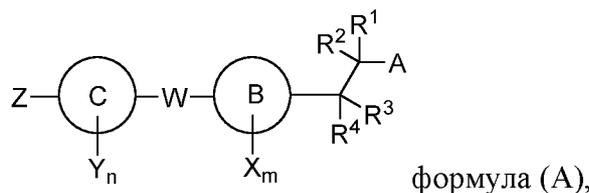
[00132] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства Z представляют собой:





[00133] В данном документе раскрыты отличные от гидроксамовой кислоты ингибиторы LpxC, содержащие основной фрагмент. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличные от гидроксамовой кислоты ингибиторы LpxC содержат основной фрагмент с рКа, составляющей менее 8. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличные от гидроксамовой кислоты ингибиторы LpxC содержат основной фрагмент с рКа, составляющей менее 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличный от гидроксамовой кислоты ингибитор LpxC содержит морфолинил.

[00134] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличный от гидроксамовой кислоты ингибитор LpxC представляет собой соединение с формулой (A) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство:



в которой

A представляет собой отличный от гидроксамата цинк-связывающий фрагмент;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой группу, содержащую 1-50 атомов, отличных от водорода, которые выбраны из группы, состоящей из C, N, O, S, P и галогена;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно

замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-PO(необязательно замещенный C₁-C₄алкил)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹) или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OPO₂OR¹¹;

R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

кольцо В представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

W представляет собой связь, -C≡C-, бицикло[1.1.1]пентанилен, -C≡C-C≡C-, -CH=CH- или -CH₂CH₂-;

кольцо С представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро, -N(R¹³)₂ или -OR¹³;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R¹¹ на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил;

каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

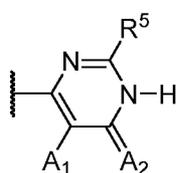
или два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил; и

n составляет 0-4;

m составляет 0-4; и

Z содержит основную группу с pK_a , составляющей менее 8.

[00135] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления A представляет собой

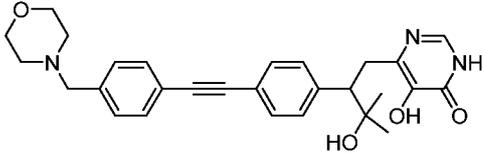
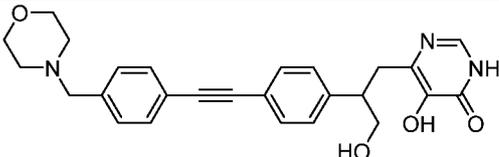
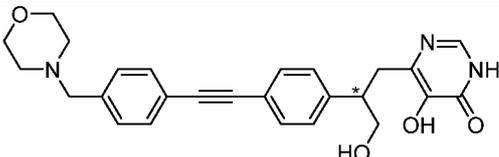
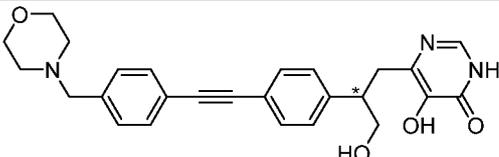
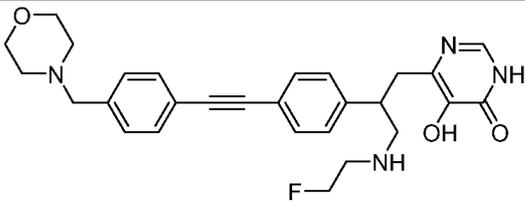
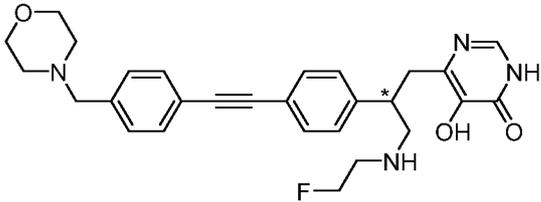


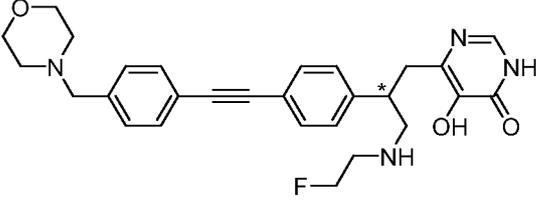
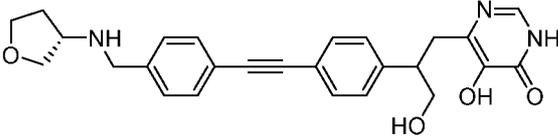
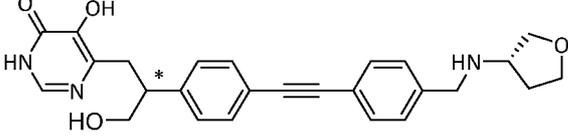
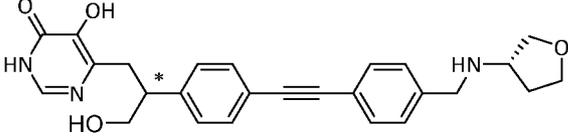
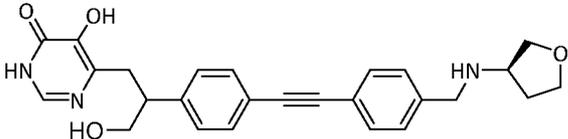
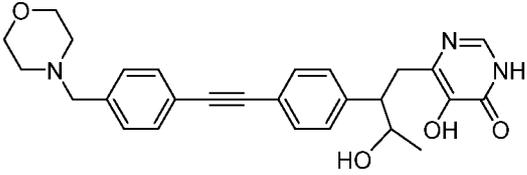
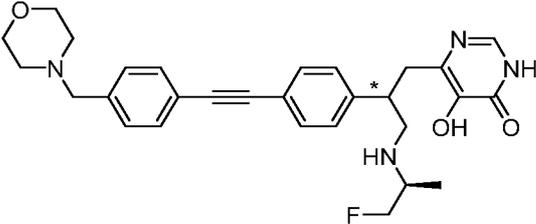
; A₁ представляет собой OH или SH; A₂ представляет собой O или S; и R⁵ представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, гидроксил, алкоксил, циано, amino или нитро. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Z содержит основную группу с pK_a , составляющей менее 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Z содержит морфолинил.

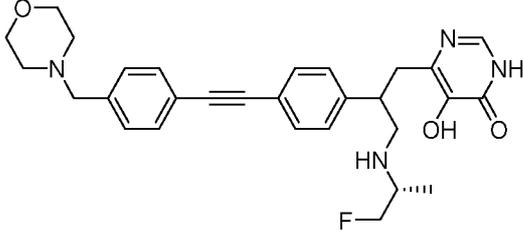
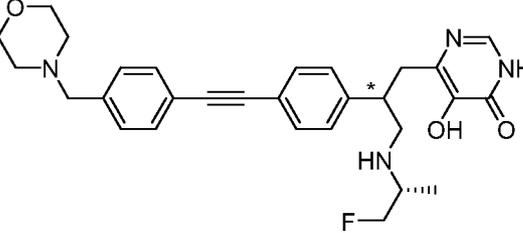
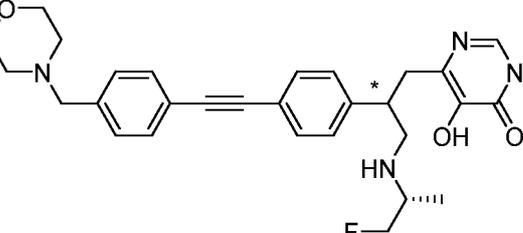
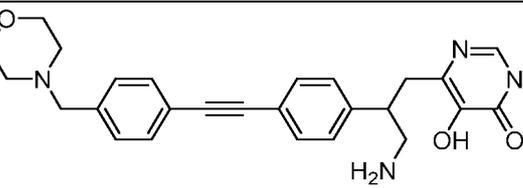
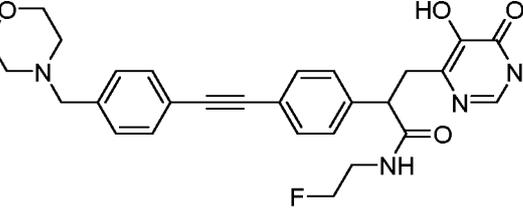
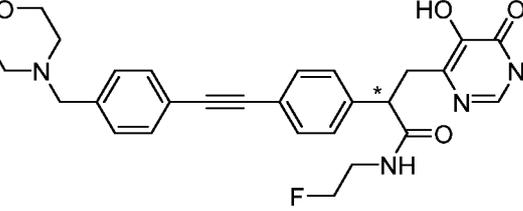
[00136] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличный от гидроксамовой кислоты ингибитор LrxC имеет минимальную токсичность. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отличный от гидроксамовой кислоты ингибитор LrxC имеет минимальную кардиотоксичность.

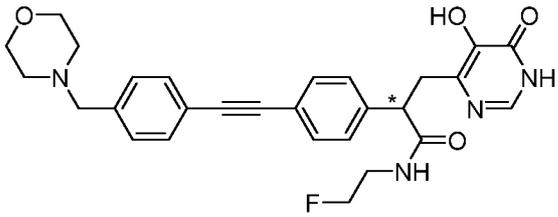
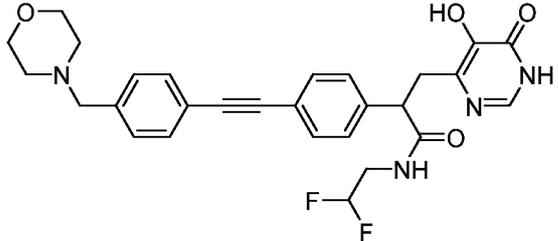
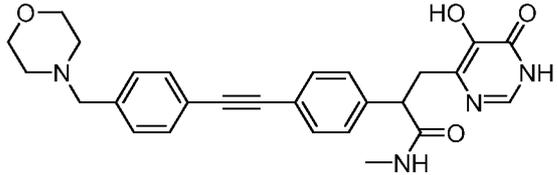
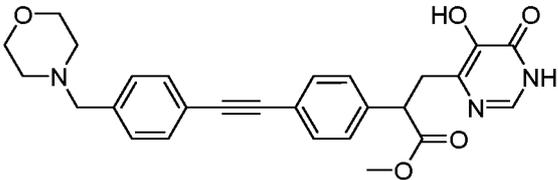
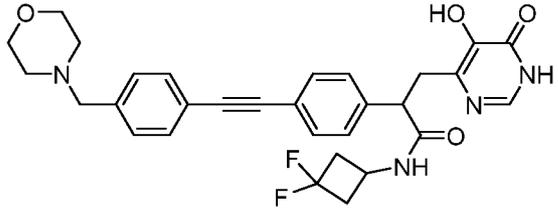
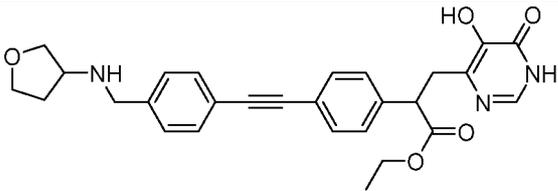
[00137] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LrxC, описанное в данном документе, имеет структуру, представленную в таблице 1.

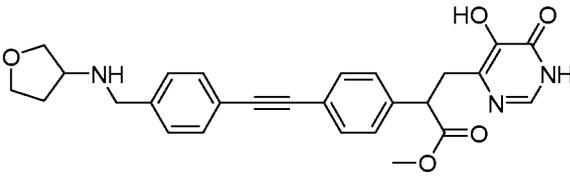
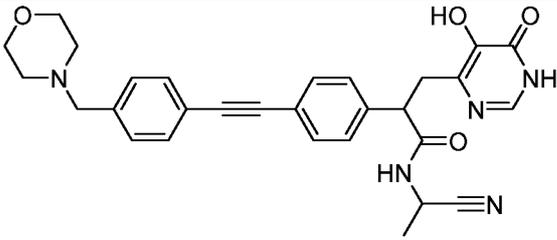
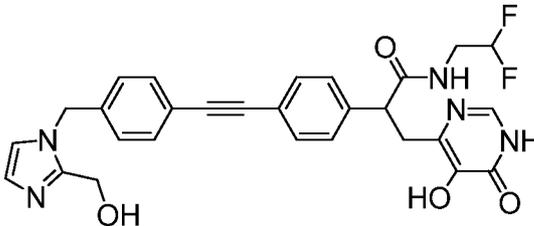
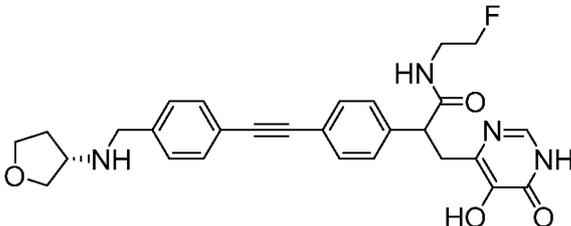
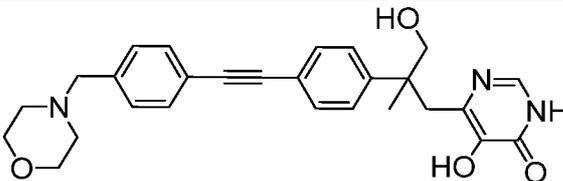
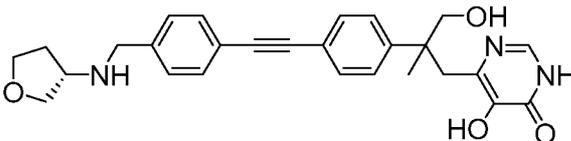
Таблица 1

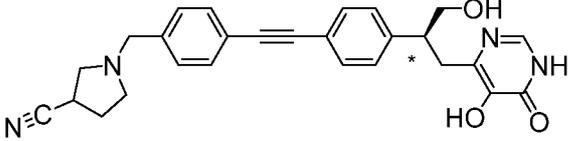
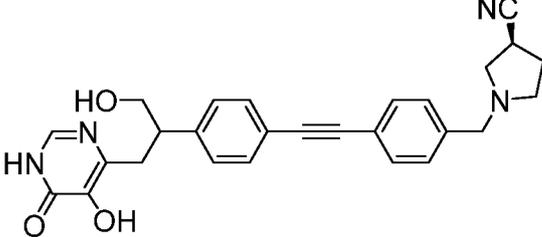
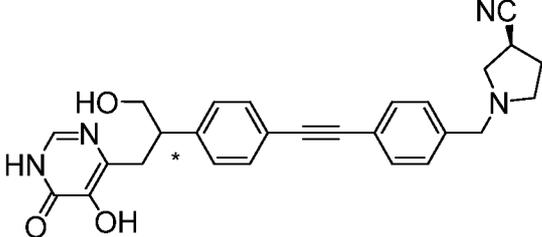
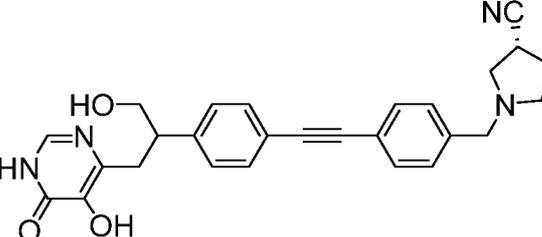
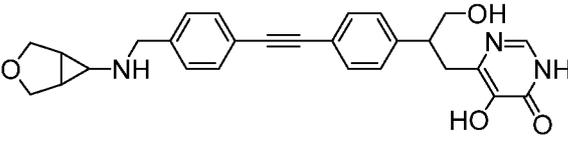
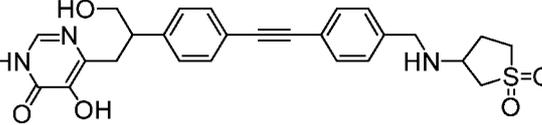
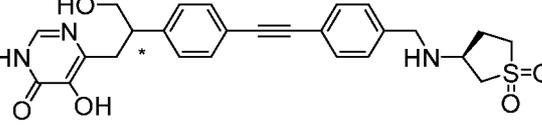
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
1	 <p>Рацемическая смесь</p>	474,4
2	 <p>Рацемическая смесь</p>	446,5
3	 <p>*Отдельный энантиомер (1^е элюирование)</p>	446,5
4	 <p>*Отдельный энантиомер (2^е элюирование)</p>	446,5
5	 <p>Рацемическая смесь</p>	491,2
6	 <p>*Отдельный энантиомер (1^е элюирование)</p>	491,2

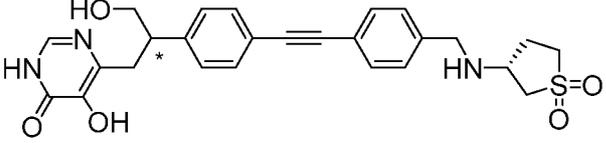
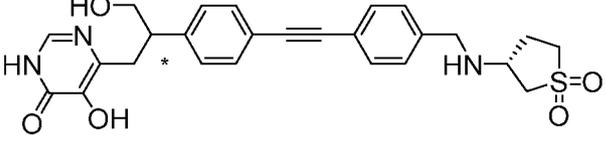
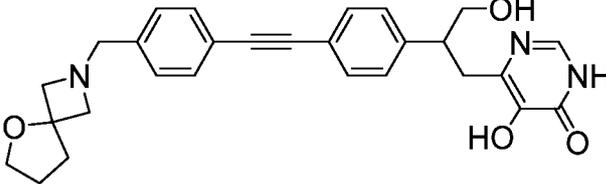
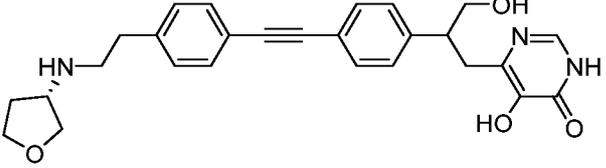
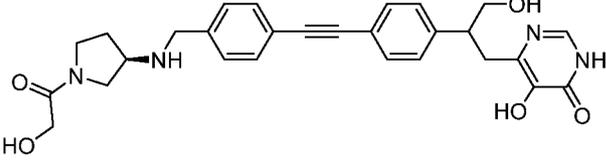
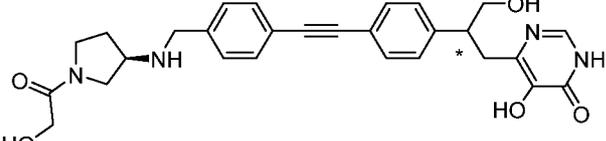
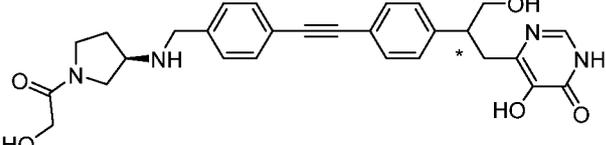
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
7	 <p>*Отдельный энантиомер (2^е элюирование)</p>	491,2
8	 <p>Рацемическая смесь</p>	446,2
9	 <p>*Отдельный энантиомер (1^е элюирование)</p>	446,2
10	 <p>*Отдельный энантиомер (2^е элюирование)</p>	446,2
11	 <p>Рацемическая смесь</p>	446,4
12	 <p>Рацемическая смесь</p>	460,5
14	 <p>*Отдельный энантиомер (2^е элюирование)</p>	505,6

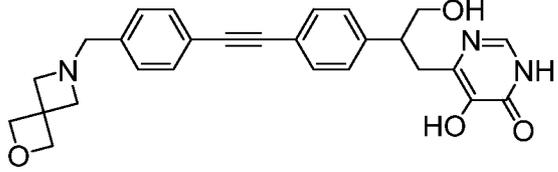
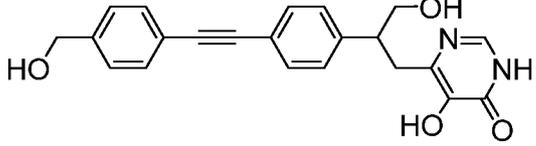
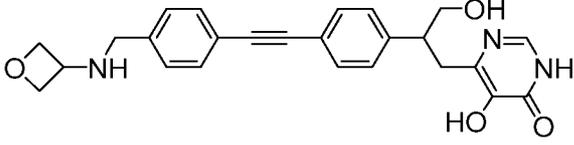
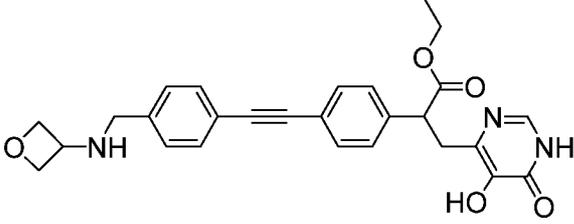
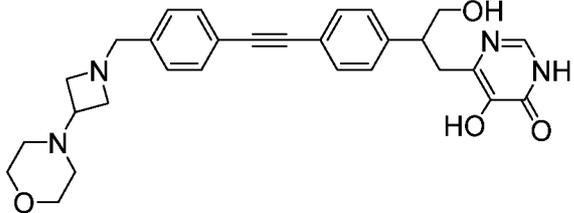
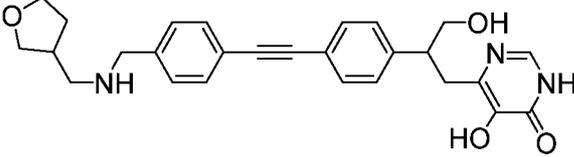
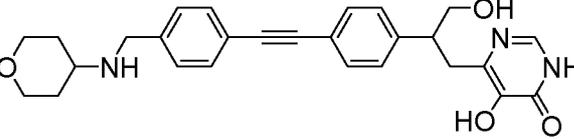
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
15	 <p data-bbox="710 526 986 555">Рацемическая смесь</p>	505,6
16	 <p data-bbox="560 844 1141 873">*Отдельный энантиомер (1^е элюирование)</p>	505,4
17	 <p data-bbox="560 1171 1141 1200">*Отдельный энантиомер (2^е элюирование)</p>	505,6
18	 <p data-bbox="710 1435 986 1464">Рацемическая смесь</p>	445,4
19	 <p data-bbox="710 1729 986 1758">Рацемическая смесь</p>	505,6
20	 <p data-bbox="560 2022 1141 2051">*Отдельный энантиомер (1^е элюирование)</p>	505,6

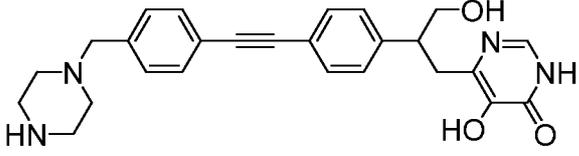
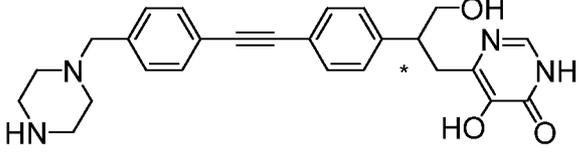
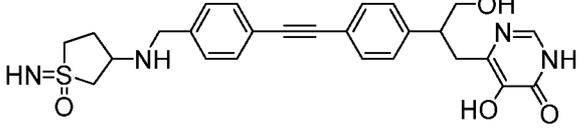
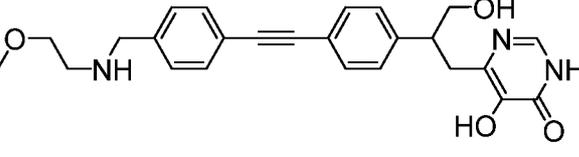
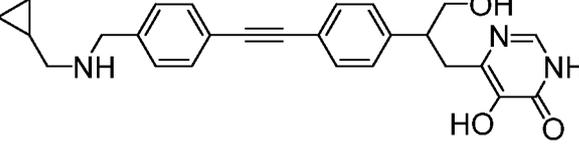
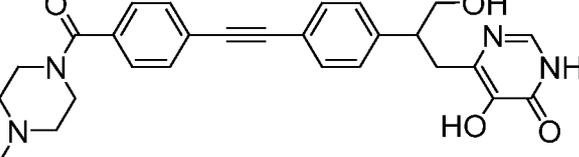
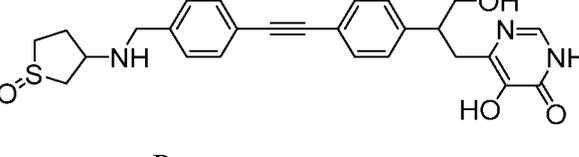
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
21	 <p data-bbox="558 499 1145 537">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	505,6
22	 <p data-bbox="710 824 991 862">Рацемическая смесь</p>	523,4
23	 <p data-bbox="710 1081 991 1120">Рацемическая смесь</p>	473,5
24	 <p data-bbox="710 1339 991 1377">Рацемическая смесь</p>	474,5
25	 <p data-bbox="710 1630 991 1668">Рацемическая смесь</p>	549,4
26	 <p data-bbox="710 1899 991 1937">Рацемическая смесь</p>	488,5

