

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191335** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.12.10

(22) Дата подачи заявки
2019.11.11

(51) Int. Cl. *C07D 221/16* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

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

(31) 62/760,244; 62/760,209; 62/760,248; 62/768,811;
62/769,151; 62/769,165; 62/795,919; 62/796,356;
62/796,361; 62/836,585; 62/836,577; 62/836,575;
62/895,595

(32) 2018.11.13; 2018.11.13; 2018.11.13; 2018.11.16;
2018.11.19; 2018.11.19; 2019.01.23; 2019.01.24;
2019.01.24; 2019.04.19; 2019.04.19; 2019.04.19;
2019.09.04

(33) US

(86) PCT/US2019/060770

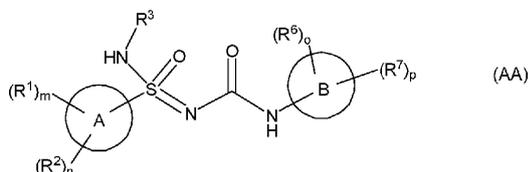
(87) WO 2020/102096 2020.05.22

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Гхош Шомир, Глик Гари, Катц
Джейсон, Рауш Уилльям, Зайдель
Ханс Мартин, Шэнь Дун-мин,
Венкатраман Шанкар (US)**

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

(57) В одном аспекте представлены соединения формулы (AA) или их фармацевтически приемлемые соли



или их фармацевтически приемлемые соли, где переменные, показанные в формуле (A), могут быть такими, как определено в любом месте в данном документе.

A1

202191335

202191335

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567937EA/022

СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ NLRP3 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

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

Кроме того, настоящее изобретение также относится к способам и композициям, предназначенным для лечения резистентности к средствам, подавляющим TNF α , у субъекта, предусматривающим использование антагониста NLRP3. Кроме того, настоящее изобретение также относится к способам, комбинациям и композициям, предназначенным для лечения заболеваний, связанных с TNF α , и резистентности к средствам, подавляющим TNF α , у субъекта, которые предусматривают введение антагониста NLRP3, антагониста NLRP3 и средства, подавляющего TNF α , или композиции, содержащей антагонист NLRP3 и средство, подавляющее TNF α .

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

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

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

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

Некоторых пациентов, у которых имеются воспалительные или аутоиммунные заболевания, лечат с помощью средств, подавляющих TNF α . У подгруппы таких пациентов развивается резистентность к лечению с помощью средств, подавляющих TNF α . Желательна разработка способов снижения резистентности пациентов к средствам, подавляющим TNF α . С учетом этого было бы также желательно обеспечить альтернативные виды терапии для лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний (например, с применением ингибиторов инфламмосомы NLRP3), для предотвращения или минимизации применения средств, подавляющих TNF α .

Воспалительные заболевания кишечника (IBD), охватывающие язвенный колит (UC) и болезнь Крона (CD), представляют собой хронические заболевания, характеризующиеся нарушением барьерной функции, а также неконтролируемым воспалением и иммунными реакциями в слизистой оболочке кишечника. В прогрессирование IBD был вовлечен целый ряд путей воспаления, и противовоспалительная терапия, такая как блокирование фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), показала свою эффективность в клинической практике (*Rutgeerts P et al N Engl J Med 2005; 353:2462-76*). Однако, виды терапии с применением средств, подавляющих TNF α , не демонстрируют полную эффективность, при этом было показано, что другие цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-21 и IL-23, запускают патологический воспалительный процесс при IBD (*Neurath MF Nat Rev Immunol 2014; 14:329-42*). IL-1 β и IL-18 вырабатываются под действием инфламмосомы NLRP3 в ответ на патогенные сигналы опасности, и, как было показано, они играют роль в развитии IBD. Терапия с применением средств, подавляющих IL-1 β , является эффективной у пациентов с IBD, запускаемым генетическими мутациями в CARD8 или IL-10R (*Mao L et al, J Clin Invest 2018;238:1793-1806*, *Shouval DS et al, Gastroenterology 2016;151:1100-1104*), при этом генетические полиморфизмы IL-18 были связаны с UC (*Kanai T et al, Curr Drug Targets 2013;14:1392-9*), а ингибиторы инфламмосомы NLRP3 показали свою эффективность на мышинных моделях IBD (*Perera AP et al, Sci Rep 2018;8:8618*). Резидентные иммунные клетки кишечника, выделенные из собственной пластинки у пациентов с IBD, могут вырабатывать IL-1 β как