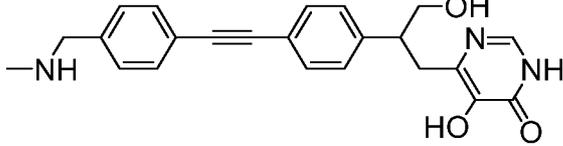
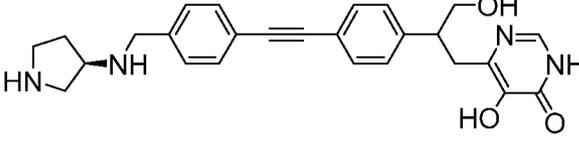
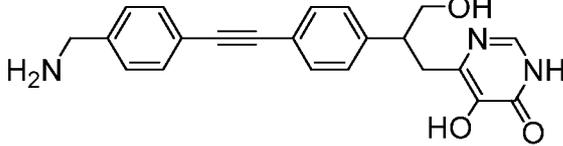
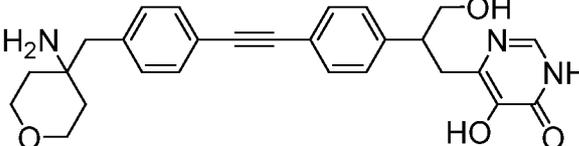
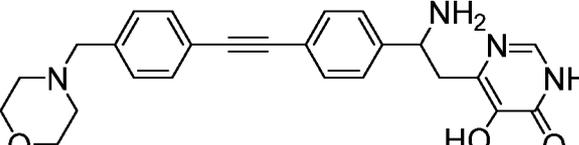
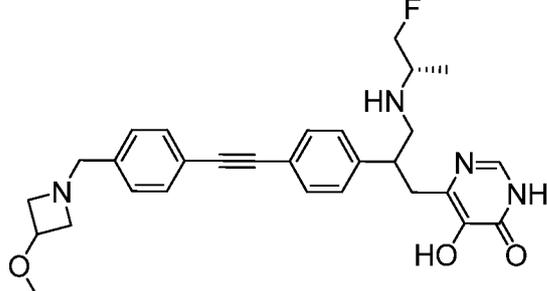
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
27	 <p data-bbox="710 461 991 495">Рацемическая смесь</p>	474,3
28	 <p data-bbox="710 775 991 808">Рацемическая смесь</p>	512,5
29	 <p data-bbox="715 1079 995 1113">Рацемическая смесь</p>	534,5
30	 <p data-bbox="715 1386 995 1420">Рацемическая смесь</p>	505,6
31	 <p data-bbox="715 1648 995 1682">Рацемическая смесь</p>	460,3
32	 <p data-bbox="715 1872 995 1906">Рацемическая смесь</p>	460,5

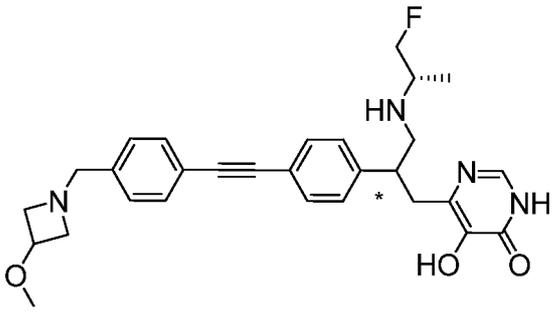
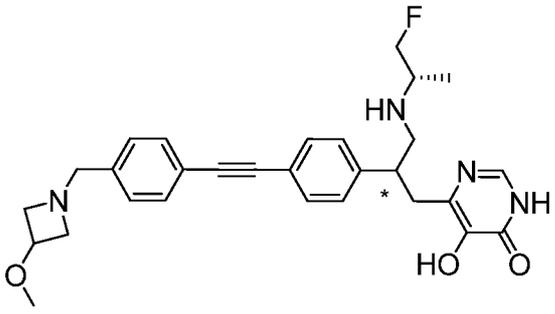
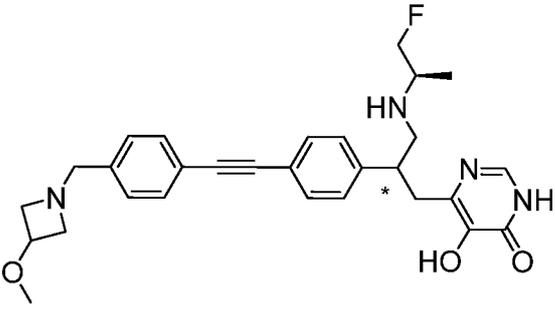
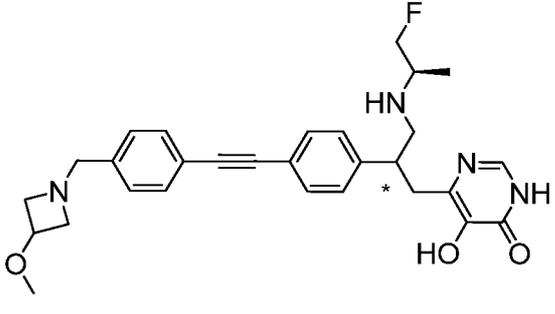
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
33		455,2
34	 <p data-bbox="715 707 995 741">Рацемическая смесь</p>	455,4
35	 <p data-bbox="563 1032 1150 1066">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	455,4
36	 <p data-bbox="715 1357 995 1391">Рацемическая смесь</p>	455,5
37	 <p data-bbox="715 1574 995 1608">Рацемическая смесь</p>	458,3
38	 <p data-bbox="715 1785 995 1818">Рацемическая смесь</p>	494,2
39	 <p data-bbox="563 1995 1150 2029">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	494,2

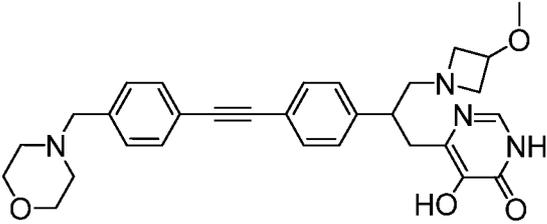
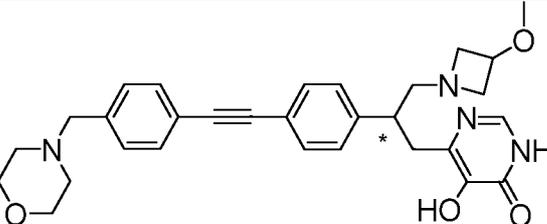
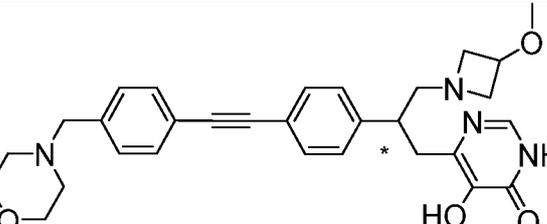
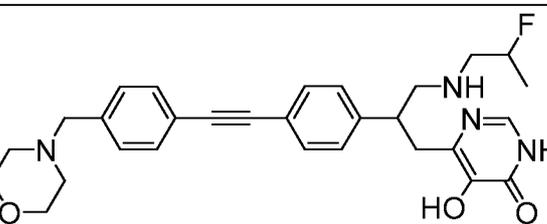
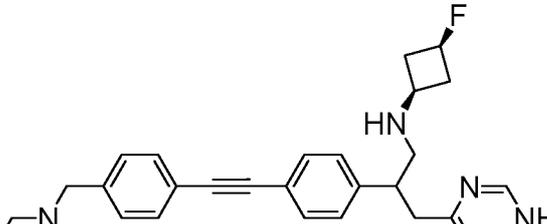
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
40	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	494,2
41	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	494,2
42	 <p>Рацемическая смесь</p>	472,6
43	 <p>Рацемическая смесь</p>	160,3
44	 <p>Рацемическая смесь</p>	503,1
45	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,1
46	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,1

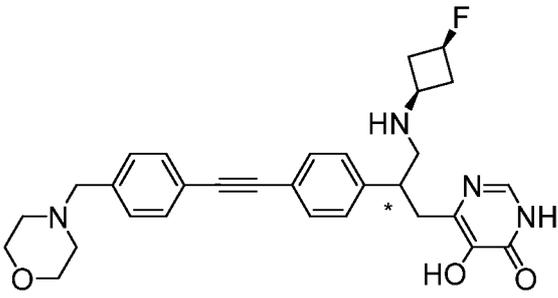
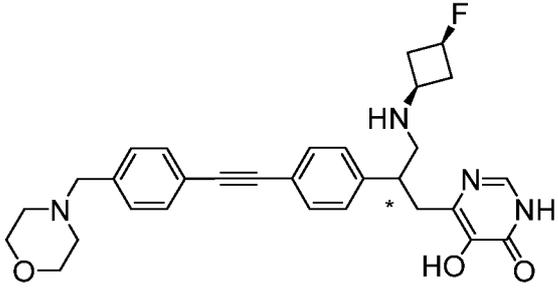
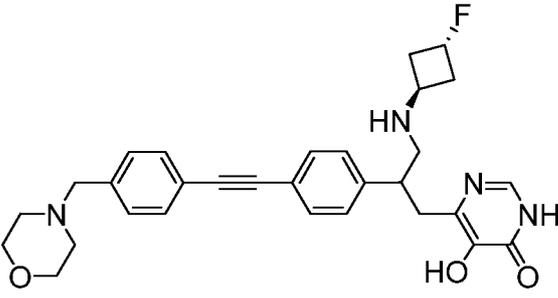
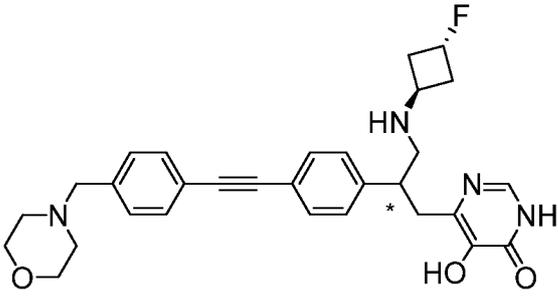
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
47	 <p>Рацемическая смесь</p>	458,4
48	 <p>Рацемическая смесь</p>	477,5
49	 <p>Рацемическая смесь</p>	432,4
50	 <p>Рацемическая смесь</p>	474,3
51	 <p>Рацемическая смесь</p>	501,5
52	 <p>Рацемическая смесь</p>	460,6
53	 <p>Рацемическая смесь</p>	460,3

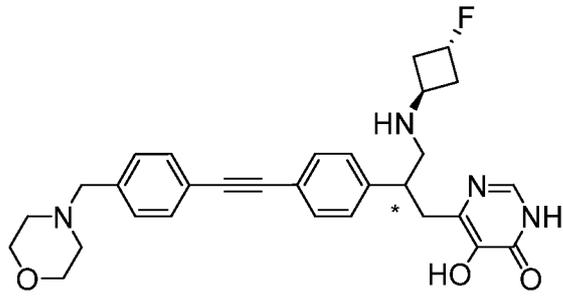
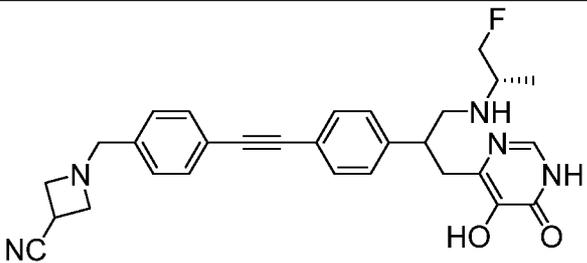
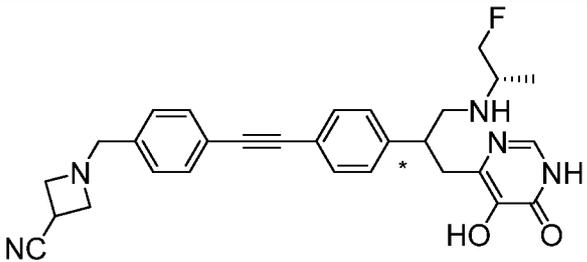
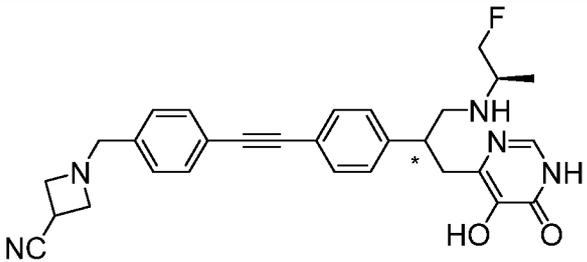
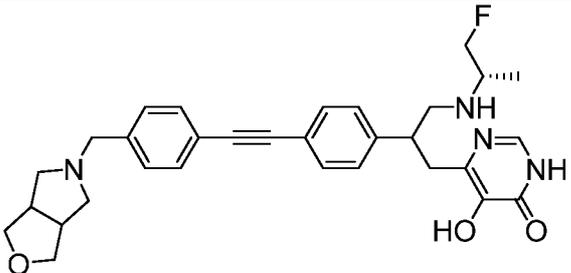
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
54	 <p>Рацемическая смесь</p>	445,3
55	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	445,3
56	 <p>Рацемическая смесь</p>	493,2
57	 <p>Рацемическая смесь</p>	434,2
58	 <p>Рацемическая смесь</p>	430,5
59	 <p>Рацемическая смесь</p>	473,6
60	 <p>Рацемическая смесь</p>	478,3

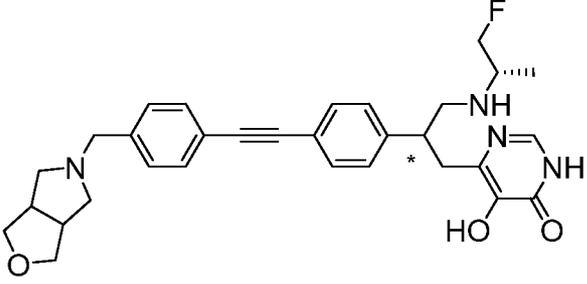
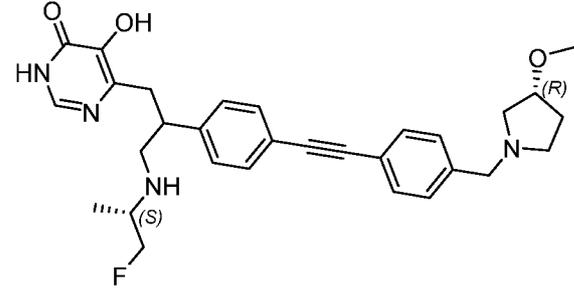
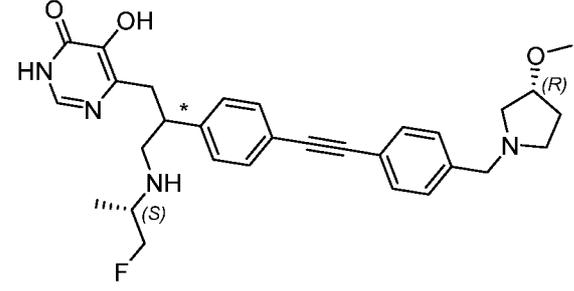
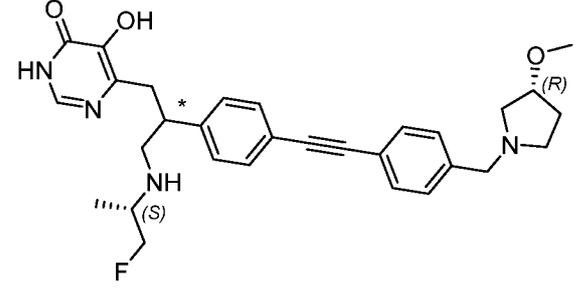
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
61	 <p>Рацемическая смесь</p>	390,2
62	 <p>Рацемическая смесь</p>	445,3
63	 <p>Рацемическая смесь</p>	376,1
64	 <p>Рацемическая смесь</p>	460,2
65	 <p>Рацемическая смесь</p>	431,3
66	 <p>Рацемическая смесь</p>	505,5

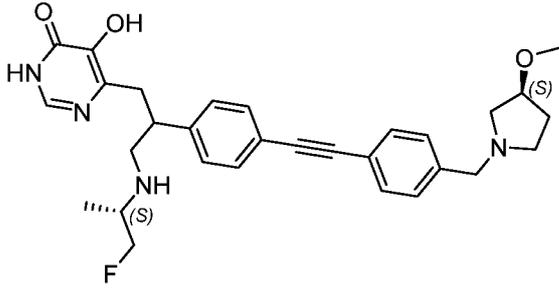
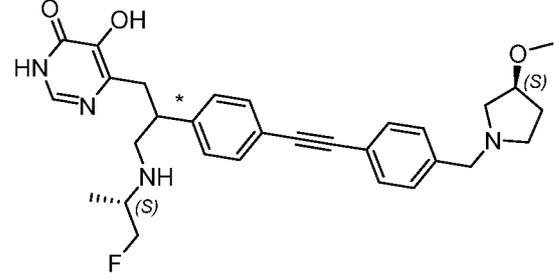
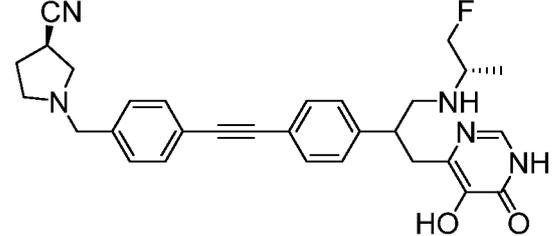
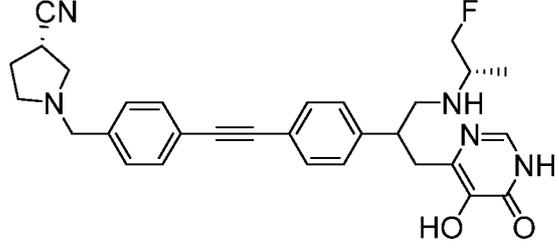
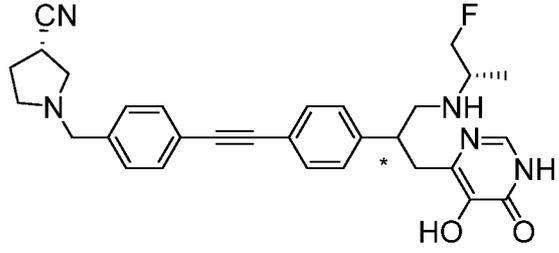
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
67	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	505,5
68	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	505,5
69	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	505,7
70	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	505,7

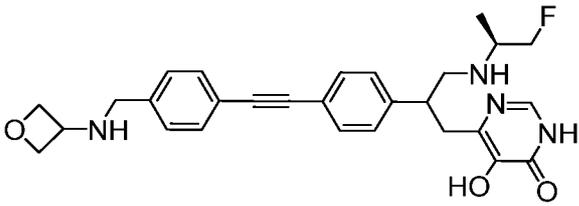
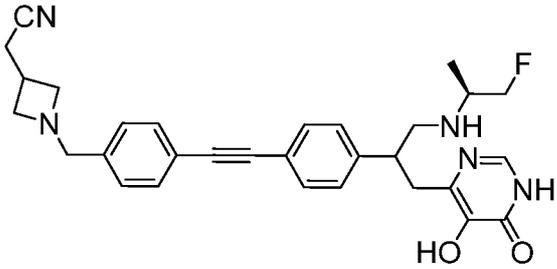
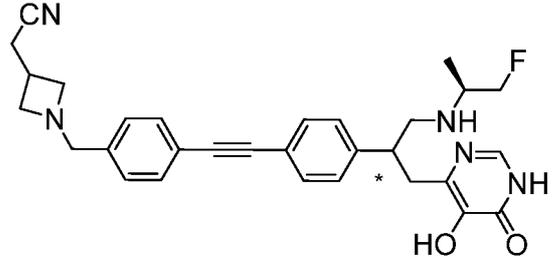
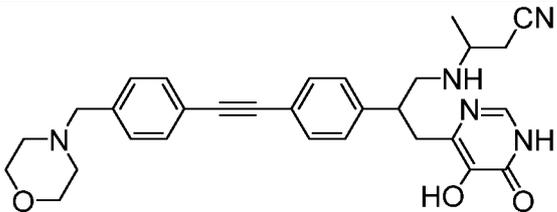
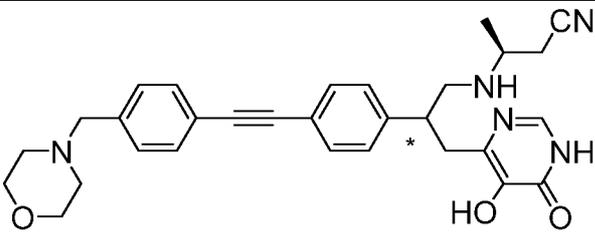
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
71	 <p data-bbox="715 510 995 544">Рацемическая смесь</p>	515,2
72	 <p data-bbox="563 813 1150 846">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	515,2
73	 <p data-bbox="563 1120 1150 1153">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	515,2
74	 <p data-bbox="715 1426 995 1460">Рацемическая смесь</p>	505,6
75	 <p data-bbox="715 1800 995 1834">Рацемическая смесь</p>	517,5

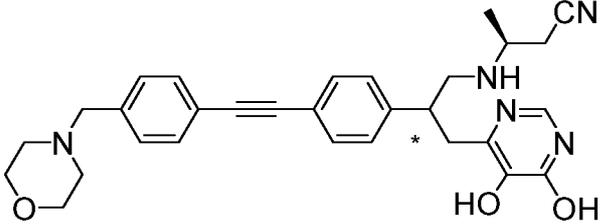
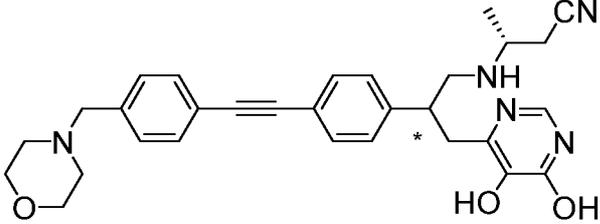
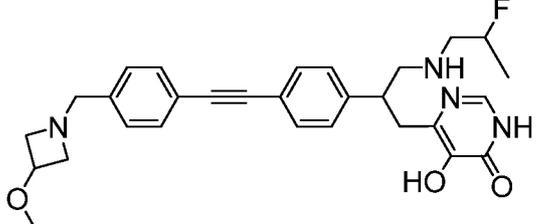
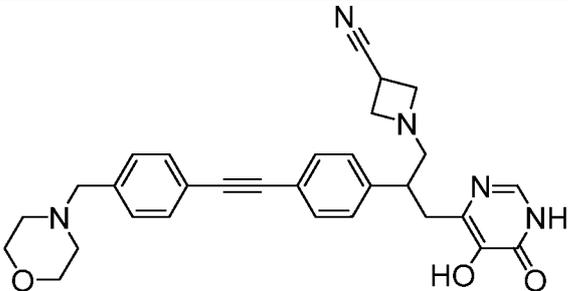
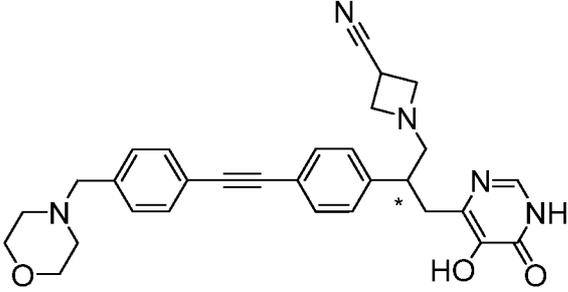
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
76	 <p data-bbox="564 577 1150 613">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	517,5
77	 <p data-bbox="564 947 1150 983">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	517,5
78	 <p data-bbox="715 1317 995 1352">Рацемическая смесь</p>	517,6
79	 <p data-bbox="564 1686 1150 1722">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	517,6

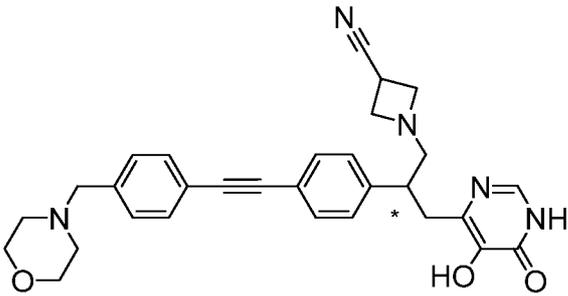
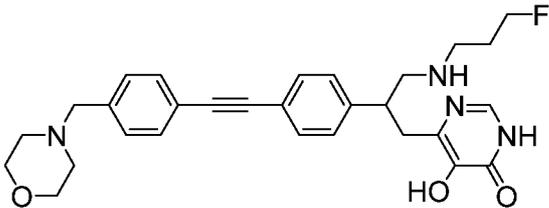
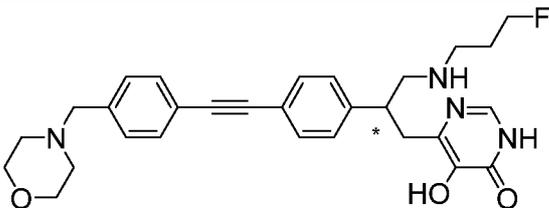
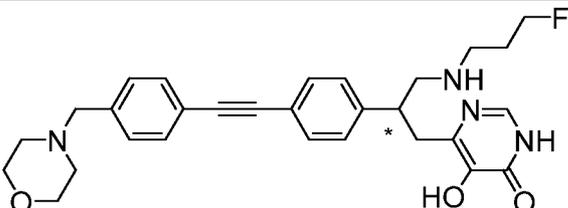
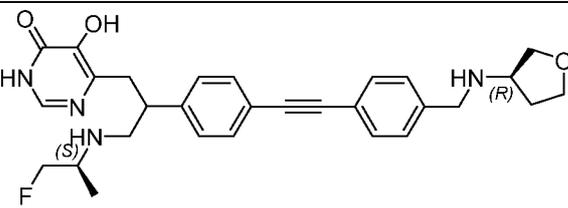
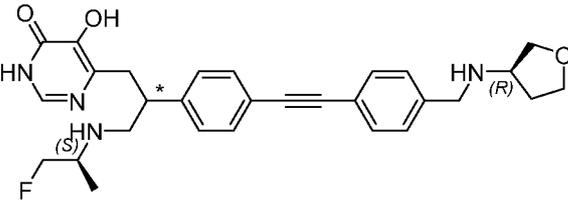
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
80	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	517,6
81	 <p>Рацемическая смесь</p>	500,5
82	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	500,5
83	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	500,5
84	 <p>Рацемическая смесь</p>	531,4