самопроизвольно, так и при стимуляции под действием LPS, и эта выработка IL-1 β может быть блокирована путем добавления антагониста NLRP3 *ex vivo*. На основании полученных в клинических и доклинических исследованиях убедительных данных о том, что стимулируемые инфламмасомой IL-1 β и IL-18 играют роль в патологическом процессе IBD, является очевидным, что ингибиторы инфламмасы NLRP3 могут представлять собой эффективный метод лечения UC, болезни Крона или IBD у определенных подгрупп пациентов. Эти подгруппы пациентов могут быть определены по уровням связанных с инфламмасомой цитокинов, включая IL-1 β , IL-6 и IL-18, в периферической крови или кишечнике, по генетическим факторам, которые обуславливают предрасположенность пациентов с IBD к активации инфламмасы NLRP3, таких как мутации в генах, включая ATG16L1, CARD8, IL-10R или RPTN2 (*Saitoh T et al, Nature 2008;456:264, Spalinger MR, Cell Rep 2018;22:1835*), или по наличию другого клинического обоснования, такого как отсутствие ответа на терапию, направленную на TNF.

Несмотря на то, что терапия, направленная на подавление TNF, представляет собой эффективный метод лечения болезни Крона, у 40% пациентов отсутствует ответ на терапию. В то время как у одной трети нереагирующих пациентов с CD ответ на терапию, направленную на подавление TNF, отсутствует с начала курса лечения, другая треть теряет способность отвечать на лечение с течением времени (вторичная резистентность). Вторичное отсутствие ответа может быть обусловлено выработкой антител к лекарственному средству или изменением в компартменте иммунной системы, которое уменьшает восприимчивость пациента к средствам, подавляющим TNF (*Ben-Horin S et al, Autoimmun Rev 2014;13:24-30, Steenholdt C et al Gut 2014;63:919-27*). Средства, подавляющие TNF, снижают воспаление при IBD, вызывая апоптоз участвующих в патогенезе Т-клеток в кишечнике и, таким образом, устраняя опосредованный Т-клетками воспалительный ответ (*Van den Brande et al Gut 2007;56:509-17*). В кишечнике пациентов с CD, у которых отсутствует ответ на TNF, наблюдается повышенная экспрессия NLRP3 и повышенная выработка IL-1 β (*Leal RF et al Gut 2015;64:233-42*) по сравнению с пациентами, у которых наблюдается ответ на TNF, что позволяет предположить активацию пути инфламмасы NLRP3. Кроме того, наблюдается повышенная экспрессия рецептора-2 TNF (TNF-R2), который обеспечивает TNF-опосредованную пролиферацию Т-клеток (*Schmitt H et al Gut 2018;0:1-15*). Путь передачи сигнала с участием IL-1 β в кишечнике содействует дифференцировке Т-клеток в направлении Th1/17-клеток, которые могут избегать апоптоза, опосредованного средствами, подавляющими TNF- α . Следовательно, активация инфламмасы NLRP3, по-видимому, может вызывать отсутствие реактивности у пациентов с CD на терапию, направленную на подавление TNF- α , за счет сенсibilизации Т-клеток в кишечнике, участвующих в патогенезе, к апоптозу, опосредованному действием средств, подавляющих TNF- α . Экспериментальные данные, полученные на иммунных клетках, выделенных из кишечника пациентов с болезнью Крона, резистентных к средствам, подавляющим TNF, показывают, что такие клетки самопроизвольно высвобождают IL-1 β , что можно ингибировать добавлением антагониста NLRP3. Следует

ожидать, что антагонисты инфламмосомы NLRP3 - частично за счет блокирования секреции IL-1 β - будут ингибировать механизм, ведущий к отсутствию реактивности на средства, подавляющие TNF, ресенсибилизируя пациента к терапии, направленной на подавление TNF. Следует ожидать, что у пациентов с IBD, которые ранее не подвергались терапии, направленной на подавление TNF, лечение с использованием антагониста NLRP3 будет предупреждать первичное и вторичное отсутствие реактивности за счет блокирования механизма, ведущего к отсутствию ответа.

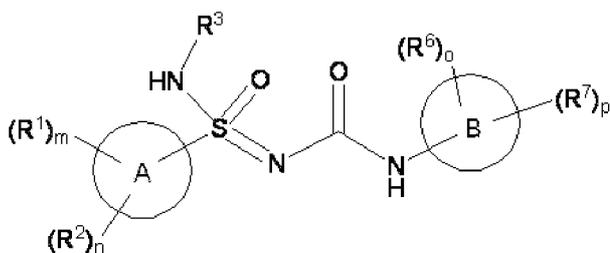
Антагонисты NLRP3, которые являются эффективными в пределах кишечника, могут представлять собой эффективные лекарственные средства для лечения IBD; в частности, при лечении CD с резистентностью к средствам, подавляющим TNF, отдельно или в комбинации с терапией, направленной на подавление TNF. Было показано, что одновременное системное ингибирование IL-1 β и TNF- α повышало риск возникновения оппортунистических инфекций (Genovese MC et al, Arthritis Rheum 2004;50:1412), следовательно, только блокирование инфламмосомы NLRP3 в месте воспаления будет снижать риск инфекции, связанный с одновременной нейтрализацией IL-1 β и TNF- α . Антагонисты NLRP3, которые являются эффективными в анализах секреции цитокинов, запускаемой NLRP3-инфламмосомой, в клетках, но характеризующиеся низкой проникающей способностью *in vitro* в анализе проникающей способности, таком как анализ на MDCK, характеризуются неудовлетворительной системной биодоступностью в фармакокинетическом эксперименте на крысах или мышах, но высокими уровнями соединения в толстом и/или тонком кишечнике, могли бы служить применимым методом терапии для целей, ограниченных кишечником.

В настоящем изобретении также предусмотрены альтернативные виды терапии для лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний, включая IBD, которые решают вышеописанные проблемы, ассоциированные с применением средств, подавляющих TNF α .

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

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

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



формула AA,

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

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

Настоящее изобретение также относится к сделанному заявителем обнаружению того, что ингибирование инфламмасом NLRP3 может повышать чувствительность субъекта к средству, подавляющему TNF α , или может преодолевать резистентность к средству, подавляющему TNF α , у субъекта или действительно обеспечить альтернативный вид терапии относительно средств, подавляющих TNF α .

В данном документе предусмотрены способы лечения субъекта, которые включают: (a) идентификацию субъекта, имеющего клетку, которая характеризуется повышенным уровнем активности и/или экспрессии инфламмасы NLRP3 по сравнению с эталонным уровнем; и (b) введение идентифицированному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или сокристалла.

В данном документе предусмотрены способы лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания, включая IBD, такое как UC и CD, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или сокристалла, где антагонист NLRP3 представляет собой антагонист NLRP3, целенаправленно воздействующий на кишечник.

В данном документе предусмотрены способы лечения субъекта, нуждающегося в этом, которые включают: (a) идентификацию субъекта, характеризующегося резистентностью к средству, подавляющему TNF α ; и (b) введение средства лечения, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или сокристалла, идентифицированному субъекту.

В данном документе предусмотрены способы лечения субъекта, нуждающегося в этом, которые включают: введение средства лечения, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или сокристалла, субъекту, идентифицированному как характеризующийся резистентностью к средству, подавляющему TNF α .