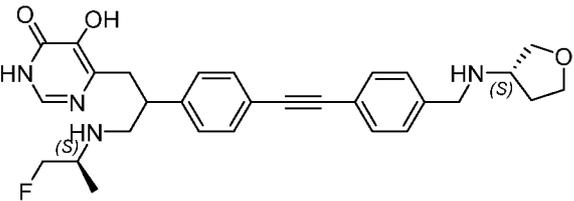
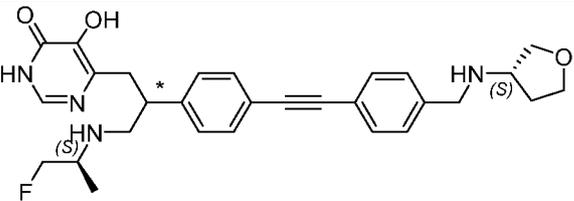
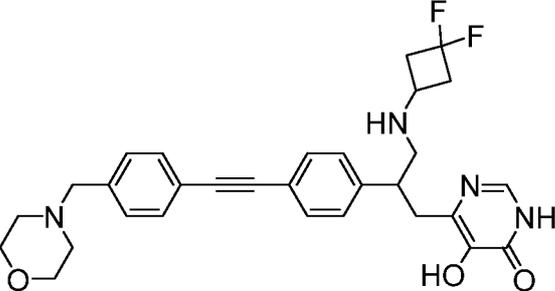
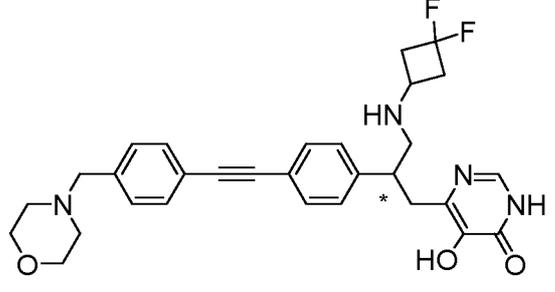
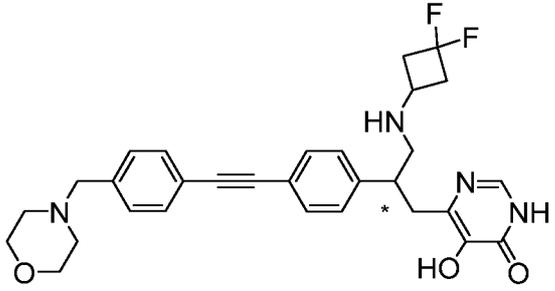
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
85	 <p data-bbox="563 573 1150 607">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	531,4
86	 <p data-bbox="715 943 995 976">Рацемическая смесь</p>	519,7
87	 <p data-bbox="563 1314 1150 1348">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	519,4
88	 <p data-bbox="563 1682 1150 1715">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	519,4

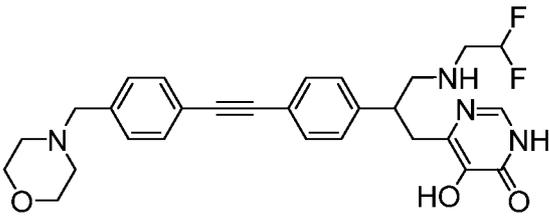
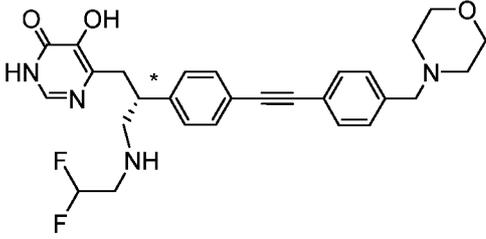
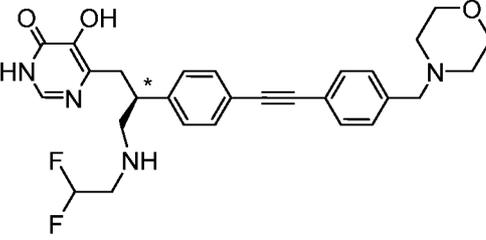
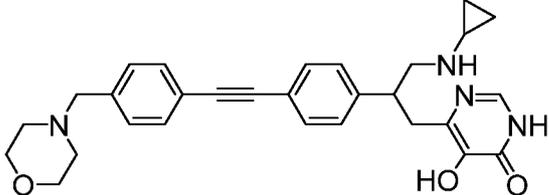
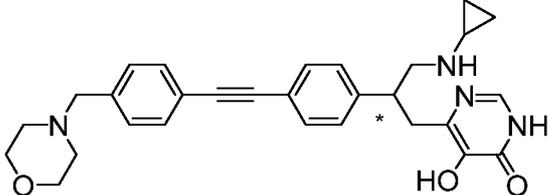
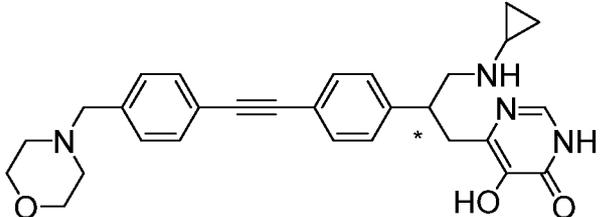
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
89	 <p>Рацемическая смесь</p>	519,4
90	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	519,4
91	 <p>Рацемическая смесь</p>	514,3
92	 <p>Рацемическая смесь</p>	514,6
93	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	514,6

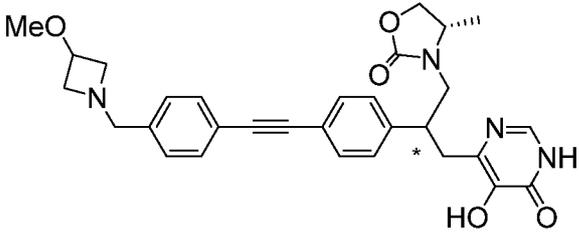
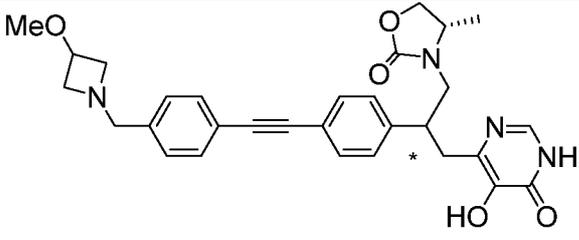
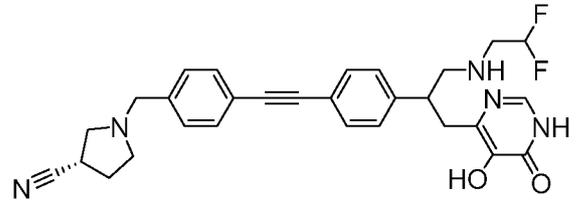
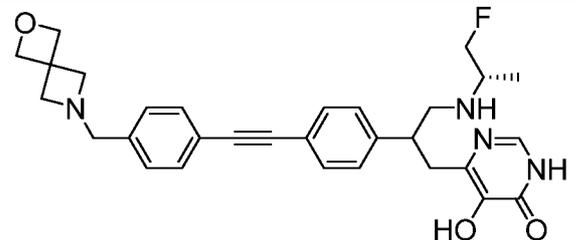
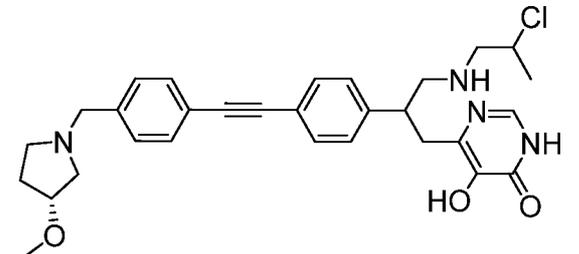
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
94	 <p data-bbox="715 488 995 521">Рацемическая смесь</p>	491,6
95	 <p data-bbox="715 835 995 869">Рацемическая смесь</p>	514,5
96	 <p data-bbox="563 1171 1150 1205">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	514,5
97	 <p data-bbox="715 1462 995 1496">Рацемическая смесь</p>	512,4
98	 <p data-bbox="563 1776 1150 1809">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	512,4

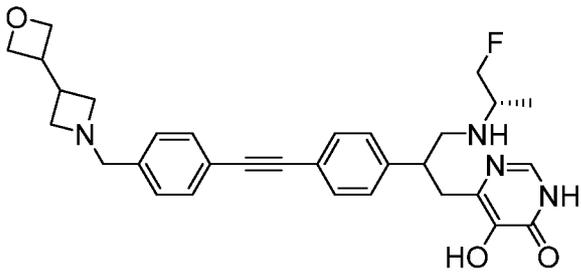
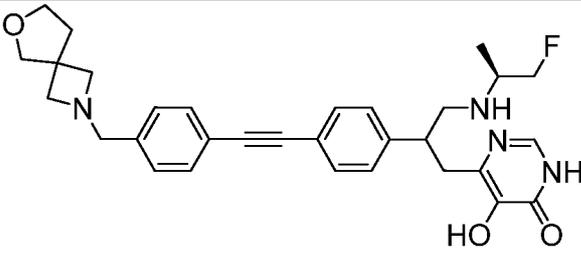
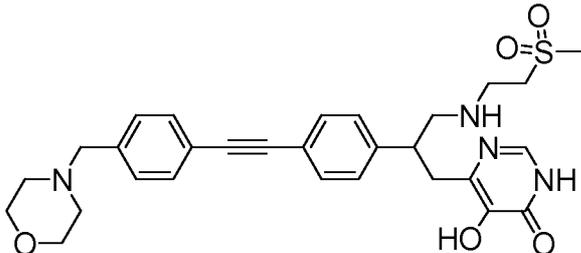
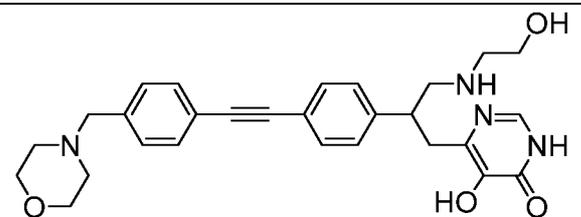
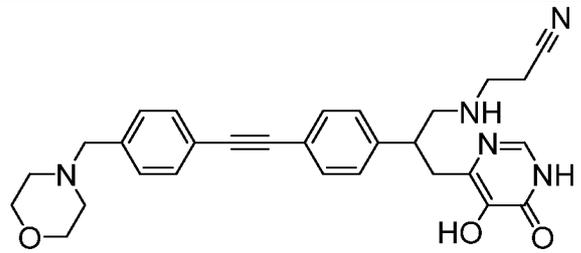
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
99	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	512,4
100	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	512,4
101	 <p>Рацемическая смесь</p>	505,5
102	 <p>Рацемическая смесь</p>	510,4
103	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	510,4

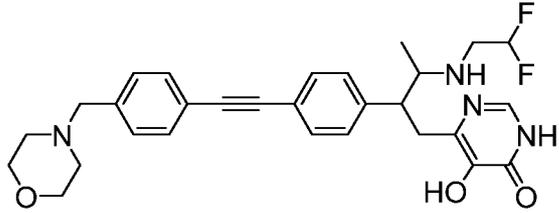
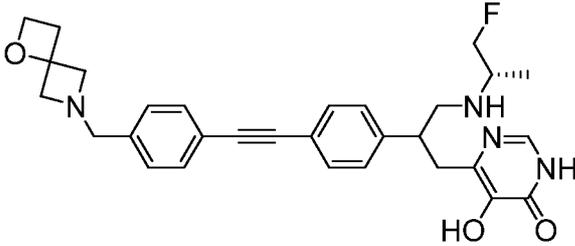
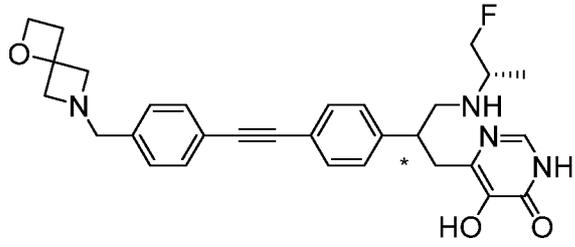
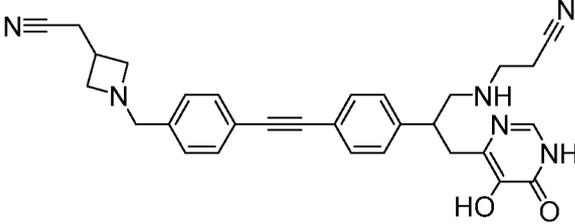
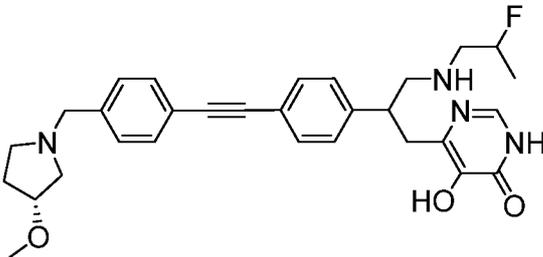
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
104	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	510,4
105	 <p>Рацемическая смесь</p>	505,6
106	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	505,6
107	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	505,6
108	 <p>Рацемическая смесь</p>	505,4
109	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	505,4

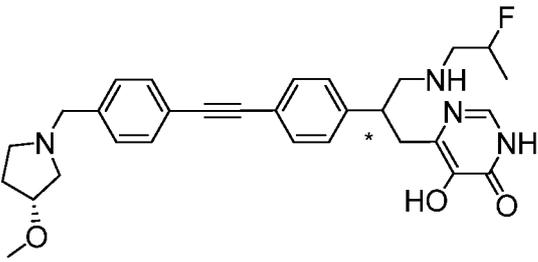
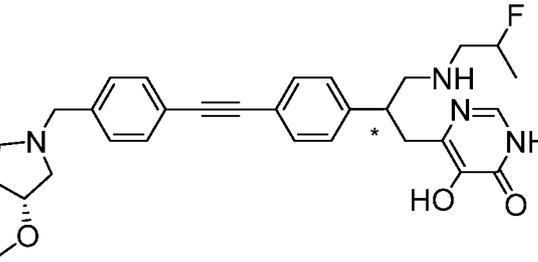
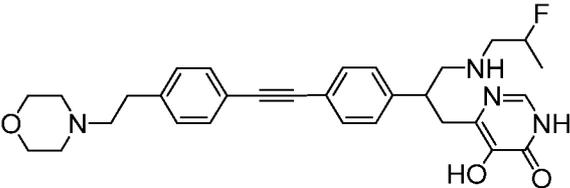
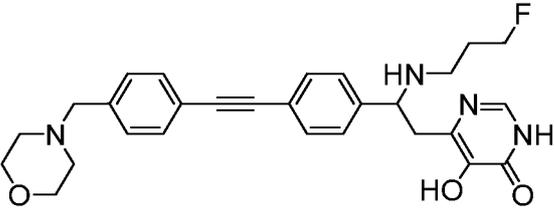
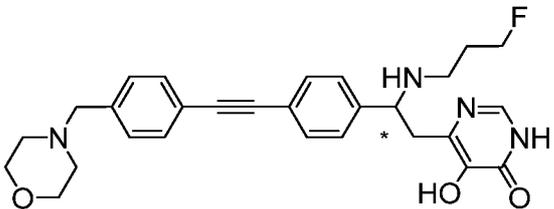
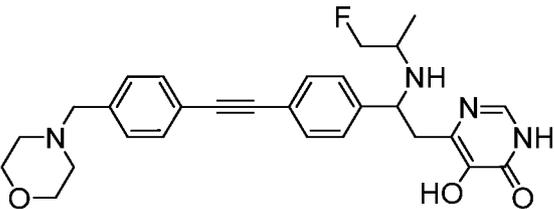
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
110	 <p data-bbox="715 488 995 521">Рацемическая смесь</p>	505,5
111	 <p data-bbox="563 768 1150 801">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	505,5
112	 <p data-bbox="715 1144 995 1178">Рацемическая смесь</p>	535,6
113	 <p data-bbox="563 1514 1150 1547">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	535,6
114	 <p data-bbox="563 1872 1150 1906">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	535,6

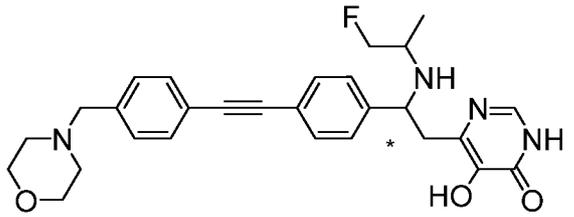
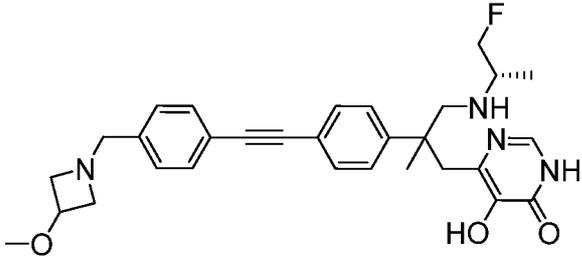
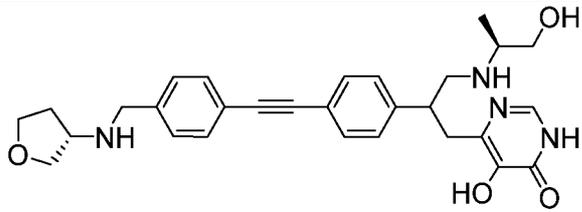
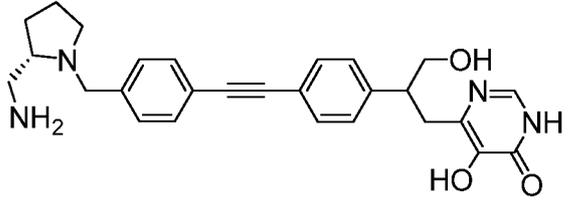
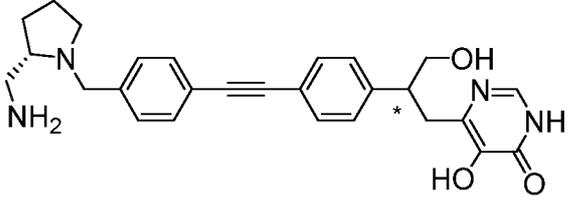
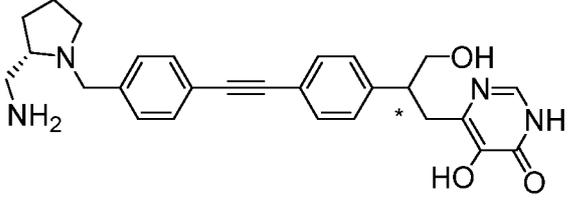
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
115	 <p data-bbox="715 501 995 533">Рацемическая смесь</p>	509,3
116	 <p data-bbox="564 817 1145 853">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	509,3
117	 <p data-bbox="564 1137 1145 1173">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	509,3
118	 <p data-bbox="715 1415 995 1447">Рацемическая смесь</p>	485,5
119	 <p data-bbox="564 1691 1145 1727">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	485,5
120	 <p data-bbox="564 1993 1145 2029">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	485,5

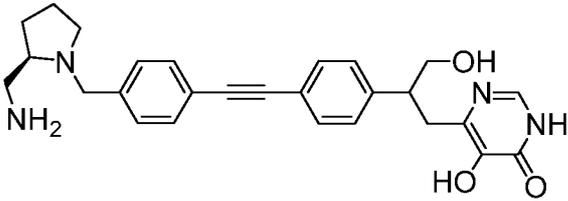
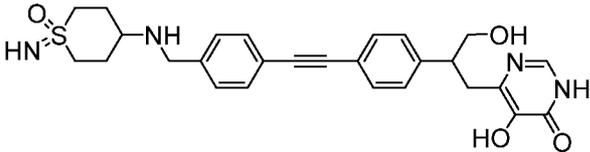
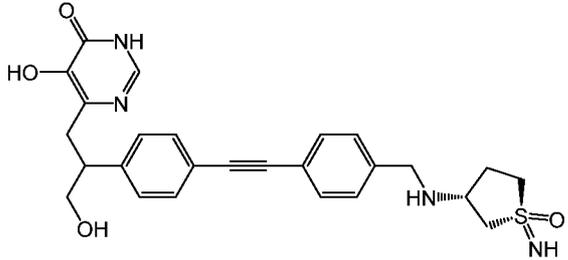
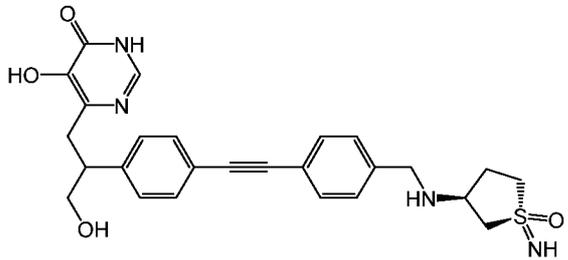
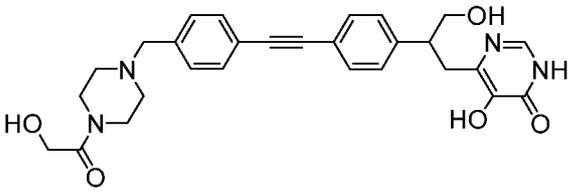
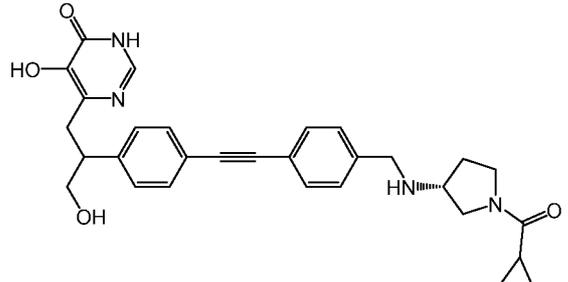
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
121	 <p data-bbox="566 515 1145 548">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	529,3
122	 <p data-bbox="566 824 1145 857">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	529,3
123	 <p data-bbox="715 1104 997 1137">Рацемическая смесь</p>	518,6
124	 <p data-bbox="715 1424 997 1458">Рацемическая смесь</p>	517,7
125	 <p data-bbox="715 1762 997 1796">Рацемическая смесь</p>	536,2

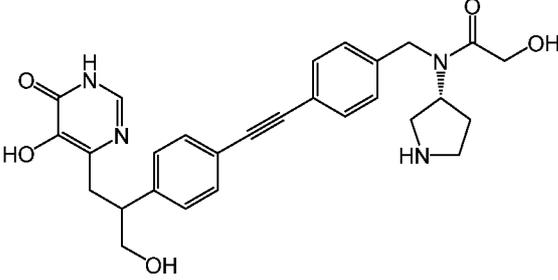
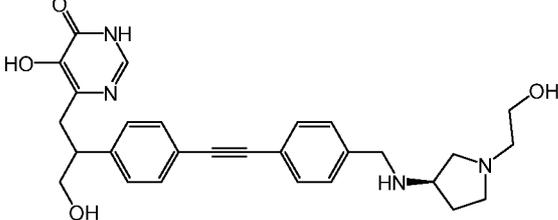
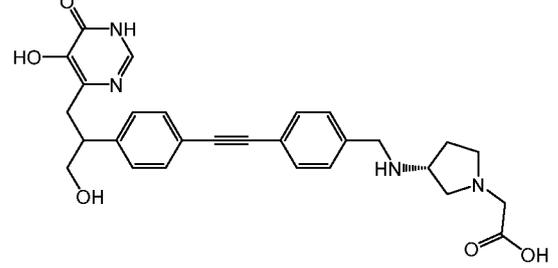
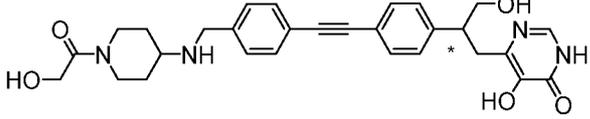
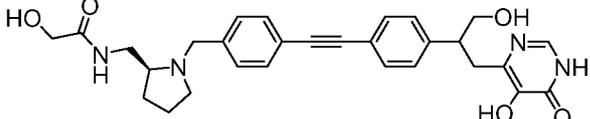
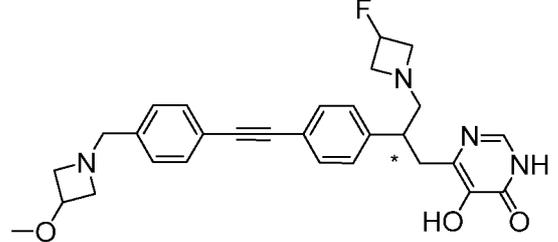
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
126	 <p data-bbox="715 555 995 589">Рацемическая смесь</p>	531,7
127	 <p data-bbox="715 880 995 913">Рацемическая смесь</p>	531,5
128	 <p data-bbox="715 1209 995 1243">Рацемическая смесь</p>	551,6
129	 <p data-bbox="715 1503 995 1536">Рацемическая смесь</p>	489,5
130	 <p data-bbox="715 1836 995 1870">Рацемическая смесь</p>	498,4

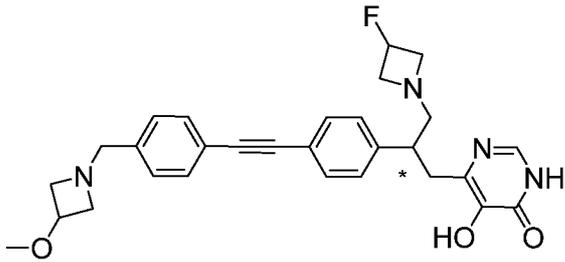
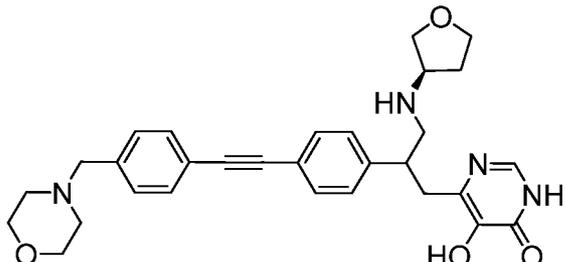
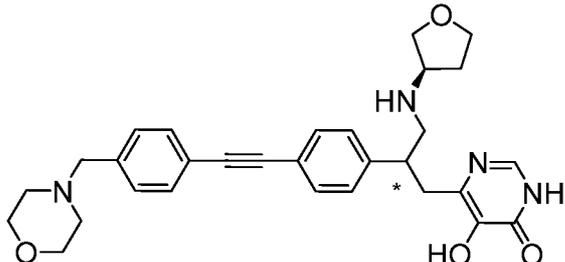
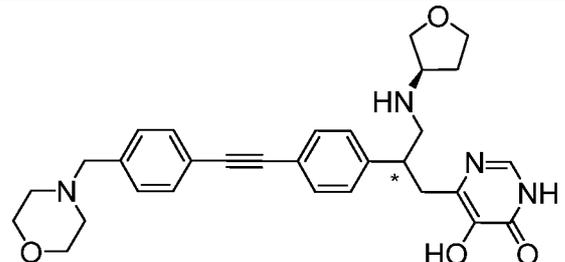
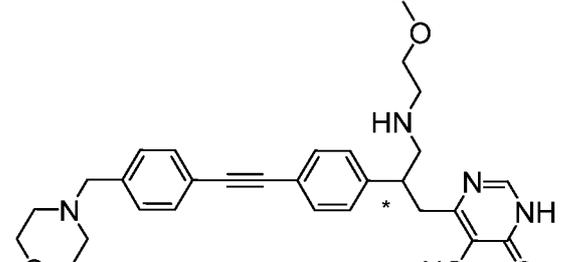
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
131	 <p data-bbox="715 504 997 533">Рацемическая смесь</p>	523,3
132	 <p data-bbox="715 828 997 857">Рацемическая смесь</p>	517,6
133	 <p data-bbox="686 1153 1029 1182">*Отдельный энантиомер</p>	517,6
134	 <p data-bbox="715 1456 997 1485">Рацемическая смесь</p>	507,4
135	 <p data-bbox="715 1792 997 1821">Рацемическая смесь</p>	519,7