В данном документе предусмотрены способы выбора средства лечения для субъекта,

нуждающегося в этом, которые включают: (а) идентификацию субъекта, характеризующегося резистентностью к средству, подавляющему TNF α ; и (b) выбор для идентифицированного субъекта средства лечения, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или сокристалла.

В данном документе предусмотрены способы выбора средства лечения для субъекта, нуждающегося в этом, которые включают выбор средства лечения, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или сокристалла, для субъекта, идентифицированного как характеризующийся резистентностью к средству, подавляющему TNF α .

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, средство лечения дополнительно содержит терапевтически эффективное количество средства, подавляющего TNF α , в дополнение к антагонисту NLRP3.

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

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

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

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

В дополнительном аспекте представлены способы лечения, которые включают введение субъекту химического соединения, описанного в данном документе (например, соединения, в общем или конкретно описанного в данном документе, или его

фармацевтически приемлемой соли или содержащих вышеуказанное композиций), где химическое соединение вводят в количестве, эффективном для лечения заболевания, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания, тем самым обеспечивая лечение заболевания.

Варианты осуществления могут включать один или несколько из следующих признаков.

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

Примеры показаний к применению, в отношении которых можно осуществлять лечение с помощью соединений, раскрытых в данном документе, включают без ограничения метаболические нарушения, такие как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра, а также заболевания центральной нервной системы, такие как болезнь Альцгеймера, и рассеянный склероз, и амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Паркинсона, заболевание легкого, такое как астма, и COPD, и идиопатический легочный фиброз, заболевание печени, такое как синдром NASH, вирусный гепатит и цирроз, заболевание поджелудочной железы, такое как острый и хронический панкреатит, заболевание почки, такое как острое и хроническое повреждение почки, заболевание кишечника, такое как болезнь Крона и язвенный колит, заболевание кожи, такое как псориаз, заболевание опорно-двигательного аппарата, такое как склеродермия, нарушения со стороны сосудов, такое как гигантоклеточный артериит, нарушения со стороны костной ткани, такие как нарушения, представляющие собой остеоартрит, остеопороз и остеопетроз, заболевание глаза, такое как глаукома и макулярная дегенерация, заболевания, обусловленные вирусной инфекцией, такие как ВИЧ и СПИД, аутоиммунное заболевание, такое как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, пернициозная анемия, рак и старение.

Способы могут дополнительно включать идентификацию субъекта.

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

Дополнительные определения

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

данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

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

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

"API" относится к активному фармацевтическому ингредиенту.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", используемые в данном документе, относятся к достаточному количеству химического соединения (например, соединения, демонстрирующего модулирующую активность в отношении NLRP3, или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата и/или сокристалла на его основе), которое при его введении будет обеспечивать некоторую степень ослабления одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает снижение и/или уменьшение выраженности признаков, симптомов или причин развития заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" в отношении путей применения в терапевтических целях представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, требуемое для обеспечения клинически значимого снижения уровня проявления симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в любом отдельном случае определяют с применением любой подходящей методики, такой как исследование с повышением дозы.

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

Термин "фармацевтически приемлемая соль" может относиться к фармацевтически приемлемым солям присоединения, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, в том числе неорганических и органических кислот. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления реакции соединения, описанного в данном документе, с кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т. п. Термин "фармацевтически приемлемая соль" может также относиться к фармацевтически приемлемым солям присоединения, полученным путем осуществления реакции соединения, содержащего кислотную группу, с основанием с образованием соли, такой как аммониевая соль, соль щелочного металла, такая как соль натрия или соль калия, соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция или соль магния, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, *N*-метил-*D*-глюкамин, трис(гидроксиэтил)метиламин, и солей с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, и т. п., или с помощью других ранее определенных способов. В отношении фармакологически приемлемой соли отсутствует конкретное ограничение, при условии, что ее можно применять в лекарственных препаратах. Примеры соли, которую соединение, описанное в данном документе, образует с основанием, включают следующие: его соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий; его соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; его соли с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; и аммониевую соль. Соли могут представлять собой соли присоединения кислоты, конкретными примерами которых являются соли присоединения кислоты со следующим: минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислотными аминокислотами, такими как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

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

Термин "субъект" относится к животному, в том числе без ограничения к примату (например, человеку), обезьяне, корове, свинье, овце, козе, лошади, собаке, коту, кролику,

крысе или мыши. Термины "субъект" и "пациент" в данном документе используются взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

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

Используемый в связи с заболеванием или нарушением термин "предупредить", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" относится к профилактическому лечению субъекта, подверженного риску развития состояния (например, специфического заболевания или нарушения или его клинического симптома), приводящему к снижению вероятности того, что у субъекта разовьется состояние.

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

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

Термин "алкил" относится к углеводородной цепи, которая может представлять собой прямую цепь или разветвленную цепь, насыщенную или ненасыщенную, содержащей указанное число атомов углерода. Например, C₁₋₁₀ означает, что группа может содержать от 1 до 10 (включительно) атомов углерода в своем составе. Неограничивающие примеры включают метил, этил, изопропил, *трет*-бутил, *n*-гексил.

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

Термин "алкокси" относится к радикалу, представляющему собой -O-алкил (например, -OCH₃).

Используемый в данном документе термин "карбоциклическое кольцо" включает ароматическую или неароматическую циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, если не указано иное, например, от 3 до 8 атомов углерода, например, от 3 до 7 атомов углерода, которая необязательно может быть замещенной. Карбоциклические кольца могут быть моноциклическими или бициклическими, и в случае бициклических колец - могут быть конденсированными бициклическими, соединенными мостиковой связью бициклическими или спироциклическими. Примеры карбоциклических колец включают пятичленные, шестичленные и семичленные карбоциклические кольца.

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

замещены заместителем. Если гетероциклические кольца являются бициклическими или трициклическими, любые два соединенные кольца в бицикле или трицикле могут быть конденсированными бициклическими, соединенными мостиковой связью бициклическими или спироциклическими. Примеры гетероциклических колец включают пятичленные, шестичленные и семичленные гетероциклические кольца.

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

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

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

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

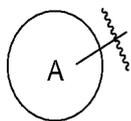
бензотиенил, бензофуранил, изобензофуран и т. п.

Термин "гидрокси" относится к группе OH.

Термин "амино" относится к группе NH₂.

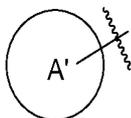
Термин "оксо" относится к O. В качестве примера, при замещении группы CH₂ с помощью оксо получают группу C=O.

Используемые в данном документе термины "кольцо A" или "A" используются



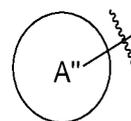
взаимозаменяемо для обозначения в формуле AA, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет A с фрагментом S(O)(NHR³)=N формулы AA.

Используемые в данном документе термины "кольцо A'" или "A'" используются



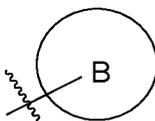
взаимозаменяемо для обозначения в формуле AA-1, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет A' с фрагментом S(O)(NHR³)=N формулы AA-1.

Используемые в данном документе термины "кольцо A'" или "A'" используются



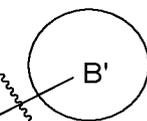
взаимозаменяемо для обозначения в формуле AA-2, формуле AA-3 и формуле AA-4, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет A'' с фрагментом S(O)(NHR³)=N формулы AA-2, формулы AA-3 или формулы AA-4.

Используемые в данном документе термины "кольцо B" или "B" используются



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

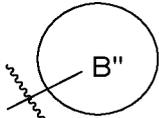
Используемые в данном документе термины "кольцо B'" или "B'" используются



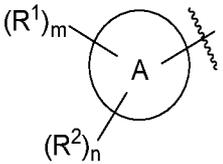
взаимозаменяемо для обозначения в формуле AA-4, где связь, которая показана

в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет В' с группой NHC(O) формулы AA-4.