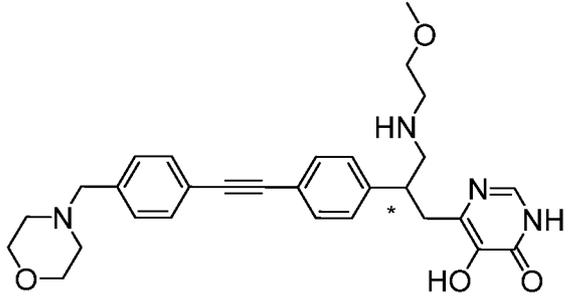
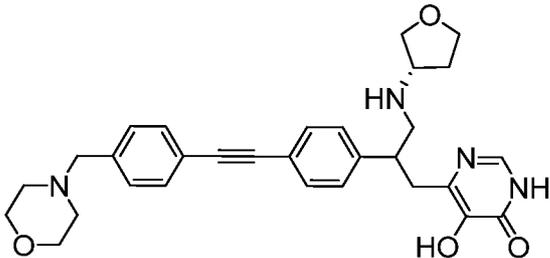
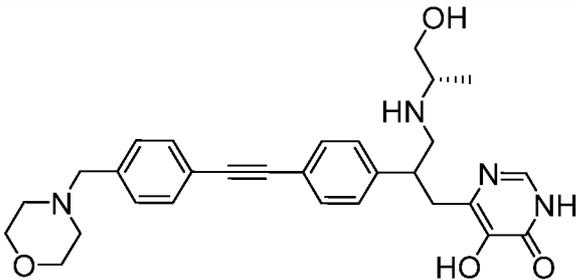
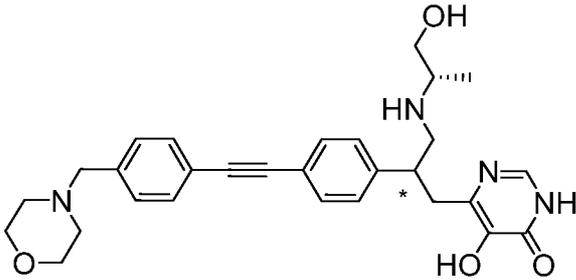
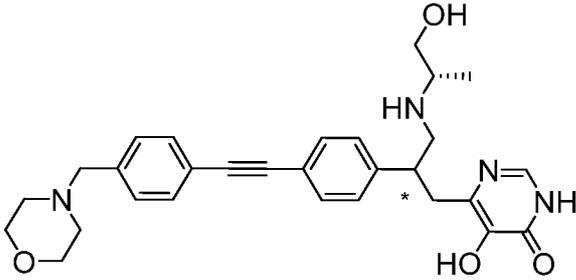
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
136	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	519,7
137	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	519,7
138	 <p>Рацемическая смесь</p>	519,3
139	 <p>Рацемическая смесь</p>	491,4
140	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	491,4
141	 <p>Рацемическая смесь</p>	491,7

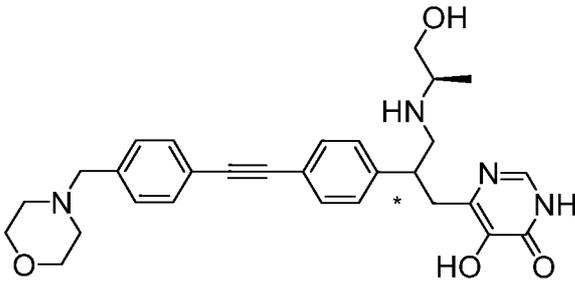
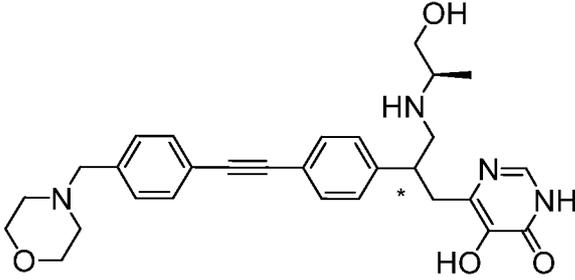
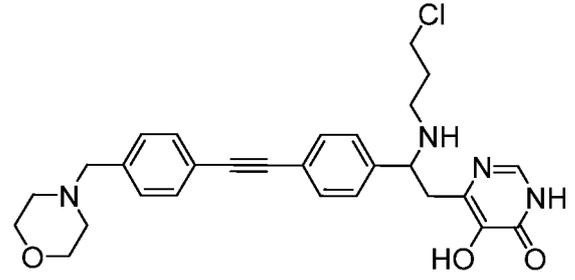
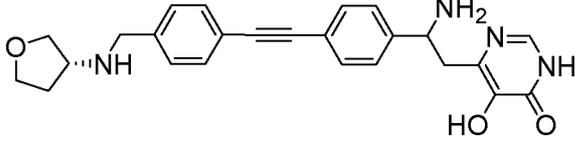
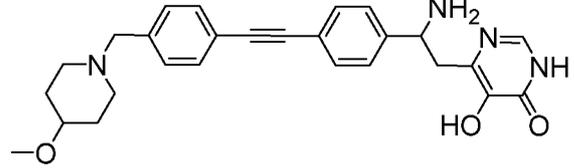
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
142	 <p data-bbox="563 499 1150 533">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	491,7
143	 <p data-bbox="715 840 999 873">Рацемическая смесь</p>	519,6
144	 <p data-bbox="715 1131 999 1164">Рацемическая смесь</p>	503,6
145	 <p data-bbox="715 1411 999 1444">Рацемическая смесь</p>	459,3
146	 <p data-bbox="563 1686 1150 1720">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	459,3
147	 <p data-bbox="563 1966 1150 2000">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	459,3

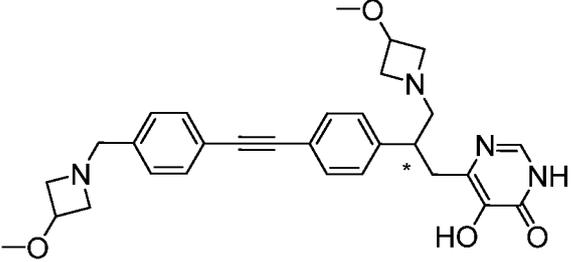
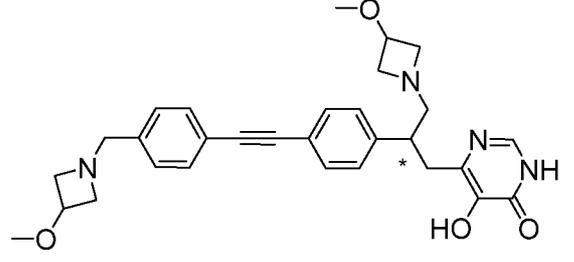
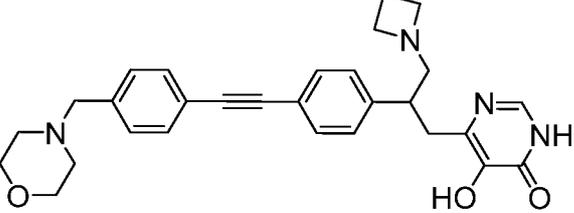
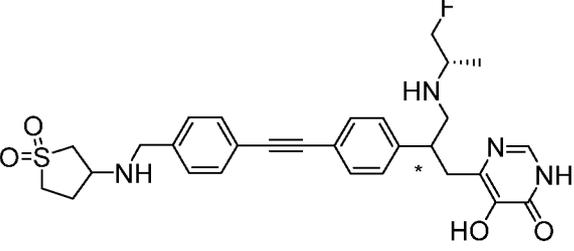
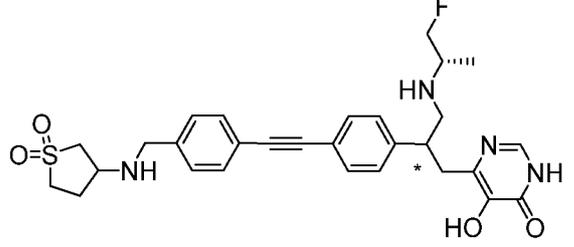
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
148	 <p data-bbox="715 488 995 521">Рацемическая смесь</p>	459,3
149	 <p data-bbox="715 719 995 752">Рацемическая смесь</p>	507,2
150	 <p data-bbox="715 1061 995 1095">Рацемическая смесь</p>	493,2
151	 <p data-bbox="715 1397 995 1431">Рацемическая смесь</p>	493,2
152	 <p data-bbox="715 1666 995 1700">Рацемическая смесь</p>	503,2
153	 <p data-bbox="715 1845 995 1879">Рацемическая смесь</p>	513,3

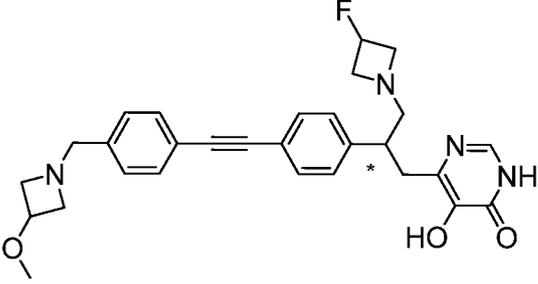
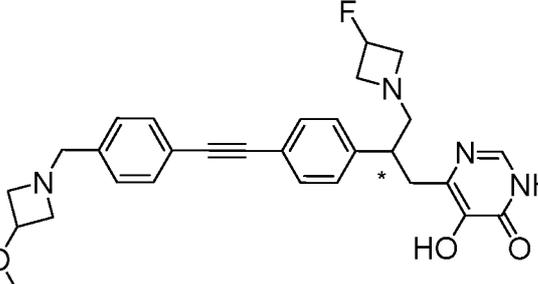
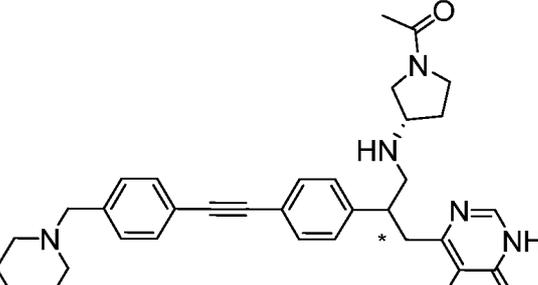
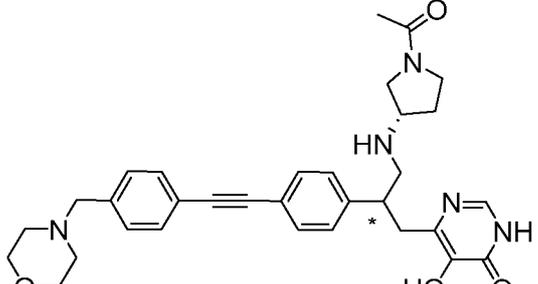
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
154	 <p data-bbox="715 568 995 600">Рацемическая смесь</p>	503,2
155	 <p data-bbox="715 880 995 911">Рацемическая смесь</p>	489,2
156	 <p data-bbox="715 1229 995 1261">Рацемическая смесь</p>	503,2
157	 <p data-bbox="560 1431 1150 1462">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	517,4
158	 <p data-bbox="715 1648 995 1680">Рацемическая смесь</p>	517,2
159	 <p data-bbox="560 1977 1150 2009">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,5

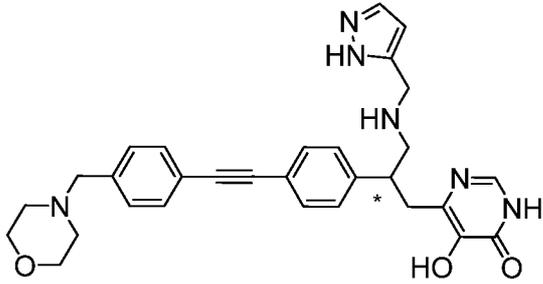
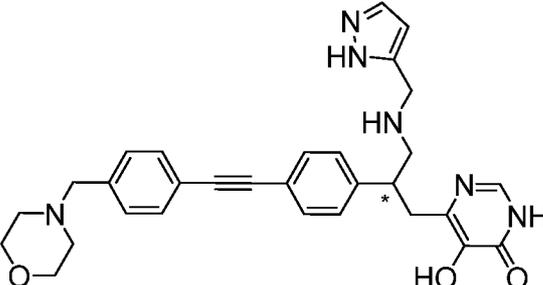
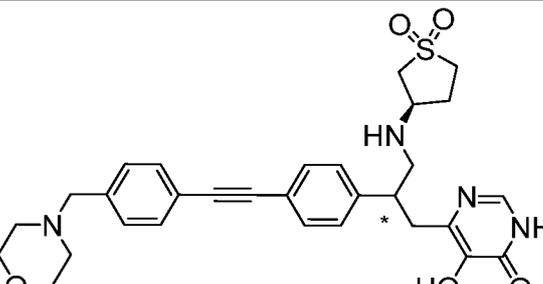
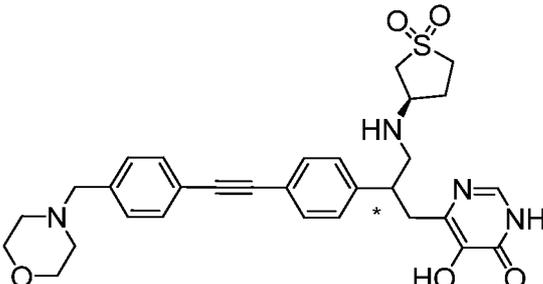
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
160	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,5
161	 <p>Рацемическая смесь</p>	515,6
162	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	515,6
163	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	515,6
164	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,3

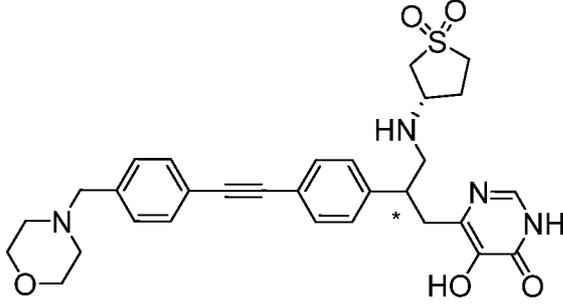
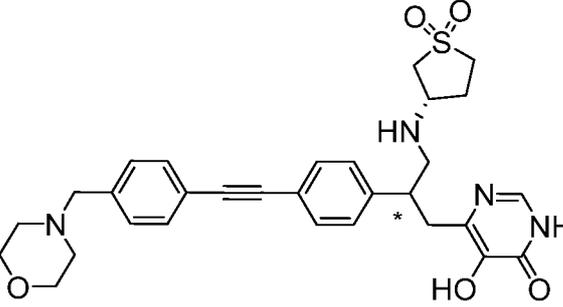
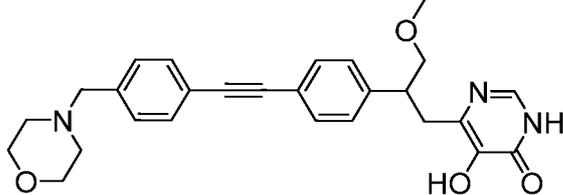
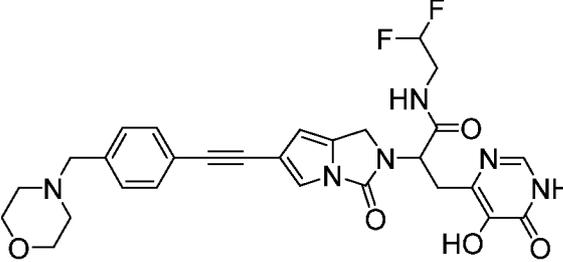
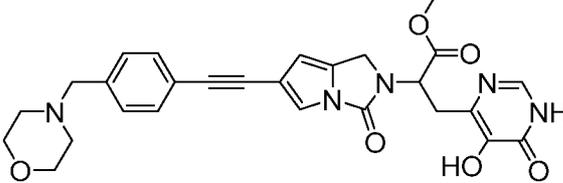
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
165	 <p data-bbox="563 577 1150 613">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,3
166	 <p data-bbox="715 920 994 956">Рацемическая смесь</p>	515,6
167	 <p data-bbox="715 1281 994 1317">Рацемическая смесь</p>	503,4
168	 <p data-bbox="563 1641 1150 1677">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,4
169	 <p data-bbox="563 2002 1150 2038">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,4

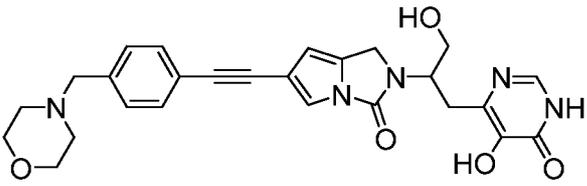
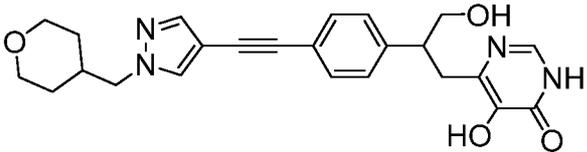
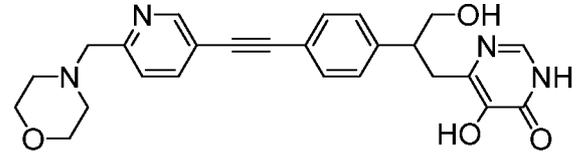
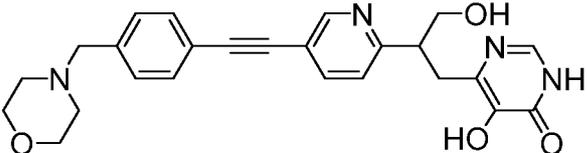
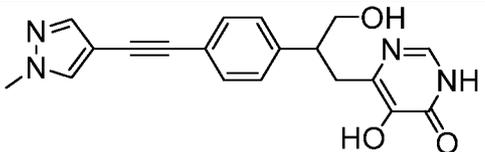
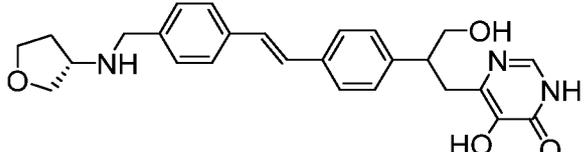
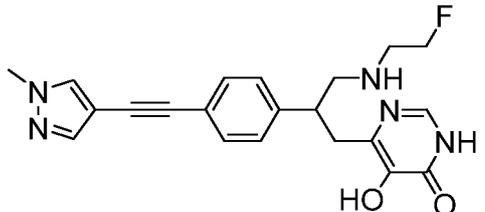
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
170	 <p data-bbox="566 560 1141 604">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,4
171	 <p data-bbox="566 918 1141 963">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,4
172	 <p data-bbox="710 1276 997 1321">Рацемическая смесь</p>	507,3
173	 <p data-bbox="710 1500 997 1545">Рацемическая смесь</p>	431,3
174	 <p data-bbox="710 1747 997 1792">Рацемическая смесь</p>	459,1

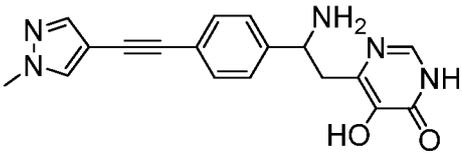
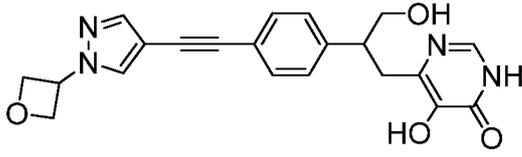
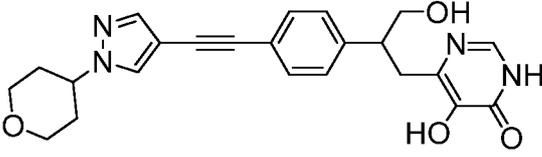
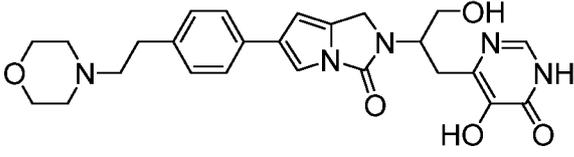
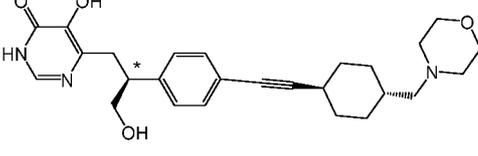
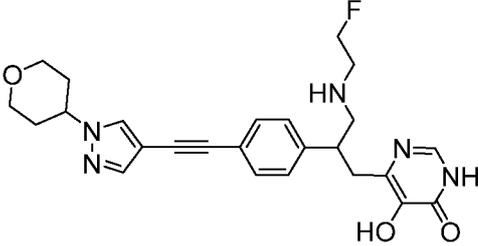
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
175	 <p data-bbox="563 555 1150 589">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	515,3
176	 <p data-bbox="563 902 1150 936">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	515,3
177	 <p data-bbox="715 1193 991 1227">Рацемическая смесь</p>	485,6
178	 <p data-bbox="563 1529 1150 1563">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	553,6
179	 <p data-bbox="563 1854 1150 1888">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	553,6

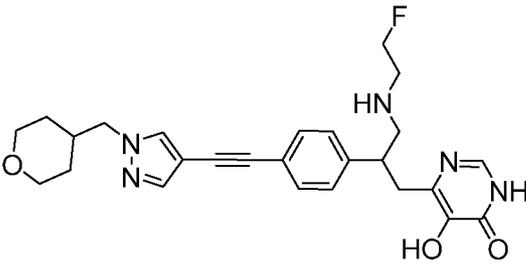
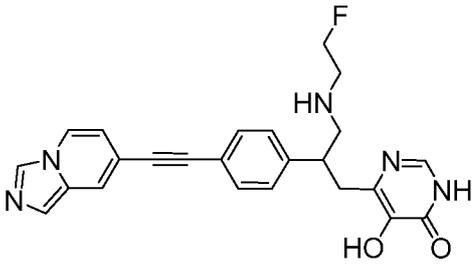
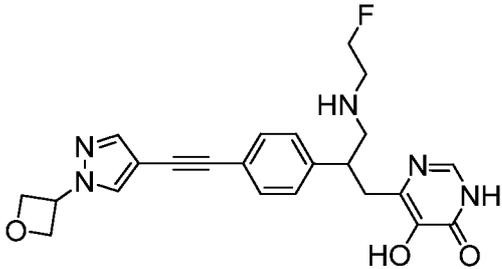
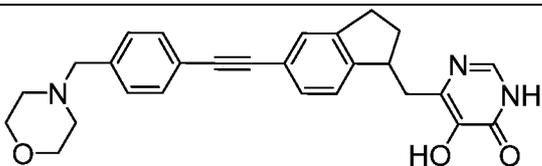
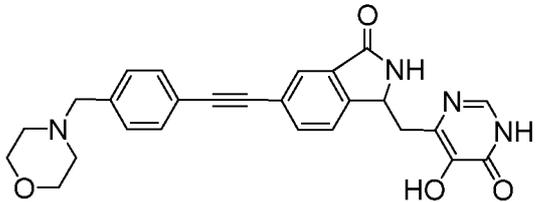
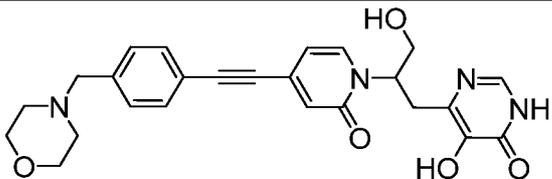
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
180	 <p data-bbox="564 573 1150 607">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,4
181	 <p data-bbox="564 947 1150 981">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,4
182	 <p data-bbox="564 1348 1150 1382">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	556,7
183	 <p data-bbox="564 1736 1150 1769">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	556,7

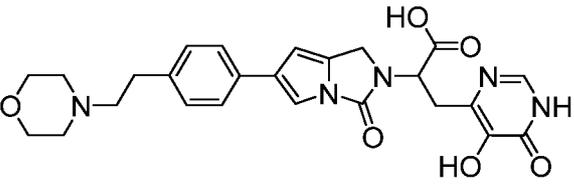
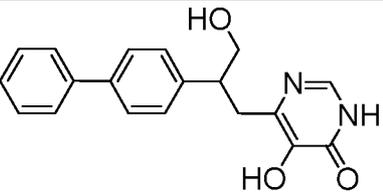
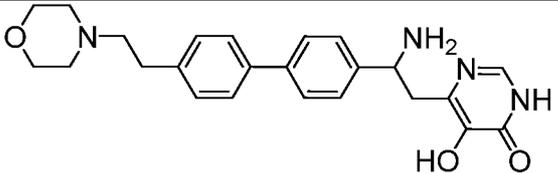
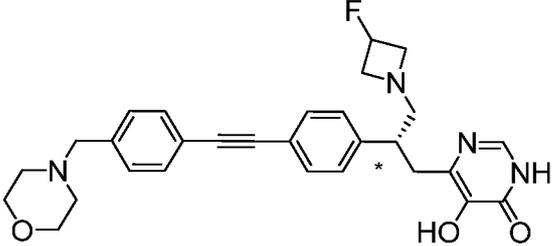
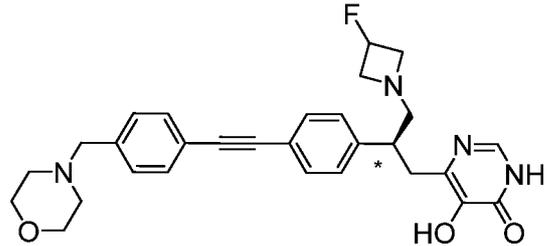
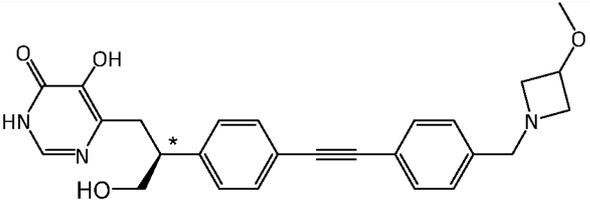
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
184	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	525,6
185	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	525,6
186	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	563,5
187	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	563,5

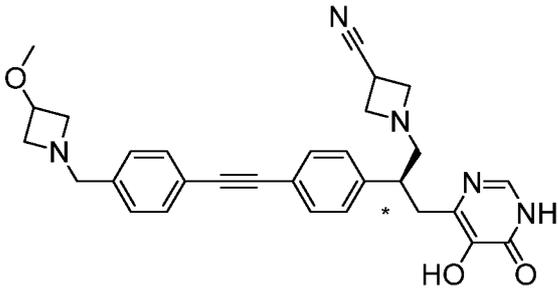
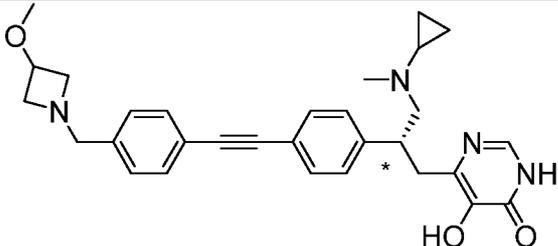
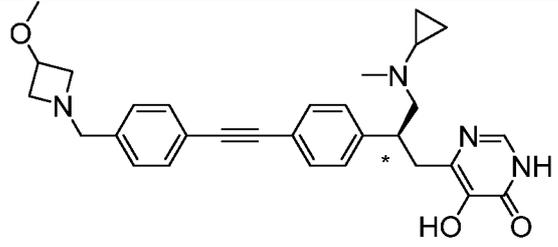
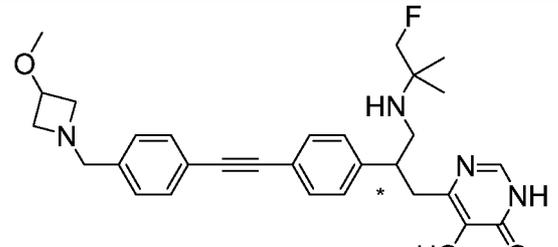
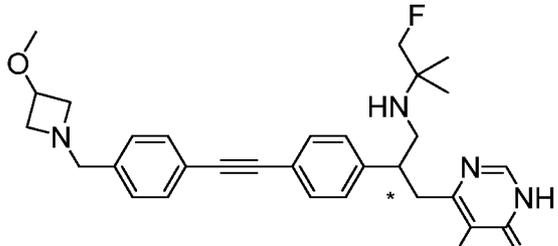
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
188	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	563,7
189	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	563,7
190	 <p>Рацемическая смесь</p>	460,1
191	 <p>Рацемическая смесь</p>	567,2
192	 <p>Рацемическая смесь</p>	518,3

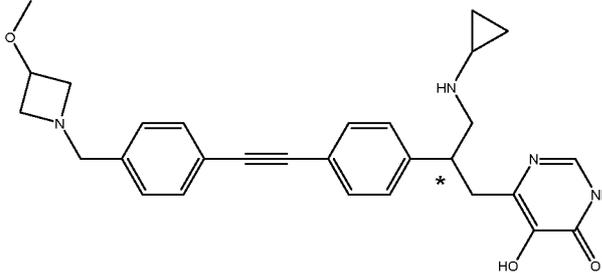
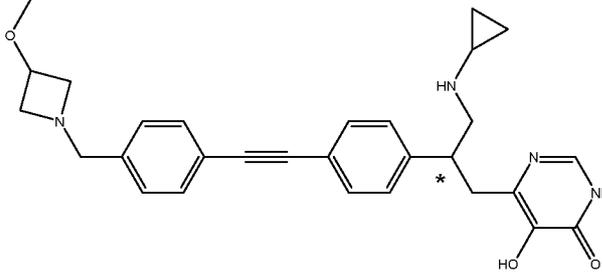
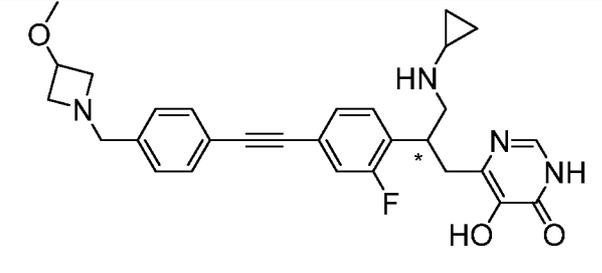
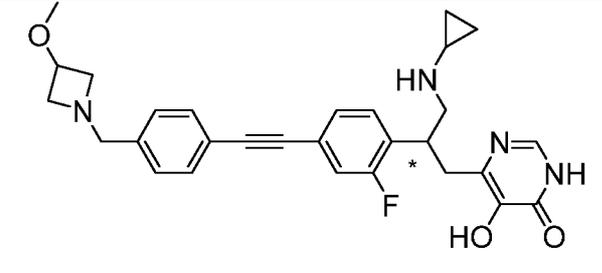
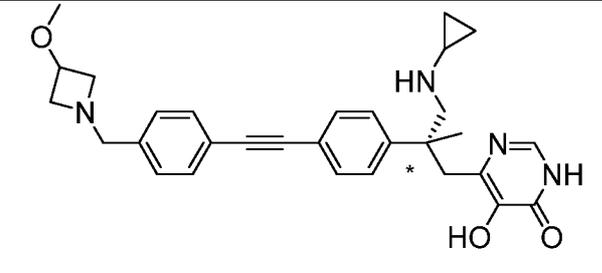
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
193	 <p>Рацемическая смесь</p>	490,4
194	 <p>Рацемическая смесь</p>	435,3
195	 <p>Рацемическая смесь</p>	447,5
196	 <p>Рацемическая смесь</p>	447,4
197	 <p>Рацемическая смесь</p>	351,2
198	 <p>Рацемическая смесь</p>	448,5
199	 <p>Рацемическая смесь</p>	396,2

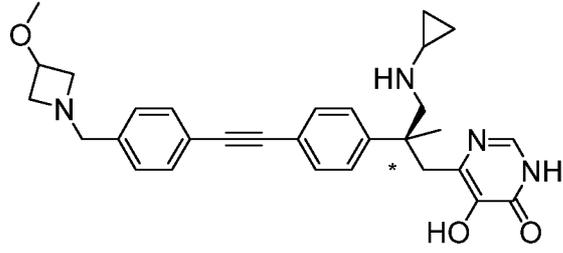
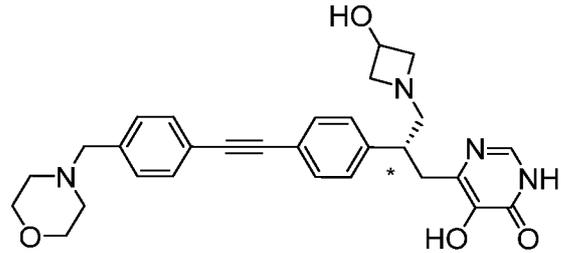
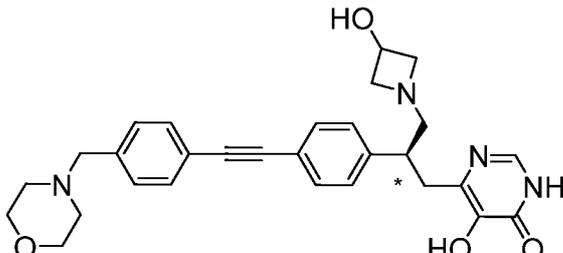
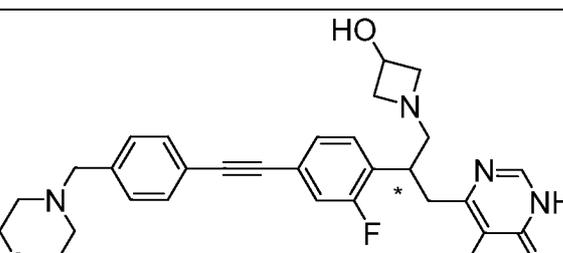
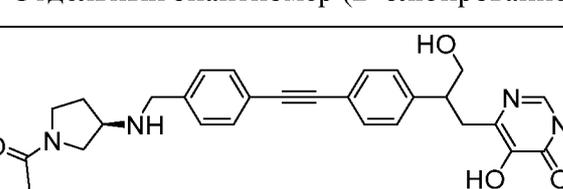
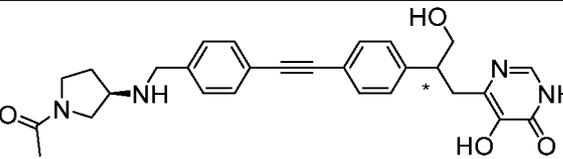
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
200	 <p>Рацемическая смесь</p>	336,1
201	 <p>Рацемическая смесь</p>	393,2
202	 <p>Рацемическая смесь</p>	421,3
203	 <p>Рацемическая смесь</p>	480,2
204	 <p>*Отдельный энантиомер</p>	452,6
205	 <p>Рацемическая смесь</p>	466,3

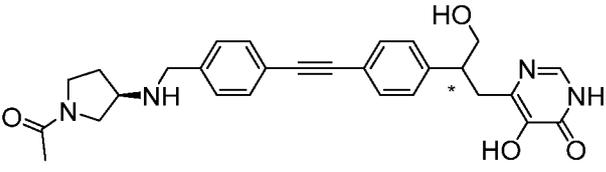
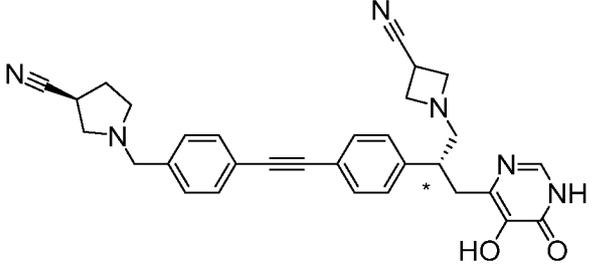
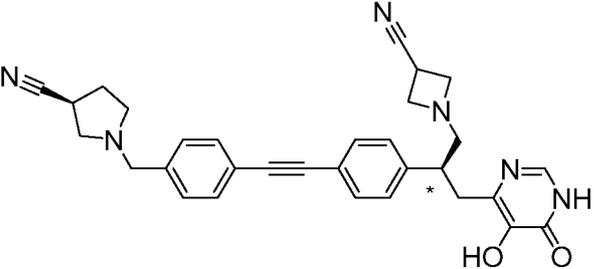
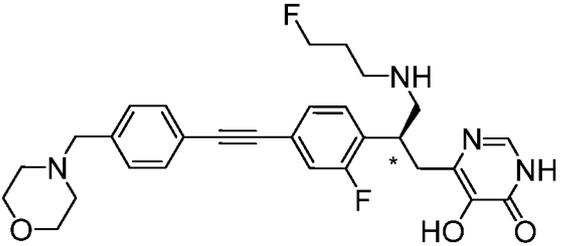
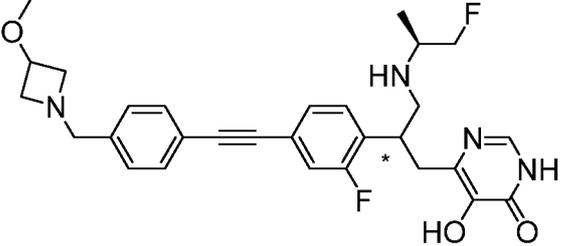
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
206	 <p data-bbox="715 546 995 577">Рацемическая смесь</p>	480,2
207	 <p data-bbox="715 882 995 913">Рацемическая смесь</p>	431,41
208	 <p data-bbox="715 1227 995 1258">Рацемическая смесь</p>	438,3
209		442,3
210		457,3
211	 <p data-bbox="715 1895 995 1926">Рацемическая смесь</p>	463,3

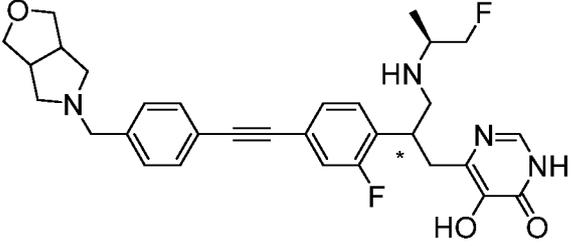
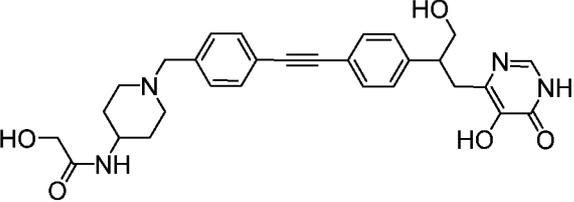
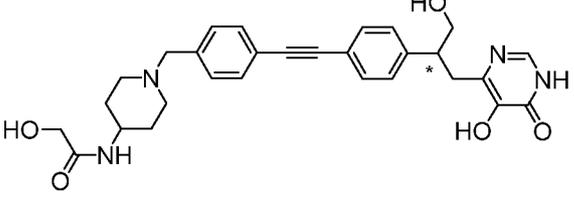
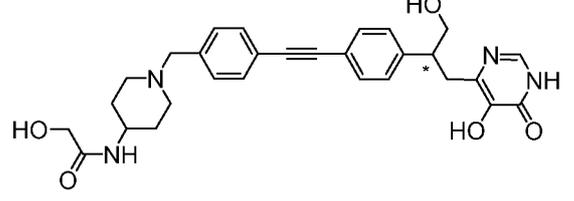
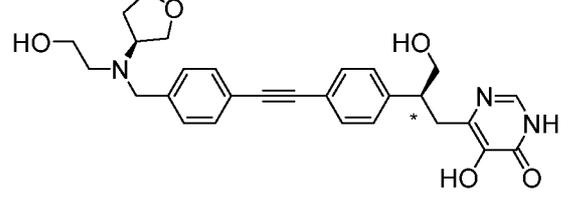
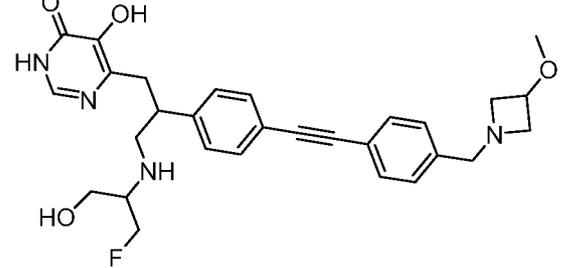
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
212	 <p data-bbox="715 465 995 499">Рацемическая смесь</p>	494,2
213	 <p data-bbox="715 734 995 768">Рацемическая смесь</p>	323,4
214	 <p data-bbox="715 981 995 1014">Рацемическая смесь</p>	421,1
215	 <p data-bbox="563 1312 1153 1346">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,6
216	 <p data-bbox="563 1637 1153 1671">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,6
217	 <p data-bbox="563 1917 1153 1951">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	446,3

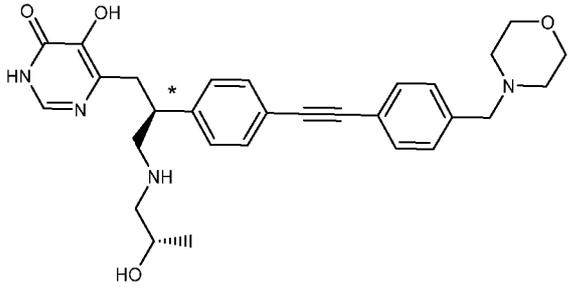
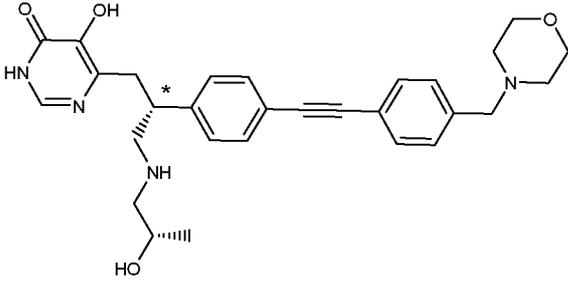
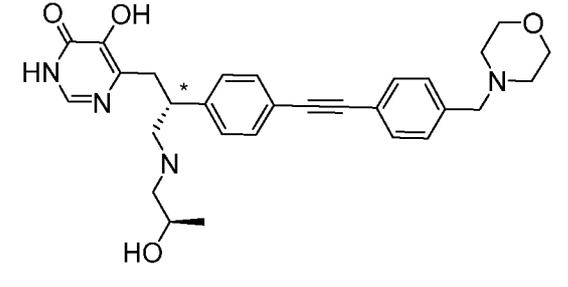
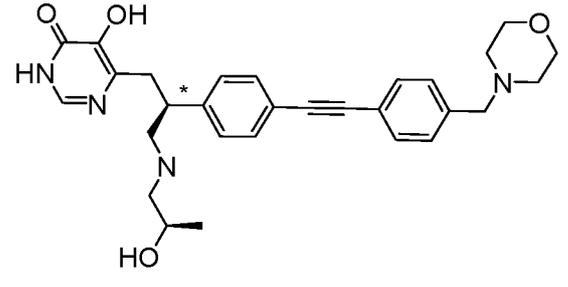
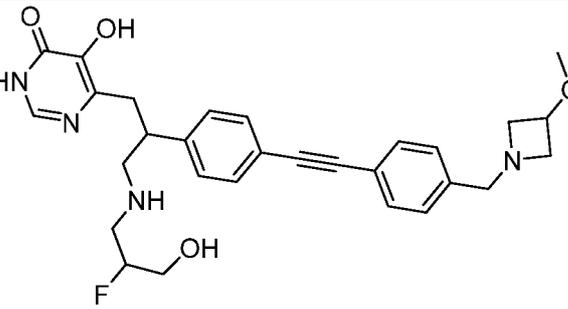
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
218	 <p data-bbox="564 568 1150 607">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	510,4
219	 <p data-bbox="564 898 1150 936">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	499,7
220	 <p data-bbox="564 1216 1150 1254">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	499,7
221	 <p data-bbox="564 1556 1150 1594">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	519,5
222	 <p data-bbox="564 1904 1150 1942">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	519,5

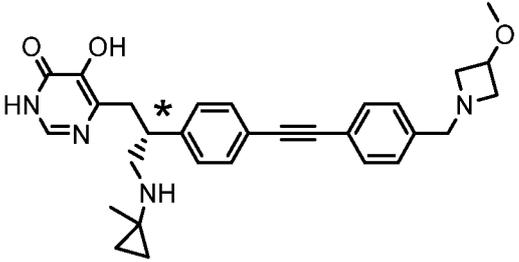
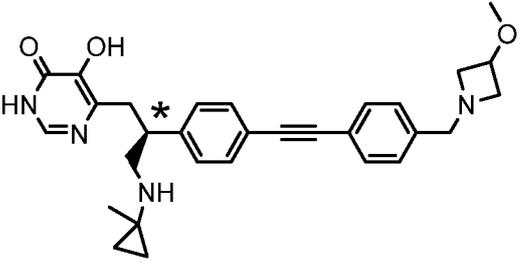
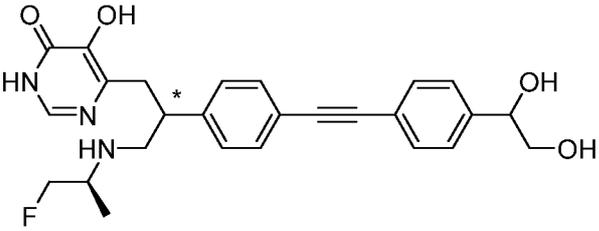
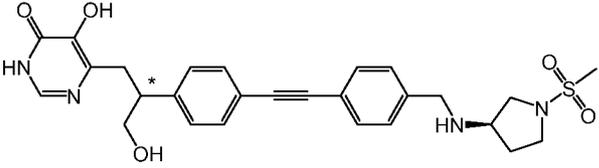
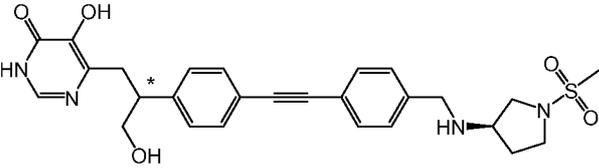
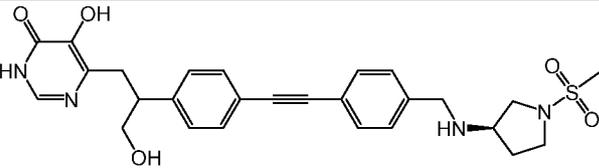
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
223	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	485,5
224	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	485,5
225	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,4
226	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,4
227	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	499,6

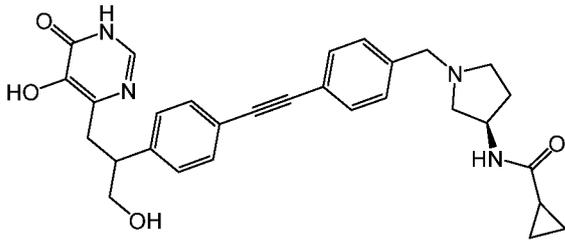
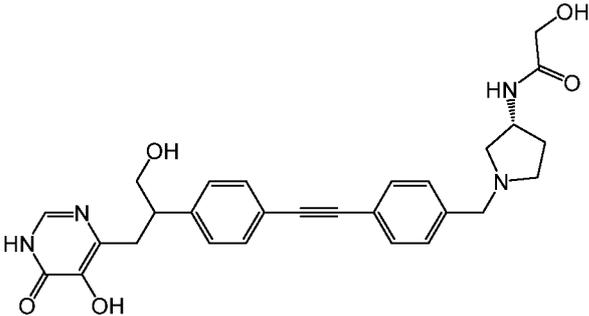
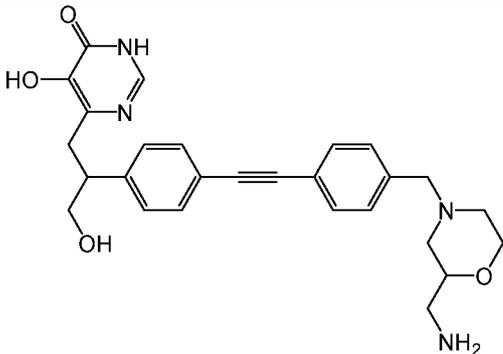
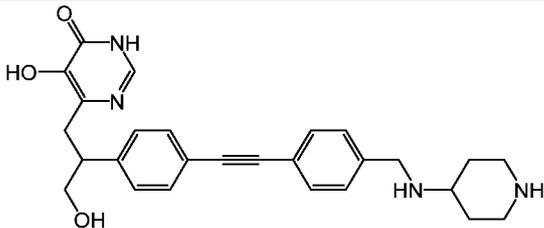
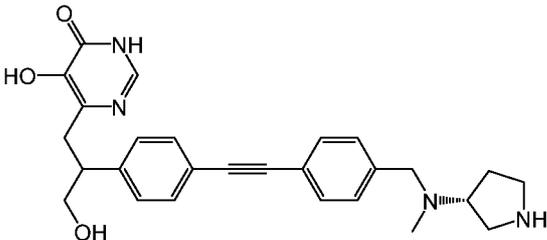
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
228	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	499,6
229	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	501,5
230	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	501,5
231	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	519,4
232	 <p>Рацемическая смесь</p>	487,5
233	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	487,5

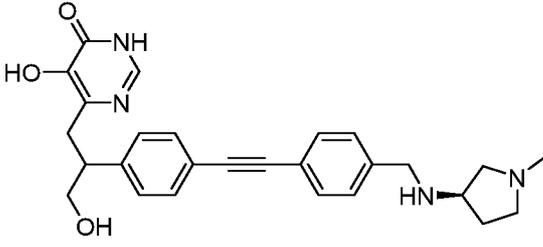
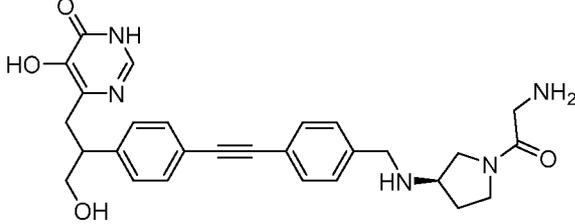
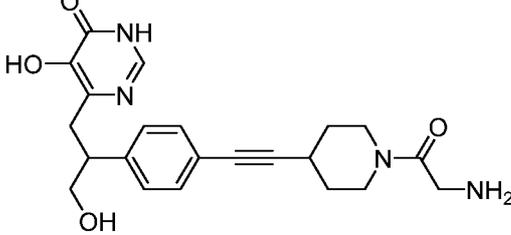
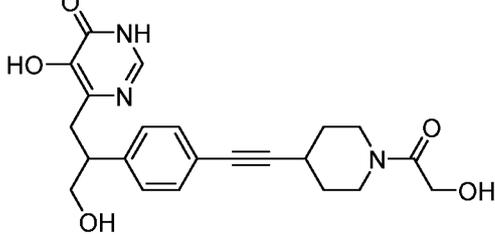
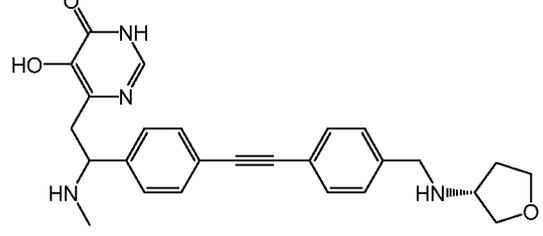
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
234	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	487,5
235	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	519,5
236	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	519,5
237	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	523,4
238	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	523,2

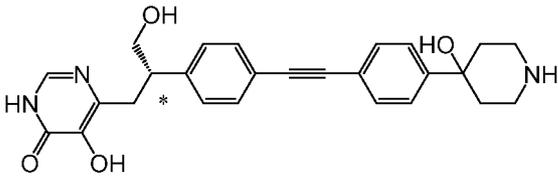
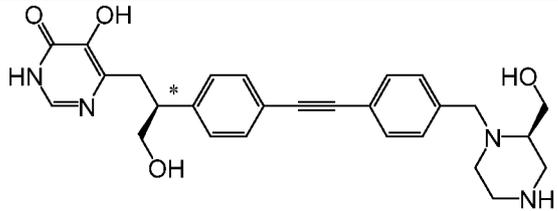
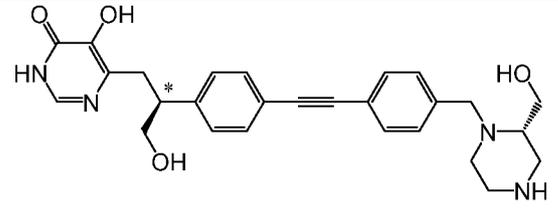
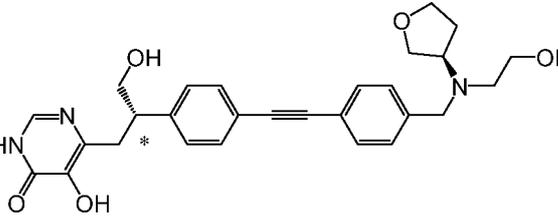
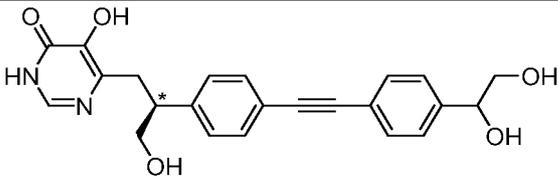
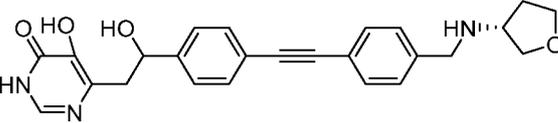
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
239	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	549,3
240	 <p>Рацемическая смесь</p>	517,3
241	 <p>*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	517,3
242	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	517,3
243	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	490,3
244	 <p>Рацемическая смесь</p>	521,6

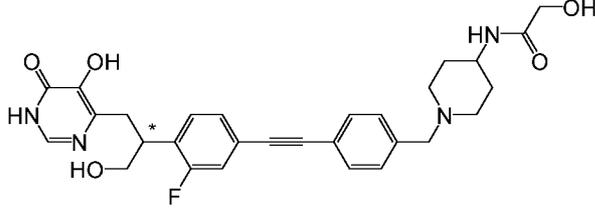
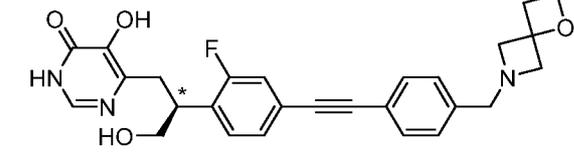
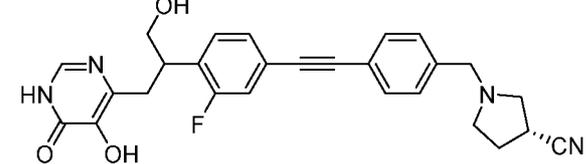
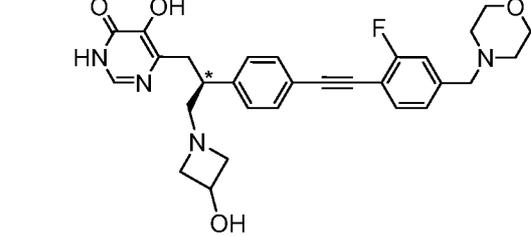
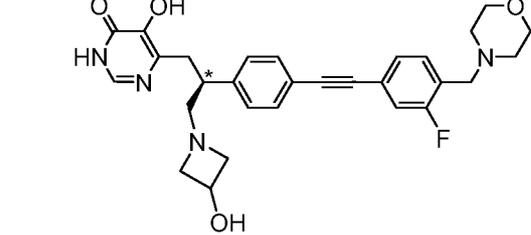
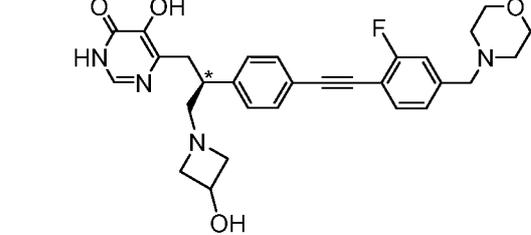
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
245	 <p data-bbox="563 566 1150 607">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,3
246	 <p data-bbox="563 925 1150 965">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,6
247	 <p data-bbox="563 1272 1150 1312">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	503,4
248	 <p data-bbox="563 1619 1150 1659">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	503,4
249	 <p data-bbox="715 2011 991 2051">Рацемическая смесь</p>	521,3

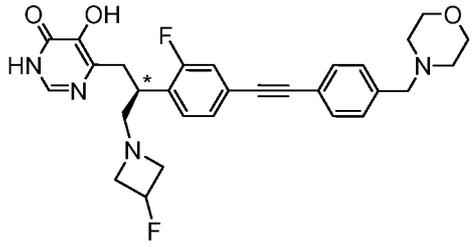
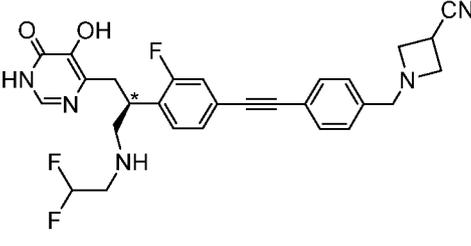
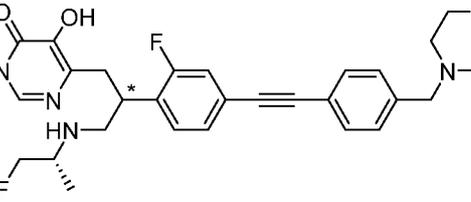
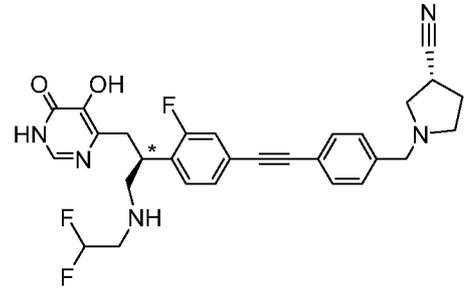
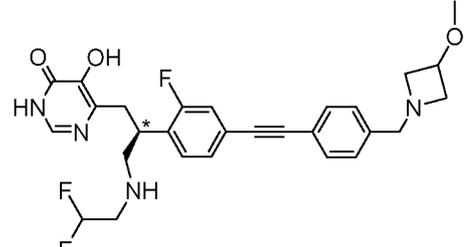
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
250	 <p data-bbox="564 546 1150 584">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	499,3
251	 <p data-bbox="564 887 1150 925">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	499,3
252	 <p data-bbox="564 1196 1150 1234">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	466,5
253	 <p data-bbox="564 1442 1150 1480">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	523,3
254	 <p data-bbox="564 1684 1150 1722">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	523,3
255	 <p data-bbox="715 1926 994 1964">Рацемическая смесь</p>	523,3

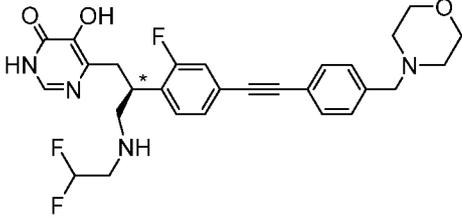
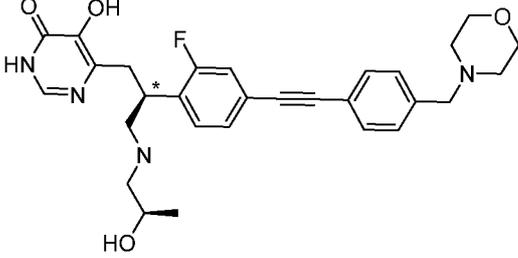
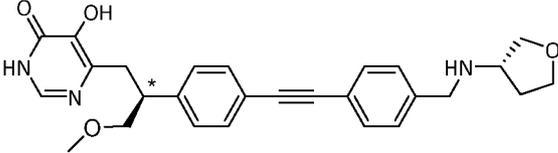
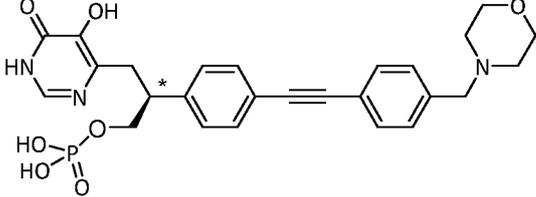
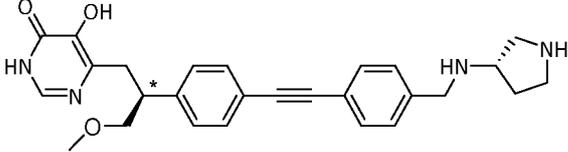
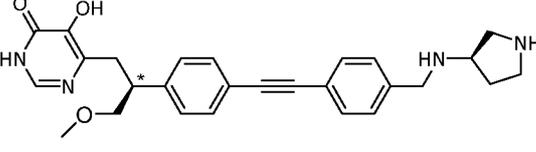
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
256	 <p data-bbox="715 526 997 560">Рацемическая смесь</p>	513,3
257	 <p data-bbox="715 922 997 956">Рацемическая смесь</p>	503,3
258	 <p data-bbox="715 1355 997 1388">Рацемическая смесь</p>	475,2
259	 <p data-bbox="715 1664 997 1697">Рацемическая смесь</p>	459,3
260	 <p data-bbox="715 1982 997 2016">Рацемическая смесь</p>	459,2

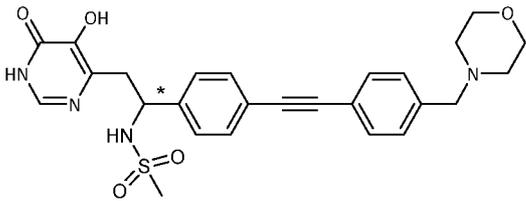
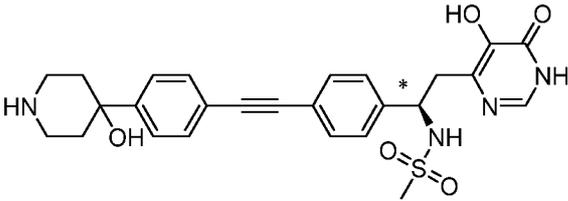
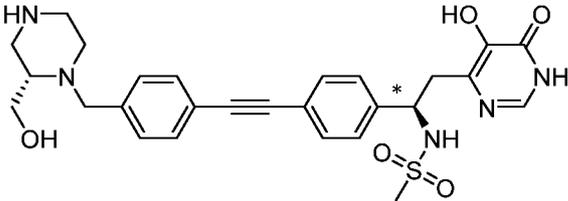
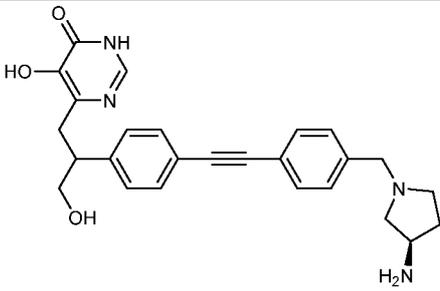
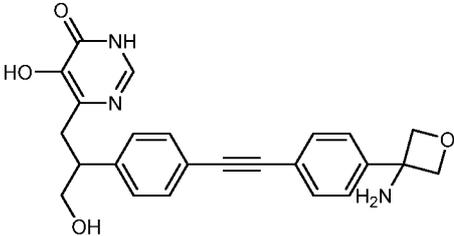
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
261	 <p data-bbox="715 526 992 560">Рацемическая смесь</p>	459,3
262	 <p data-bbox="715 840 992 873">Рацемическая смесь</p>	502,2
263	 <p data-bbox="715 1164 992 1198">Рацемическая смесь</p>	411,1
264	 <p data-bbox="715 1489 992 1523">Рацемическая смесь</p>	412,1
265	 <p data-bbox="715 1803 992 1836">Рацемическая смесь</p>	445,2

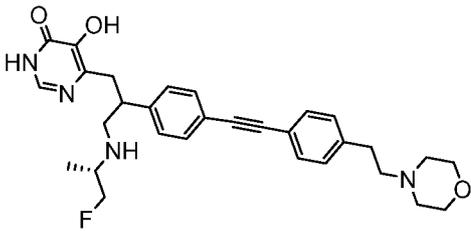
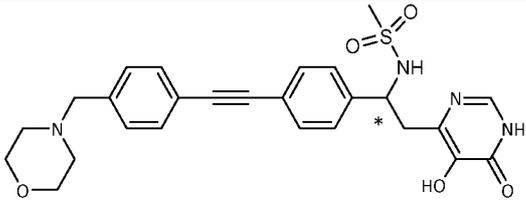
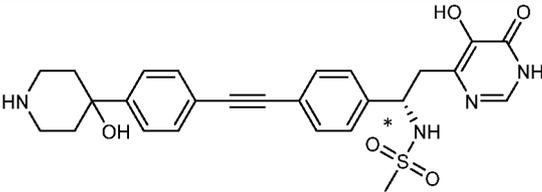
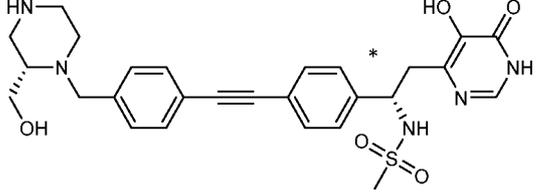
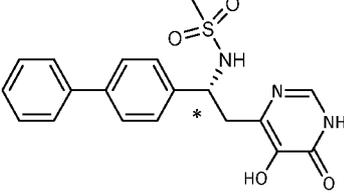
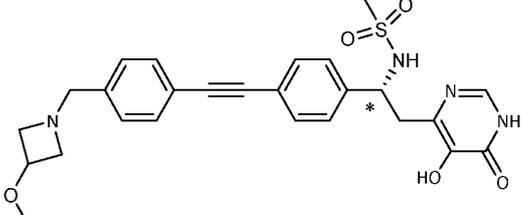
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
266	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	446,3
267	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	475,3
268	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	475,3
269	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	490,3
270	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	407,4
271	 <p>Рацемическая смесь</p>	432,3

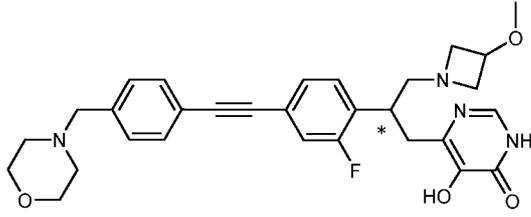
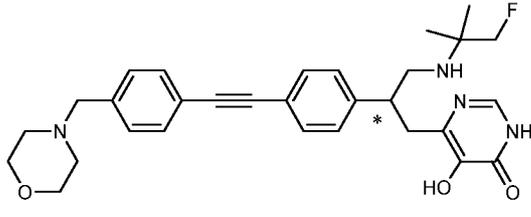
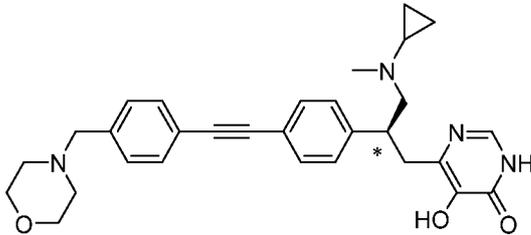
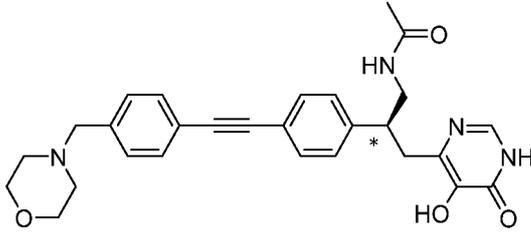
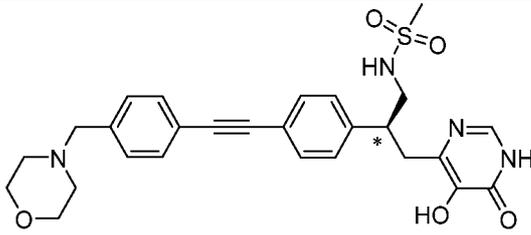
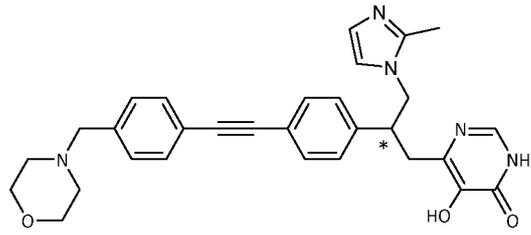
Соединение №	Структура	Масса [M+H]
272	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	535,4
273	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	476,6
274	 <p>Рацемическая смесь</p>	473,3
275	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	519,4
276	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	519,6
277	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	519,5

Соединение №	Структура	Масса [M+H]
278	 <p data-bbox="563 528 1150 562">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	521,3
279	 <p data-bbox="563 846 1150 880">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	522,5
280	 <p data-bbox="563 1124 1150 1158">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	523,6
281	 <p data-bbox="563 1494 1150 1527">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	536,5
282	 <p data-bbox="563 1827 1150 1861">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	527,3

Соединение №	Структура	Масса [M+H]
283	 <p data-bbox="564 510 1150 544">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	527,6
284	 <p data-bbox="564 853 1150 887">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	521,5
285	 <p data-bbox="564 1088 1150 1122">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	460,3
286	 <p data-bbox="687 1375 1027 1408">*Отдельный энантиомер</p>	526,2
287	 <p data-bbox="564 1615 1150 1648">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	459,4
288	 <p data-bbox="564 1845 1150 1879">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	459,4

Соединение №	Структура	Масса [M+H]
289	 <p data-bbox="564 488 1150 521">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	509,2
290	 <p data-bbox="564 768 1150 801">*Отдельный энантиомер (1° элюирование)</p>	509,3
291	 <p data-bbox="687 1048 1027 1081">*Отдельный энантиомер</p>	538,4
292	 <p data-bbox="715 1417 995 1451">Рацемическая смесь</p>	445,3
293	 <p data-bbox="715 1731 995 1765">Рацемическая смесь</p>	418,2

Соединение №	Структура	Масса [M+H]
294	 <p>Рацемическая смесь</p>	518,53
295	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	508,45
296	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	508,54
297	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	537,54
298	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	409,45
299	 <p>*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	508,51

Соединение №	Структура	Масса [M+H]
300	 <p data-bbox="563 495 1150 533">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	532,52
301	 <p data-bbox="563 779 1150 817">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	518,60
302	 <p data-bbox="563 1093 1150 1131">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	498,46
303	 <p data-bbox="563 1406 1150 1444">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	486,55
304	 <p data-bbox="563 1713 1150 1751">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	522,61
305	 <p data-bbox="563 2022 1150 2060">*Отдельный энантиомер (2° элюирование)</p>	509,56

[00138] Наименования соединений в таблице 1 следующие:

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-3-метил-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)бутил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)бутил)пиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-амино-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

N-(2-фторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;

(R)-N-(2-фторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;

(S)-N-(2-фторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;

N-(2,2-дифторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;

3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-N-метил-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;

метил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропаноат;

N-(3,3-дифторциклобутил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;

этил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(((тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропаноат;

метил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(((тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропаноат;

N-(1-цианоэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;

N-(2,2-дифторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-((2-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;

N-(2-фторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропанамид;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-метил-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-метил-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

1-(4-((4-(((S)-1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

1-(4-((4-((R)-1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(3S)-1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(3S)-1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(S)-1-(4-((4-((S)-1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(S)-1-(4-((4-((R)-1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(3R)-1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил ;

6-(2-(4-((4-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидрокси-4(3H)-пиримидин-он;

6-(2-(4-((4-(((1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидрокси-4(3H)-пиримидин-он;

6-(2-(4-((4-(((S)-1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидрокси-4(3H)-пиримидин-он;

6-((R)-2-(4-((4-(((S)-1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидрокси-4(3H)-пиримидин-он;

6-((S)-2-(4-((4-(((S)-1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидрокси-4(3H)-пиримидин-он;

6-(2-(4-((4-(((R)-1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидрокси-4(3H)-пиримидин-он;

6-((R)-2-(4-((4-(((R)-1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидрокси-4(3H)-пиримидин-он;

6-((S)-2-(4-((4-(((R)-1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидрокси-4(3H)-пиримидин-он;

6-(2-(4-((4-((5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(2-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)этил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(2-гидроксиацетил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(гидроксиметил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((оксетан-3-иламино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

этил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-((оксетан-3-иламино)метил)фенил)этинил)фенил)пропаноат;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-имино-1-оксидотетрагидро-1H-116-тиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((2-метоксиэтил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((циклопропилметил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-оксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((метиламино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(аминометил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-((4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-амино-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((цис-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-((цис-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-((цис-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((транс-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-((транс-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-((транс-3-фторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

1-(4-((4-(1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

1-(4-((4-((R)-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

1-(4-((4-((S)-1-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

1-(4-((4-(1-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

1-(4-((4-((R)-1-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

1-(4-((4-((S)-1-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(3R)-3-((3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

(R)-3-(((S)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

(R)-3-(((R)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)бутаннитрил;

6-(3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-карбонитрил;

(R)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-карбонитрил;

(S)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-карбонитрил;

6-(3-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(циклопропиламино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-(циклопропиламино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-(циклопропиламино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(4S)-3-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-4-метилоксазолидин-2-он;

(S)-3-((S)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-4-метилоксазолидин-2-он;

(S)-3-((R)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-4-метилоксазолидин-2-он;

(3S)-1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

6-(2-(4-((4-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2-хлорпропил)амино)-2-(4-((4-(((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-(оксетан-3-ил)азетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-((6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-((2-(метилсульфонил)этил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

3-((3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)амино)пропаннитрил;

6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)бутил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

3-((2-(4-((4-((3-(цианометил)азетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропил)амино)пропаннитрил;

6-(3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-((4-((R)-3-метокси-пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-((4-((R)-3-метокси-пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-((4-((R)-3-метокси-пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(2-морфолиноэтил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-((3-фторпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-((1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-2-((1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-2-((1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-2-метилпропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((S)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(4-((4-(((S)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(4-((4-(((S)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-имино-1-оксидогексагидро-116-тиопиран-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1S,3R)-1-имино-1-оксидотетрагидро-1H-116-тиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1R,3S)-1-имино-1-оксидотетрагидро-1H-116-тиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((R)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

2-гидрокси-N-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)-N-((R)-пирролидин-3-ил)ацетамид;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

2-((3R)-3-((4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)амино)пирролидин-1-ил)уксусная кислота;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

2-гидрокси-N-(((2S)-1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-2-ил)метил)ацетамид;

6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-((2-метоксиэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-((2-метоксиэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-((2-метоксиэтил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-((3-хлорпропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-амино-2-(4-((4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-амино-2-(4-((4-((4-метоксиперидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(азетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-2-(4-((4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-2-(4-((4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((1H-пиразол-5-ил)метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((1H-пиразол-5-ил)метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((1H-пиразол-5-ил)метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((R)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((R)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((R)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-3-(((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-3-(((S)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-метокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

N-(2,2-дифторэтил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)пропанамид;

метил-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-3-оксо-1H-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3H)-ил)пропаноат;

2-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-1,2-дигидро-3H-пирроло[1,2-с]имидазол-3-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((6-(морфолинометил)пиридин-3-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(5-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)пиридин-2-ил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((E)-4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)стирил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-амино-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)этил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он;

2-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-6-(4-(2-морфолиноэтил)фенил)-1,2-дигидро-3Н-пирроло[1,2-с]имидазол-3-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((транс-4-(морфолинометил)циклогексил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-гидрокси-2-(4-((транс-4-(морфолинометил)циклогексил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-(имидазо[1,5-а]пиридин-7-илэтинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-((2-фторэтил)амино)-2-(4-((1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

5-гидрокси-6-((5-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)метил)пиримидин-4(3Н)-он;

3-((5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)метил)-6-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)изоиндолин-1-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он;

3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(6-(4-(2-морфолиноэтил)фенил)-3-оксо-1Н-пирроло[1,2-с]имидазол-2(3Н)-ил)пропановая кислота;

6-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-3-гидроксипропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(2-амино-2-(4'-(2-морфолиноэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

(R)-6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

(S)-6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3Н)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3Н)-он ;

(R)-6-(3-(циклопропиламино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-2-метилпропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-(циклопропиламино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-2-метилпропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(4-((4-(((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(4-((4-(((R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-1-(4-((4-((R)-1-(3-цианоазетидин-1-ил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(S)-1-(4-((4-((S)-1-(3-цианоазетидин-1-ил)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((3-фторпропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((3-фторпропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-((3-фторпропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-2-(2-фтор-4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-2-(2-фтор-4-((4-((тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

2-гидрокси-N-(1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

(R)-2-гидрокси-N-(1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

(S)-2-гидрокси-N-(1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)ацетамид;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((4-((2-гидроксиэтил)((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((4-((2-гидроксиэтил)((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-(((S)-2-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-(((S)-2-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-(((R)-2-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-(((R)-2-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2-фтор-3-гидроксипропил)амино)-2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-((1-метилциклопропил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(2-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-((1-метилциклопропил)амино)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

N-((3R)-1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;

2-гидрокси-N-((3R)-1-(4-((4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-ил)ацетамид;

6-(2-(4-((4-((2-(аминометил)морфолино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидрокси)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((пиперидин-4-иламино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-((метил((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(((R)-1-глицилпирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидрокси)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((1-глицилпиперидин-4-ил)этинил)фенил)-3-гидрокси)пропил)-5-гидрокси-пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(2-(метиламино)-2-(4-((4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)этил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(S)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

(R)-5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((4-(((S)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-гидрокси-2-(4-((4-(((2-гидроксиэтил)((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-гидрокси-2-(4-((4-(((2-гидроксиэтил)((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-гидрокси-2-(4-((4-(((2-гидроксиэтил)((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2S)-2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((2R)-2-(4-((4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)этил)пиримидин-4,5-диол;

N-(1-(4-((3-фтор-4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-гидроксиацетамид;

(R)-N-(1-(4-((3-фтор-4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-гидроксиацетамид;

(S)-N-(1-(4-((3-фтор-4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-гидроксиацетамид;

6-(2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(4-((4-((1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)фенил)этинил)-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(3R)-1-(4-((3-фтор-4-(1-гидрокси-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)фенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

6-(2-(4-((2-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(4-((2-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(4-((2-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(4-((3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(4-((3-фтор-4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(3-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(3-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(3-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-фторазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-фторазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-фторазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

(S)-1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

(R)-1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)азетидин-3-карбонитрил;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-1-фторпропан-2-ил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-1-(4-((4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(R)-1-(4-((4-((S)-1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

(R)-1-(4-((4-((R)-1-((2,2-дифторэтил)амино)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)пропан-2-ил)-3-фторфенил)этинил)бензил)пирролидин-3-карбонитрил;

6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-2-гидроксипропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((S)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-2-гидроксипропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-((R)-2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(((R)-2-гидроксипропил)амино)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-метокси-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-метокси-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-метокси-2-(4-((4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропилдигидрофосфат;

(S)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропилдигидрофосфат;

(R)-3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропилдигидрофосфат;

5-гидрокси-6-(3-метокси-2-(4-((4-(((S)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-метокси-2-(4-((4-(((S)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-метокси-2-(4-((4-(((S)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-(3-метокси-2-(4-((4-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((S)-3-метокси-2-(4-((4-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

5-гидрокси-6-((R)-3-метокси-2-(4-((4-(((R)-пирролидин-3-ил)амино)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;

N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

(R)-N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

(S)-N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

(R)-N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

(S)-N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(4-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(((S)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

N-((R)-2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(((S)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

N-((S)-2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-(((S)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

6-(2-(4-((4-(((R)-3-аминопирролидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(2-(4-((4-(3-аминооксетан-3-ил)фенил)этинил)фенил)-3-гидроксипропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(2-морфолиноэтил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

N-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)этил)метансульфонамид;

(R)-N-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)этил)метансульфонамид;

(S)-N-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)этил)метансульфонамид;

N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

(R)-N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

(S)-N-(2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1-(4-((4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)этил)метансульфонамид;

6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-метоксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(R)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-метоксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

(S)-6-(2-(2-фтор-4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)-3-(3-метоксиазетидин-1-ил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;

6-(3-((1-фтор-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (R)-6-(3-((1-фтор-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (S)-6-(3-((1-фтор-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 6-(3-(циклопропил(метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (S)-6-(3-(циклопропил(метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 (R)-6-(3-(циклопропил(метил)амино)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-он;
 1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-илацетат;
 (S)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-илацетат;
 (R)-1-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)азетидин-3-илацетат;
 N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)ацетамид;
 (S)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)ацетамид;
 (R)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)ацетамид;
 N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)метансульфонамид;
 (S)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)метансульфонамид;
 (R)-N-(3-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)метансульфонамид;
 5-гидрокси-6-(3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он;
 (S)-5-гидрокси-6-(3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он; и

(R)-5-гидрокси-6-(3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-((4-(морфолинометил)фенил)этинил)фенил)пропил)пиримидин-4(3H)-он.

Получение соединений

[00139] Соединения, применяемые в химических реакциях, описанных в данном документе, получают в соответствии с методиками органического синтеза, известными квалифицированным специалистам в данной области техники, начиная с коммерчески доступных химических продуктов и/или с соединений, описанных в химической литературе. «Коммерчески доступные химические продукты» получают из стандартных коммерческих источников, включающих Acros Organics (Питтсбург, Пенсильвания, США), Aldrich Chemical (Милуоки, Висконсин, США, в том числе Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Милтон Парк, Великобритания), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chemservice Inc. (Уэст-Честер, Пенсильвания, США), Crescent Chemical Co. (Хаапподж, Нью-Йорк, США), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Рочестер, Нью-Йорк, США), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, Пенсильвания, США), Fisons Chemicals (Лестершир, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, Юта, США), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, Калифорния, США), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, Нью-Гемпшир, США), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, Юта, США), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотерберри, Коннектикут, США), Polyorganix (Хьюстон, Техас, США), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, Иллинойс, США), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Spectrum Quality Product, Inc. (Нью-Брансуик, Нью-Джерси, США), TCI America (Портленд, Орегон, США), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, Мэриленд, США) и Wako Chemicals USA, Inc. (Ричмонд, Виргиния, США).

[00140] Подходящая справочная литература и учебники, в которых подробно описан синтез реактивов, пригодных в получении соединений, описанных в данном документе, или представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., WileyInterscience, New York, 1992. Дополнительная подходящая справочная литература и учебники, в которых подробно описывается синтез реактивов, пригодных в получении соединений, описанных в данном документе, или представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting

Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, более чем в 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

[00141] В качестве альтернативы, специфические и аналогичные реактивы можно идентифицировать с помощью индексов известных химических продуктов и реакций, присваиваемых Химической реферативной службой (Chemical Abstract Service) Американского химического общества (American Chemical Society), которые доступны в большинстве общественных и университетских библиотек, а также с помощью доступных в режиме реального времени баз данных (обратитесь в American Chemical Society, Washington, D.C. для получения дополнительной информации). Химические продукты, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получают с помощью лабораторий, осуществляющих специализированный химический синтез, причем многие из лабораторий-поставщиков стандартных химических продуктов (*например*, поставщиков, представленных выше) предоставляют услуги по специализированному синтезу. Ссылка на получение и выбор фармацевтических солей гетероциклического соединения-ингибитора LpxC, описанного в данном документе, приведена в P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Фармацевтические композиции

[00142] В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, которое описано в данном документе, вводят в виде чистого химического продукта. В соответствии с другими вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, описанное в данном документе, объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в данном документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым)

вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00143] В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, которое описано в данном документе, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или N-оксид вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(носители) (или вспомогательное(вспомогательные) вещество(вещества)) является(являются) приемлемым(приемлемыми) или подходящим(подходящими), если носитель является совместимым с другими ингредиентами композиции и не оказывает вредное воздействие на реципиента композиции (*m.e.* субъекта или пациента).

[00144] Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00145] В соответствии с определенными вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, раскрытое в данном документе является практически чистым в том отношении, что оно содержит менее чем приблизительно 5%, или менее чем приблизительно 1%, или менее чем приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одной или более из стадий способа синтеза.

[00146] Подходящие пероральные лекарственные формы включают в себя, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы из твердого или мягкого желатина, метилцеллюлозы или другого подходящего материала, который легко растворяется в пищеварительном тракте. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления применяют подходящие нетоксичные твердые носители, которые включают в себя, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния с классом чистоты для применения в фармацевтике и т.п. (*См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00147] Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, которое описано в данном документе, отличается в зависимости от состояния пациента, то есть от стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[00148] Фармацевтические композиции вводят таким образом, который соответствует заболеванию, подлежащему лечению (или предупреждению). Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будет определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, соответствующая доза и схема лечения обеспечивает композицию(композиции) в количестве, достаточном для обеспечения благоприятного терапевтического и/или профилактического воздействия (*например, улучшенного клинического результата*) или уменьшения тяжести симптомов. Оптимальные дозы обычно определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы тела, массы или объема крови у пациента.

[00149] Пероральные дозы, как правило, находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг от одного до четырех раз в сутки или чаще.

LpxC, липид А и грамотрицательные бактерии

[00150] Металлопротеины оказывают влияние на широкий спектр биологических систем, биологических процессов и заболеваний. Например, УДФ-{3-О-[(R)-3-гидроксимиристоил]}-N-ацетилглюкозамин-деацетилаза (LpxC) представляет собой необходимый фермент, вовлеченный в первую стадию биосинтеза липида А для грамотрицательных бактерий. Липид А является необходимым компонентом внешней мембраны грамотрицательной бактерии. LpxC представляет собой цинк(II)-зависимый металлофермент, в котором два гистидина и остаток аспарагиновой кислоты связываются с ионом цинка(II). Структуры LpxC демонстрируют ион цинка(II), связанный с двумя молекулами воды, обе из которых были вовлечены в механизм действия фермента. LpxC является высококонсервативной у штаммов грамотрицательных бактерий, что делает LpxC привлекательной мишенью для лечения инфекций грамотрицательными бактериями.

[00151] В последние годы отмечено увеличение количества резистентных и мультирезистентных штаммов бактерий. Следовательно, существует потребность в новых антибиотиках, в особенности, с новыми механизмами действия. Сохраняется потребность в модуляторах металлопротеинов LpxC, пригодных в терапевтических, диагностических областях и в исследованиях.

[00152] Один вариант осуществления относится к способу ингибирования фермента УДФ-{3-О-[(R)-3-гидроксимиристоил]}-N-ацетилглюкозамин-деацетилазы, предусматривающему обеспечение контакта фермента с соединением, раскрытым в данном документе.

[00153] Одним вариантом осуществления, представленный в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе,

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Еще одним вариантом осуществления, представленным в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Еще одним вариантом осуществления, представленным в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Еще одним вариантом осуществления, представленным в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой (III) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Еще одним вариантом осуществления, представленным в данном документе, является фармацевтическая композиция, содержащая соединение с формулой (IV) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Способы лечения

[00154] В данном документе раскрыты способы лечения заболевания, при котором показано ингибирование роста бактерий. Такое заболевание включает в себя инфекцию грамотрицательными бактериями. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения инфекции грамотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом, предусматривает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожных инфекций и инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой инфекцию мочевыводящих путей (UTI), госпитальную/ИВЛ-ассоциированную пневмонию (HAP/VAP) или интраабдоминальную инфекцию (IAI). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из хронических инфекций мочевыводящих путей, осложненных инфекций мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций

мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения хронических инфекций мочевыводящих путей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей. В соответствии с другими вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения осложненной интраабдоминальной инфекции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения хронической интраабдоминальной инфекции. В соответствии с другими вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют для лечения госпитальной пневмонии (HAP) или ИВЛ-ассоциированной пневмонии (VAP). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение предназначено для лечения существующей инфекции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления введение обеспечивают в качестве профилактики.

[00155] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклическое соединение-ингибитор LpxC, которое описано в данном документе, применяют для лечения состояний, вызванных выработкой эндотоксина бактериями и, в частности, грамотрицательными бактериями и бактериями, которые используют LpxC в биосинтезе липополисахарида (LPS) или эндотоксина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения состояния, вызванного воздействием эндотоксина или LPS, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с еще одним вариантом осуществления гетероциклические соединения-ингибиторы LpxC, которые описаны в данном документе, являются пригодными в лечении состояний, которые вызваны или обострены выработкой бактериями липида А и LPS или эндотоксина, таких как сепсис, септический шок, системное воспаление, локализованное воспаление, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и острые приступы хронического бронхита (АЕСВ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения состояния, вызванного воздействием эндотоксина или LPS, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества,

причем состояние, вызванное воздействием эндотоксина или LPS, является выбранным из сепсиса, септического шока, системного воспаления, локализованного воспаления, хронического обструктивного заболевания легких (COPD) и острых приступов хронического бронхита (АЕСВ).

[00156] В соответствии с другими вариантами осуществления соединения согласно настоящему раскрытию можно применять для лечения тяжелой или хронической инфекции дыхательных путей или осложненных инфекций мочевыводящих путей, в том числе тяжелых легочных и внутрибольничных инфекций, таких как вызванные *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Kuyvera ascorbata*, *Kuyvera cryocrescense*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella sonnei*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Providencia shuarlii* и *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, виды из рода *Kluyvera*, виды из рода *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, виды из рода *Enterobacter*, виды из рода *Acinetobacter*, виды из рода *Klebsiella*, виды из рода *Burkholderia* и виды из рода *Proteus*, и инфекций, вызванных другими видами бактерий, такими как виды из рода *Neisseria*, виды из рода *Shigella*, виды из рода *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Vibrionaceae* и виды из рода *Bordetella*, а также инфекций, вызванных видами из рода *Brucella*, *Francisella tularensis* и/или *Yersinia pestis*.

[00157] В соответствии с одним вариантом осуществления в данном документе представлен способ лечения инфекции грамотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00158] Один вариант осуществления относится к способу, в котором инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей.

[00159] Один вариант осуществления относится к способу, в котором инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек.

[00160] Один вариант осуществления относится к способу, в котором инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой хронические инфекции

мочевыводящих путей. Один вариант осуществления относится к способу, в котором инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой осложненные инфекции мочевыводящих путей. Один вариант осуществления относится к способу, в котором введение предназначено для лечения существующей инфекции. Один вариант осуществления относится к способу, в котором введение обеспечивают в качестве профилактики.

[00161] Один вариант осуществления относится к способу лечения инфекции грамотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающему введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с еще одним вариантом осуществления инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек. В соответствии с одним вариантом осуществления инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой хронические инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с еще одним вариантом осуществления инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой осложненные инфекции мочевыводящих путей. В соответствии с одним вариантом осуществления введение предназначено для лечения существующей инфекции. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления введение обеспечено в качестве профилактики.

[00162] В соответствии с другими вариантами осуществления соединения согласно настоящему раскрытию не являются активными против грамположительных бактерий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения согласно настоящему раскрытию не являются активными против *Staphylococcus aureus*.

[00163] Другие варианты осуществления и применения будут очевидными специалисту в данной области техники в свете настоящих раскрытий. Следующие примеры представлены только в качестве иллюстраций различных вариантов, и они не будут истолкованы как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ**I. Химический синтез**

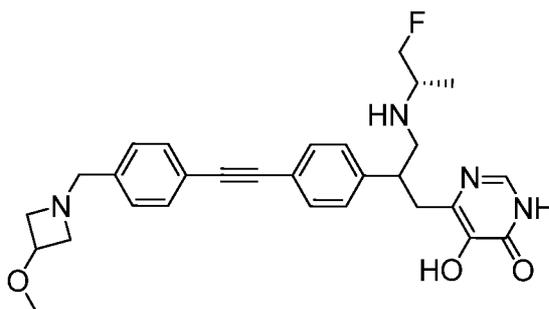
[00164] Если не указано иное, применяли реактивы и растворители, которые получали от коммерческих поставщиков. Безводные растворители и высушенную в сухожаровом шкафу лабораторную посуду применяли в случае синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выходы не оптимизировали. Значения времени реакции являются приблизительными и не оптимизировались. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) осуществляли на силикагеле, если не указано иное. Спектры представлены в виде ppm (частей на миллион) (δ) и констант взаимодействия, J представлена в герцах. Для протонных спектров пики растворителей применяли в качестве эталонного пика.

[00165] Следующие аббревиатуры и термины имеют указанные значения в данном документе:

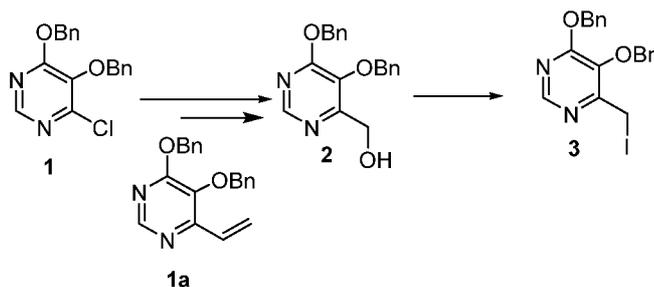
AcOH	=	уксусная кислота
B ₂ pin ₂	=	бис(пинаколато)дибор
Boc	=	трет-бутоксикарбонил
DCC	=	дициклогексилкарбодиимид
DIEA	=	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	=	4-диметиламинопиридин
EDC	=	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
экв.	=	эквивалент(эквиваленты)
Et	=	этил
EtOAc или EA	=	этилацетат
EtOH	=	этанол
г	=	грамм
ч. или час	=	час
HBTU	=	O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HOBT	=	гидроксibenзотриазол
HPLC	=	жидкостная хроматография высокого давления
кг	=	килограмм
л	=	литр
LC/MS	=	LCMS = жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

LRMS	=	масс-спектрометрия с низким разрешением
m/z	=	отношение массы к заряду
Me	=	метил
MeOH	=	метанол
мг	=	миллиграмм
мин.	=	минута
мл	=	миллилитр
ммоль	=	миллимоль
NaOAc	=	ацетат натрия
PE	=	петролейный эфир
Ph	=	фенил
Prep	=	препаративный
quant.	=	количественный
RP-HPLC	=	обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления
rt или RT	=	комнатная температура
THF	=	тетрагидрофуран
UV	=	ультрафиолет

Пример 1. Синтез 6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-(((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-она (соединение 68)



Стадия 1: Синтез 4,5-бис(бензилокси)-6-(йодметил)пиримидин



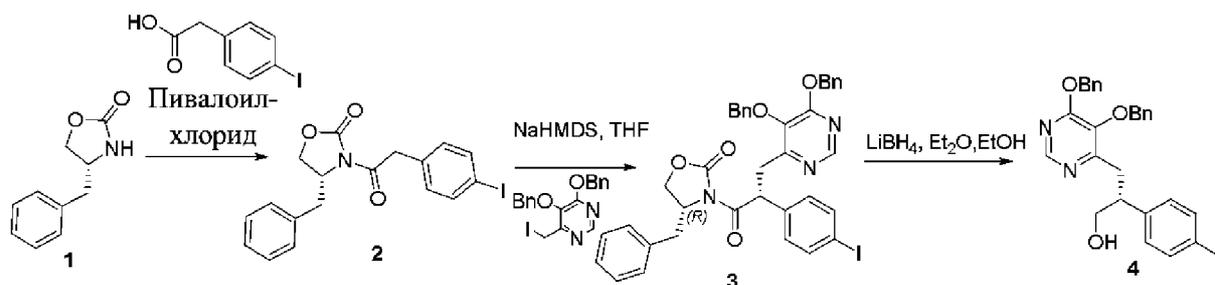
[00166] К раствору **1** (35 г, 0,107 ммоль) в DMF (350 мл) добавляли трибутилвинилолово (37,4 г, 0,0117 моля) и продували азотом в течение 10 мин. К этой реакционной смеси добавляли PdCl₂(PPh₃)₄ (7,5 г, 0,010 моля) и нагревали до 100°C в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, разводили водой и экстрагировали EtOAc (2*750 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением чистого **1a** в виде бесцветной жидкости. Выход: 23 г, 76%

[00167] Раствор **1a** (23 г, 0,072 моля) в смеси DCM: MeOH (500 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали озоном в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь барботировали с использованием кислорода в течение 10 мин. Добавляли диметилсульфид (12 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Реакционную смесь подогревали до -30°C и осторожно по порциям добавляли боргидрид натрия (5,34 г, 0,144 моля) и перемешивали в течение 10 мин. Растворитель удаляли и реакционную смесь растворяли в дихлорметане и промывали водой (100 мл) и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением **2** в виде грязно белого твердого вещества. Выход: 16 г, 69,5%. LC_MS = расчетное значение для C₁₉H₁₈N₂O₃ составляет 322,36, наблюдаемое = 323,2

К охлажденному до 0°C раствору **2** (4 г, 0,0124 моля) в DCM (40 мл) добавляли триэтиламин (2,5 г, 0,0248 моля) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (2,1 г, 0,0186 моля). После завершения реакции реакционную смесь промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **4,96 г** неочищенного продукта.

[00168] Неочищенный продукт (4,96 г, 0,0124 моля) растворяли в ацетоне (50 мл) и охлаждали до 0°C, и к этой смеси добавляли NaI (3,7 г, 0,0248 моля) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь растворяли в воде с экстрагированием с использованием DCM. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **3** в виде бледно желтого твердого вещества. Выход: 4,0 г, 74,7%. LCMS= расчетное значение для C₁₉H₁₇N₂O₂ составляет 432,26, наблюдаемое = 433,1.

Стадия 2: Синтез (R)-3-(5,6-бис(бензилокси)пиримидин-4-ил)-2-(4-йодфенил)пропан-1-ола

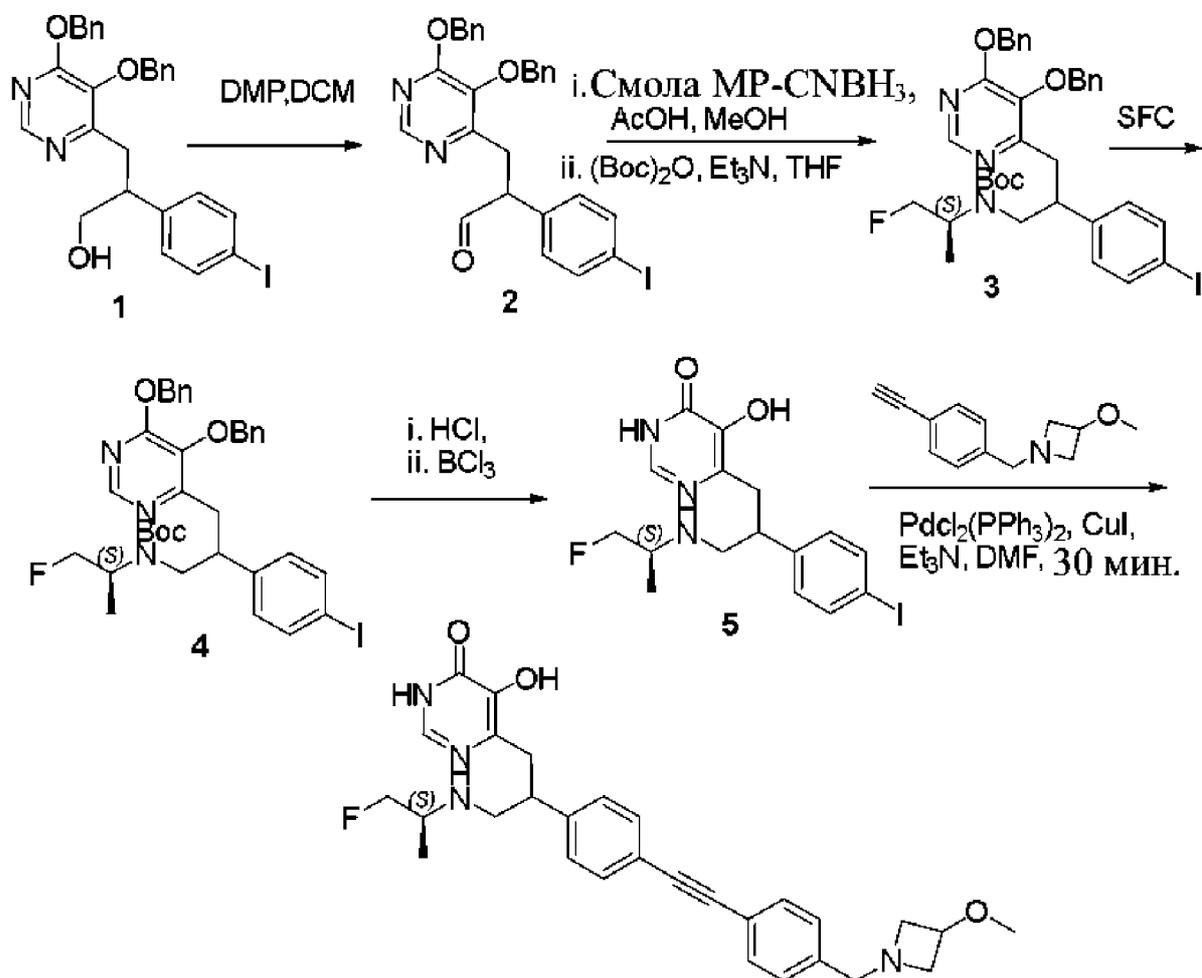


[00169] К раствору **1** (1,7 г, 9,5 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 4-йодфенил-уксусную кислоту (5 г, 19,1 ммоль) и Et₃N (5,34 мл, 38,3 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80°C. К этой горячей реакционной смеси добавляли раствор пивалоилхлорида (2,31 г, 19,1 ммоль) в толуоле (5 мл) и нагревали до 110°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь разводили EtOAc и промывали 10% NaHCO₃, водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш, 15-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением **2**. Выход: 2,1 г, 77%. LC_MS = расчетное значение для C₁₈H₁₆INO₃ составляет 421,23, наблюдаемое = масса не ионизировалась.

[00170] Раствор **2** (2,0 г, 4,74 ммоль) в THF (20 мл) охлаждали до -78°C. К этой охлажденной реакционной смеси медленно добавляли NaHMDS (1 М в THF, 4,74 мл, 4,74 ммоль) с последующим добавлением 4,5-бис(бензилокси)-6-(йодметил)пиримидина (2,05 г, 4,74 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl. Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш, 15-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением **3**. Выход: 1,8 г, 52,3%. LC_MS = расчетное значение для C₃₇H₃₂IN₃O₅ составляет 725,58, наблюдаемое = 726,1.

[00171] Раствор **3** (1,8 г, 2,48 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) и EtOH (20 мл) охлаждали до 0°C, добавляли LiBH₄ (2 М в THF, 12,4 мл, 12,4 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и разводили водой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (150 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш, 15-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением **4** в виде грязно белого твердого вещества. Выход: 0,9 г, 66,6%. LC_MS = расчетное значение для C₂₇H₂₅IN₂O₃ составляет 552,41, наблюдаемое = 553,1.

Стадия 3: Синтез 6-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)амино)-2-(4-(((4-(3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)этинил)фенил)пропил)-5-гидроксипиримидин-4(3H)-она



[00172] К раствору **1** (120 г, 0,21 моля) в DCM (2,5 л) порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (92 г, 0,434 моля) при 0°C в течение 20 мин. и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали на целитовой подушке и подушку промывали DCM. Фильтрат промывали 10% NaHCO₃, водой и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт пропускали через силикагель (230-400 меш, 15-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением **2**. **Выход:** (85 г, чистота 66%). LC_MS = расчетное значение для C₂₇H₂₃IN₂O₃ составляет 550,40, наблюдаемое = 551,0

[00173] К раствору **2** (85 г, 0,154 моля) и (S)-1-фторпропан-2-амингидрохлорида (21 г, 0,185 моля) в MeOH (800 мл) добавляли AcOH (5 мл) и перемешивали реакционную массу в течение 12 часов. Затем добавляли смолу MP-CNBH₃ (загрузка 2,45 ммоль/г, 64,1 г, 0,154 моля) и перемешивали реакционную массу в течение 1 часа. После завершения

реакции смолу фильтровали и промывали 10% MeOH в DCM (200 мл) и фильтрат концентрировали. Полученную неочищенную массу растворяли в DCM и промывали 10% NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

[00174] К раствору вышеуказанного неочищенного продукта (65 г, 0,00116 моля) в THF (700 мл) в атмосфере N₂ добавляли Et₃N (21,4 г, 0,212 моля) и ди-трет-бутил-бикарбонат (46,3 г, 0,212 моля) и перемешивали при 25°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакцию смесь разводили в воде и экстрагировали с использованием EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш, 15-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением рацемической смеси **3**, которую разделяли с помощью очистки посредством хиральной SFC (жидкостная хроматография со сверхкритической подвижной фазой) с получением **4a** и **4b**.

Выход: (42 г, 58%). **4a**: ИЗОМЕР-I: 17 г. **4b**: ИЗОМЕР-II: 17 г. LC_MS = расчетное значение для C₃₀H₃₁FIN₃O₂ составляет 711,62, наблюдаемое = 712,2

[00175] К раствору **4b** (17 г, 0,023 моля) в DCM (200 мл) добавляли 4 н HCl в 1,4-диоксане (200 мл) и перемешивали реакцию смесь при 25°C в течение 14 часов. Затем реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде и нейтрализовали с использованием 10% NaHCO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc (500 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

[00176] Полученное соединение поглощали в DCM (100 мл), к этой смеси добавляли BCl₃ (1 М в DCM, 100 мл) и перемешивали реакцию смесь при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакцию смесь осторожно гасили MeOH (100 мл) и перемешивали. Спустя 10 мин. реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт перетирали в порошок с DCM, и фильтровали твердое вещество, и сушили с получением чистого **5** в виде белого твердого вещества. **Выход:** (10,5 г, 94%). LC_MS = расчетное значение для C₁₆H₁₉FIN₃O₂ составляет 431,25, наблюдаемое = 432,1.

[00177] К раствору **5** (10,5 г, 0,024 моля), 1-(4-этинилбензил)-3-метоксиазетидин (9,79 г, 0,048 моля) в DMF (60 мл) добавляли Et₃N (33,9 мл, 0,243 моля) и реакцию смесь подвергали дегазации в атмосфере азота в течение 10 мин. Затем добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,34 г, 0,00048 моля), CuI (0,27 г, 0,0014 моля) и реакцию смесь перемешивали при

25°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали на целитовой подушке и подушку промывали избытком EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью очистки посредством препаративной HPLC [YMC-ACTUS- TRIART C18 (250×30) мм, 5 мкм; при использовании ACN/ вода(A) и 0,1% HCOOH (B) со скоростью потока = 20 мл/мин., λ = 210 нм; с использованием ступенчатого градиента от 8% к 20% (B) за 0-15 мин. и 100% через 16 мин.; t_R =14,7 мин.) фракции лиофилизировали с получением чистого титульного соединения в виде грязно белого твердого вещества. **Выход:** (4,8 г, 39,3%). LC MS = расчетное значение для C₂₉H₃₃FN₄O₃ составляет 504,61, наблюдаемое = 505,3.

[00178] Соединения, описанные в данном документе, получали с помощью органического синтеза, аналогичного представленным в примере 1, а также с помощью других методик, известных квалифицированным специалистам в данной области техники, начиная с коммерчески доступных химических продуктов и/или с соединений, описанных в химической литературе. Данные LC-MS для каждого соединения представлены в таблице 1.

II. Оценка биологических свойств

Пример 1. *In vitro* анализы для скрининга соединений и модуляторов металлопротеинов

Исследование чувствительности бактерий

[00179] Минимальные ингибирующие концентрации (MIC) определяли с помощью способа микроразведения бульона в соответствии с руководствами Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) (CLSI). Кратко, суспензии организмов доводили до 0,5 стандартной единицы МакФарланда с получением на выходе конечного инокулята в количестве от 3×10^5 до 7×10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. Разведения лекарственного средства и инокулятов выполняли в стерильном бульоне Мюллера-Хинтона со сбалансированным катионным составом (Beckton Dickinson). Объем инокулята 100 мкл добавляли в лунки, содержащие 100 мкл бульона, с 2-кратными серийными разведениями лекарственного средства. Все инокулированные планшеты для микроразведения инкубировали в атмосферном воздухе при температуре 35°C в течение 18-24 часов. После инкубирования наиболее низкую концентрацию лекарственного средства, которая предотвращала видимый рост (ОП при 600 нм <0,05), записывали как MIC. Проведение анализа отслеживали с применением лабораторных штаммов для контроля качества и левофлоксацина, соединения с определенным спектром MIC, в соответствии с руководствами CLSI.

[00180] Иллюстративные данные *in vitro* анализа в отношении выбранных бактерий для соединений согласно вариантам осуществления настоящего раскрытия представлены в таблице 2.

Таблица 2

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
1	В	В
2	А	А
3	А	А
4	А	А
5	В	В
6	В	Д
7	В	В
8	А	В
9	В	С
10	А	В
11	А	В
12	В	В
14	А	А
15	А	А
16	А	В
17	А	А
18	В	Д
19	А	В
20	А	В
21	В	В
22	А	В
23	А	В
24	А	В
25	В	В
26	В	Д
27	В	В
28	В	Д
29	А	В

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
30	В	С
31	А	В
32	А	В
33	А	А
34	А	В
35	А	А
36	А	В
37	А	В
38	А	В
39	А	В
40	В	С
41	В	В
42	А	В
43	А	В
44	А	В
45	В	С
46	А	В
47	В	В
48	А	В
49	А	В
50	В	В
51	В	С
52	В	С
53	В	С
54	В	В
55	В	Д
56	В	С
57	В	С

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
58	В	Д
59	В	С
60	В	С
61	В	Д
62	В	Д
63	В	Д
64	В	С
65	А	В
66	А	В
67	А	В
68	А	А
69	А	С
70	А	А
71	А	А
72	А	В
73	А	А
74	А	А
75	А	А
76	А	В
77	В	С
78	В	В
79	А	В
80	А	А
81	А	А
82	А	А
83	А	А
84	А	В
85	А	В
86	А	В
87	В	С
89	А	В
90	А	В

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
91	А	А
92	А	А
93	А	А
94	А	В
95	А	В
96	А	А
97	А	В
98	А	В
99	А	А
100	А	А
101	А	В
102	А	А
103	А	В
104	А	А
105	А	А
106	В	С
107	А	А
108	А	В
109	А	В
110	А	В
111	А	В
112	А	В
113	В	С
114	В	В
115	А	А
116	В	В
117	А	А
118	А	В
119	А	В
120	В	Д
121	В	С
122	А	В

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
123	A	B
124	B	B
125	B	D
126	B	C
127	B	B
128	B	C
129	B	C
130	B	C
131	B	B
132	A	B
133	A	A
134	C	D
135	B	C
136	D	D
137	B	C
138	B	B
139	A	A
140	A	B
141	A	B
142	A	A
143	A	B
144	B	C
145	B	C
146	B	C
147	B	B
148	B	C
149	B	C
150	B	C
151	B	C
152	A	B
153	A	B
154	C	D

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
155	B	D
156	D	D
157	B	B
158	B	B
159	A	B
160	A	B
162	B	C
163	A	B
164	B	C
165	B	B
166	A	B
167	A	B
168	B	D
169	A	B
170	B	D
171	A	B
172	A	A
173	A	B
174	A	B
175	B	C
176	A	B
177	A	C
178	B	B
179	B	B
180	C	C
181	B	A
182	B	C
183	A	B
184	B	C
185	B	C
186	A	B
187	A	B

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
188	A	B
189	A	B
190	A	A
191	A	B
192	B	C
193	B	C
194	B	C
195	B	C
196	B	D
197	C	D
198	C	D
199	B	C
200	B	D
201	B	D
202	B	D
203	B	D
204	C	D
205	B	D
206	B	C
207	B	C
208	B	D
209	B	D
210	B	C
211	C	D
212	D	D
214	C	D
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	B
219	A	B
220	A	A

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
221	A	B
222	A	A
223	A	A
224	B	C
225	A	B
226	A	B
227	B	D
228	A	A
229	B	D
230	A	B
231	A	B
232	A	B
233	B	C
234	A	B
235	A	B
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	A
240	A	B
241	B	C
242	A	B
243	A	B
244	B	C
245	A	B
246	B	C
247	B	C
248	A	B
249	B	B
250	A	B
251	A	B
252	A	B

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
253	B	D
254	A	B
255	A	B
256	A	C
257	B	B
258	B	C
259	B	D
260	B	C
261	B	D
262	C	D
263	D	D
264	D	D
265	A	C
266	B	C
267	B	C
268	B	C
269	B	B
270	B	B
271	A	B
273	A	B
275	A	B
276	B	B
277	A	B
278	A	A

Соединение №	МИС для <i>E. coli</i>	МИС для <i>K. pneumoniae</i>
279	A	B
280	A	A
281	A	B
282	A	B
283	A	B
285	A	A
287	B	C
288	B	C
289	A	A
292	B	C
293	A	B
294	A	A
295	A	A
296	C	D
297	C	D
298	D	D
299	A	B
300	A	A
301	A	A
302	A	A
303	A	B
304	A	B
305	A	A

Примечание: Данные микробиологической активности представлены в рамках следующих диапазонов:

A: ≥ 1 мкг/мл

C: от $>8,0$ мкг/мл до ≥ 32 мкг/мл

B: от >1 мкг/мл до $\geq 8,0$ мкг/мл

D: >32 мкг/мл

Анализ связывания LpxC

[00181] Значения IC₅₀ в отношении LpxC *E. coli* определяли с применением MS-анализа Rapid Fire, как ранее описано в J. Med. Chem. 2012, 55, 1662-1670.

[00182] **Таблица 3.** Иллюстративные данные *in vitro* анализа в отношении LpxC *E. coli* для соединений согласно вариантам осуществления настоящего раскрытия.

Таблица 3

Соединение №	IC ₅₀ для LpxC <i>E. coli</i>
7	A
14	B
17	A
19	D
20	A
23	B
38	A
43	B
44	B
54	B
56	B
57	B
60	B
61	C
62	D
63	D
64	B
65	A
68	B
71	B
101	B
130	A
135	D
138	B
139	A
141	A
145	D
148	B
149	D
169	A

Соединение №	IC ₅₀ для LpxC <i>E. coli</i>
171	A
172	A
173	B
174	B
177	B
191	A
192	B
193	A
194	B
199	B
200	D
201	B
202	B
203	D
205	D
206	D
208	C
209	B
210	B
211	B
212	D
240	A
241	B
242	B
287	B
288	B
289	A
296	B
297	B
298	D

Соединение №	IC ₅₀ для LpxC <i>E. coli</i>
299	A

Примечание: Данные IC₅₀ представлены в рамках следующих диапазонов

A: ≥ 10 нМ

C: от > 50 нМ до ≥ 100 нМ

B: от > 10 нМ до ≥ 50 нМ

D: от > 100 нМ до 1 мкМ

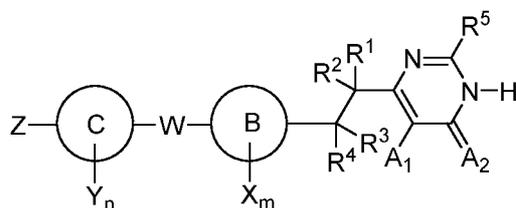
III. Приготовление фармацевтических лекарственных форм

Пример 1. Капсула для перорального приема

[00183] Активный ингредиент представляет собой соединение с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. Капсулу для перорального введения получают посредством смешивания 1-1000 мг активного ингредиента с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесью включают в лекарственную единицу для перорального приема, такую как твердая желатиновая капсула, которая является подходящей для перорального введения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, имеющие структуру с формулой (I):



формула (I),

в которой

n составляет 0-4;

m составляет 0-4;

A₁ представляет собой OH или SH;

A₂ представляет собой O или S;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R¹ и R², взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-CN, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-COR¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-O-SO₂N(R¹¹)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹¹)-PO(необязательно замещенный C₁-C₄алкил)₂, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-

С₄алкилен)-O-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-N(R¹²)-SO₂R¹¹, необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹) или необязательно замещенный (C₀-C₄алкилен)-OP(=O)(OR¹¹)₂;

R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют =C(R¹¹)₂, =NR¹¹, =O или =S;

или R³ и R⁴, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

R⁵ представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкил, гидроксил, алкоксил, циано, amino или нитро;

кольцо В представляет собой арил, карбоцикл, гетероарил или гетероцикл;

W представляет собой связь, -C≡C-, бицикло[1.1.1]пентанилен, -C≡C-C≡C-, -CH=CH- или -CH₂CH₂-;

кольцо С представляет собой арил, карбоцикл, гетероарил или гетероцикл;

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген, фторалкил, циано, нитро, -N(R¹³)₂ или -OR¹³;

или R³ и один X, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный карбоцикл или необязательно замещенный 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S;

Z представляет собой H, галоген, нитро или -L-G;

L представляет собой связь или необязательно замещенный C₁-C₄алкилен;

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, -CN, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-COR¹³, -SO₂R¹³-, -SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂R¹³, -N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-CO₂R¹³, -O-CON(R¹³)₂-, -N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂, -O-SO₂N(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³ или -C(=N-OR¹⁴)(R¹³);

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

или два R^{11} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил;

каждый R^{12} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

каждый R^{13} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил;

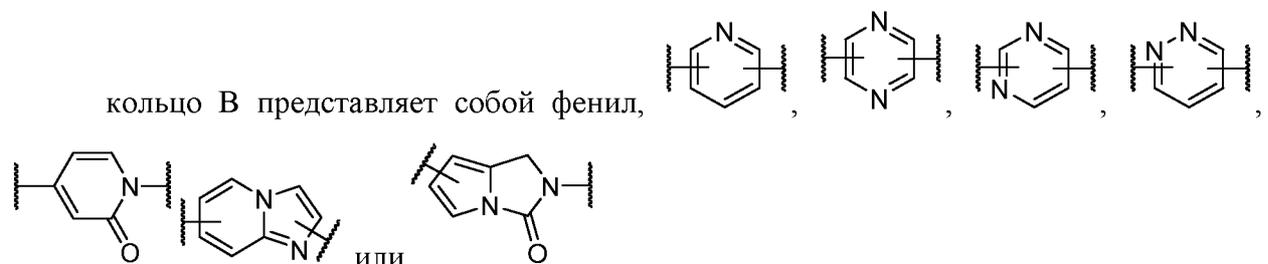
или два R^{13} на одном атоме азота, взятые вместе с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

кольцо В представляет собой моноциклический или бициклический арил, моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, или моноциклический или бициклический 5-12-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:



4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

кольцо В представляет собой фенил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

W представляет собой $-C\equiv C-$.

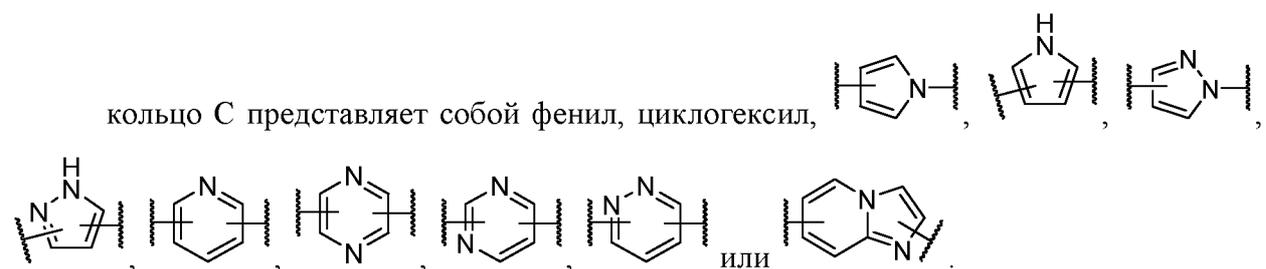
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

кольцо С представляет собой моноциклический или бициклический арил, моноциклический или бициклический 3-12-членный карбоциклил, моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, или моноциклический или бициклический 5-12-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

кольцо С представляет собой фенил, моноциклический 3-6-членный карбоциклил или моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S.

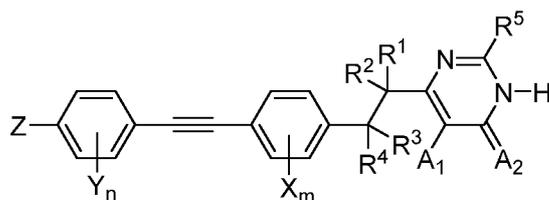
8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:



9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

кольцо С представляет собой фенил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем соединение с формулой (I) имеет структуру с формулой (II):



формула (II).

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый X и Y независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галоген или циано.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый X и Y независимо представляет собой H, F или Cl.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

n составляет 0 или 1.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

n составляет 0.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

m составляет 0 или 1.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

m составляет 0.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

A₁ представляет собой OH.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

A₂ представляет собой O.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

R⁵ представляет собой H.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

R² представляет собой H.

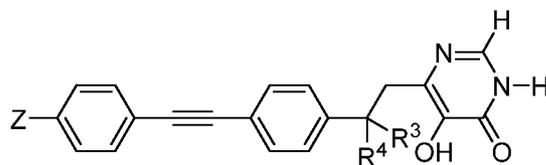
21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

R¹ представляет собой H.

22. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

R^1 и R^2 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил.

23. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем соединение с формулой (I) или формулой (II) имеет структуру с формулой (III):



формула (III).

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный алкил.

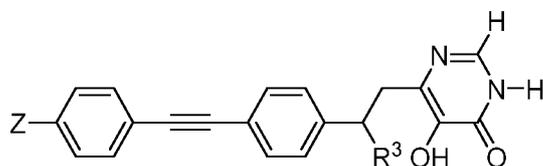
25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

R^4 представляет собой H.

26. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

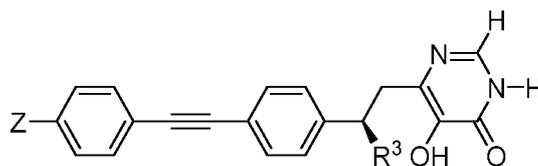
R^3 и R^4 , взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный карбоциклил.

27. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем соединение с формулой (I), формулой (II) или формулой (III) имеет структуру с формулой (IV):



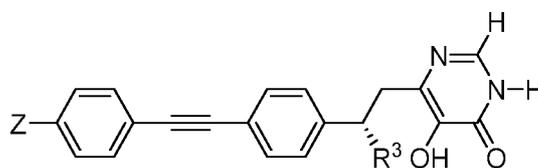
формула (IV).

28. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем соединение с формулой (I), формулой (II) или формулой (III) имеет структуру с формулой (IVa):



формула (IVa).

29. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем соединение с формулой (I), формулой (II) или формулой (III) имеет структуру с формулой (IVb):



формула (IVb).

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CO_2R^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})_2$ или необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2R^{11}$.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

R^3 представляет собой незамещенный алкил, $-CO_2R^{11}$, $-CON(R^{11})_2$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-OR^{11}$, необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})_2$ или необязательно замещенный $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{12})-SO_2R^{11}$.

32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый R^{11} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарилалкил.

33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый R^{11} независимо является незамещенным или замещен галогеном, $-CN$, $-R^b-OR^a$, $-R^b-C(O)R^a$ или $-R^b-S(O)_tR^a$, причем t составляет 1 или 2; каждый R^a независимо

представляет собой водород или алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен.

34. Соединение по п. 32 или п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый R^{11} независимо является незамещенным или замещен $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-SO_2Me$ или $-C(O)Me$.

35. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероцикл.

36. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, оксо-, $-CN$ или $-R^b-OR^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород или алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксильной, метоксильной или трифторметильной группой; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен.

37. Соединение по п. 1-31 или п. 35 или п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

две группы R^{11} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероцикл, который является незамещенным или замещен $-CN$, $-OH$ или $-OMe$.

38. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый R^{12} независимо представляет собой H или незамещенный алкил.

39. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

R^3 представляет собой незамещенный алкил, $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $(C_0-C_4\text{алкилен})-OH$, $(C_0-C_4\text{алкилен})-OMe$, $(C_0-C_4\text{алкилен})-NH_2$, $(C_0-C_4\text{алкилен})-NHR^{11}$, $(C_0-C_4\text{алкилен})-N(R^{11})_2$ или $(C_0-C_4\text{алкилен})-NH-SO_2R^{11}$.

40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

Z представляет собой H или $-L-G$.

41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

Z представляет собой H.

42. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

Z представляет собой -L-G.

43. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

L представляет собой связь.

44. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

L представляет собой необязательно замещенный C₁-C₄алкилен.

45. Соединение по любому из пп. 1-42 или п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

L представляет собой необязательно замещенный C₁-C₂алкилен.

46. Соединение по любому из пп. 1-42, или п. 44, или п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

L представляет собой -CH₂-.

47. Соединение по любому из пп. 1-40 или пп. 42-46 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -CN, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CON(R¹³)₂, -N(R¹⁴)-COR¹³, -SO₂R¹³, -SO₂N(R¹³)₂ или -N(R¹⁴)-SO₂R¹³.

48. Соединение по любому из пп. 1-40 или пп. 42-47 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

G представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -CON(R¹³)₂ или -N(R¹⁴)-COR¹³.

49. Соединение по любому из пп. 1-40 или пп. 42-48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

G представляет собой -N(R¹³)₂.

50. Соединение по любому из пп. 1-40 или пп. 42-49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый R^{13} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклл, необязательно замещенный карбоцикллалкил, необязательно замещенный гетероциклл или необязательно замещенный гетероцикллалкил.

51. Соединение по любому из пп. 1-40 или пп. 42-50 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый R^{13} независимо является незамещенным или замещен $-R^b-OR^a$, $-R^b-C(O)OR^a$ или $-R^b-C(O)R^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом, или карбоциклл, который необязательно замещен галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен.

52. Соединение по любому из пп. 1-40 или пп. 42-51 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый R^{13} независимо является незамещенным или замещен $-OH$, $-OMe$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)$ -циклопропилом.

53. Соединение по любому из пп. 1-40 или пп. 42-49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

две группы R^{13} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклл.

54. Соединение по любому из пп. 1-40, или пп. 42-49, или п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

две группы R^{13} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероциклл, который является незамещенным или замещен алкилом, необязательно замещенным гетероцикллом, $-R^b-OR^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-CN$ или $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$; причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом, или карбоциклл, который необязательно замещен галогеном, гидроксидом, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен.

55. Соединение по любому из пп. 1-40, или пп. 42-49, или п. 53, или п. 54 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

две группы R^{13} , соединенные с азотом, к которому они прикреплены, образуют N-гетероцикл, который является незамещенным или замещен метилом, оксетанилом, морфолинилом, $-OMe$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-C(O)CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CH_2NHC(O)CH_2OH$.

56. Соединение по любому из пп. 1-40 или пп. 42-48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

каждый R^{14} независимо представляет собой H, незамещенный алкил или незамещенный гетероцикл.

57. Соединение по любому из пп. 1-48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

G представляет собой необязательно замещенный гетероцикл.

58. Соединение по любому из пп. 1-48 или п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

G представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл, конденсированный бициклический гетероцикл или спиро-бициклический гетероцикл.

59. Соединение по любому из пп. 1-48, или п. 57, или п. 58 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

G представляет собой необязательно замещенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл.

60. Соединение по любому из пп. 1-59 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

G является незамещенным или замещен алкилом, необязательно замещенным гетероциклом, $-R^b-OR^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-CN$ или $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, причем каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, который необязательно замещен галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом, или карбоцикл, который необязательно замещен галогеном, гидроксильной группой, метокси или трифторметилом; и каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или линейный или разветвленный алкилен.

61. Соединение по любому из пп. 1-59 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

G является незамещенным или замещен метилом, оксетаном, морфолином, $-OMe$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-C(O)CH_2OH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CH_2NHC(O)CH_2OH$.

62. Соединение по любому из пп. 1-61 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, причем:

G представляет собой незамещенный морфолинил.

63. Соединение, представленное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-63 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

65. Способ лечения инфекции грамотрицательными бактериями у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-63 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства или фармацевтической композиции по п. 64.

66. Способ по п. 65, причем инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из пневмонии, сепсиса, муковисцидоза, интраабдоминальной инфекции, кожной инфекции и инфекции мочевыводящих путей.

67. Способ по п. 65, причем инфекция грамотрицательными бактериями является выбранной из хронической инфекции мочевыводящих путей, осложненной инфекции мочевыводящих путей, цистита, пиелонефрита, уретрита, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, инфекций мочевого пузыря, инфекций мочеиспускательного канала и инфекций почек.

68. Способ по любому из пп. 65-67, причем инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой хронические инфекции мочевыводящих путей.

69. Способ по любому из пп. 65-67, причем инфекция грамотрицательными бактериями представляет собой осложненные инфекции мочевыводящих путей.

70. Способ по любому из пп. 65-69, причем введение предназначено для лечения существующей инфекции.

71. Способ по любому из пп. 65-69, причем введение обеспечивают в качестве профилактики.