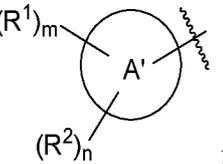
Используемые в данном документе термины "кольцо В'" или "В'" используются

взаимозаменяемо для обозначения  в формуле AA-5, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет В" с группой NHC(O) формулы AA-5.

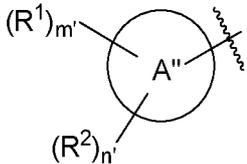
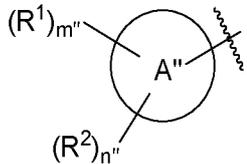
Используемый в данном документе термин "необязательно замещенное кольцо А"

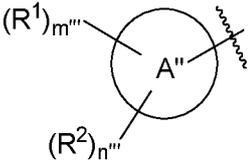
используется для обозначения  в формуле AA, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет А с фрагментом S(O)(NHR³)=N формулы AA.

Используемый в данном документе термин "необязательно замещенное кольцо А'"

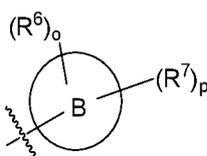
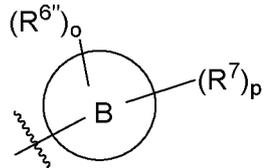
используется для обозначения  в формуле AA-1, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет А' с фрагментом S(O)(NHR³)=N формулы AA-1.

Используемый в данном документе термин "необязательно замещенное кольцо А'"

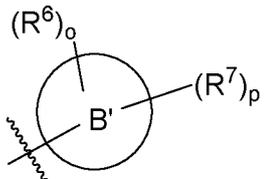
используется для обозначения  в формуле AA-2,  в

формуле AA-3 и  в формуле AA-4, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет А" с фрагментом S(O)(NHR³)=N формулы AA-2, формулы AA-3 или формулы AA-4.

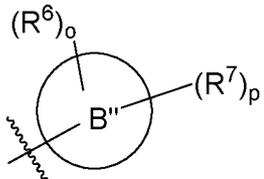
Используемый в данном документе термин "замещенное кольцо В" используется для


 обозначения в формуле AA и
 
 в формуле AA-1, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет B с группой NHC(O) формулы AA и формулы AA-1.

Используемый в данном документе термин "замещенное кольцо B'" используется

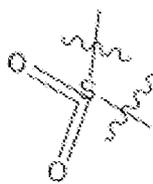

 для обозначения в формуле AA-4, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет B' с группой NHC(O) формулы AA-4.

Используемый в данном документе термин "замещенное кольцо B''" используется


 для обозначения в формуле AA-5, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет B'' с группой NHC(O) формулы AA-5.

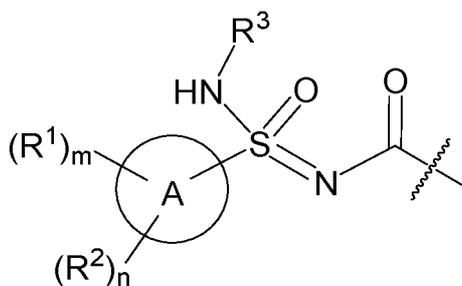
Используемая в данном документе формулировка "S(O₂)", отдельно или в качестве

части большей формулировки, относится к группе

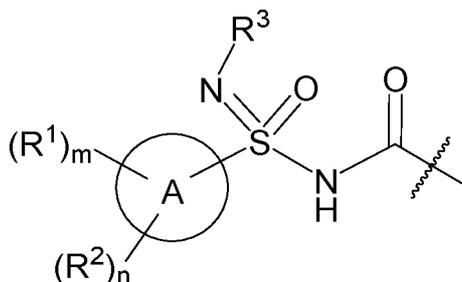


Кроме того, предполагается, что атомы, образующие соединения согласно настоящим вариантам осуществления, предусматривают включение всех изотопных форм таких атомов. Изотопы, используемые в данном документе, предусматривают такие атомы, которые имеют одно и то же атомное число, но различные массовые числа.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

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

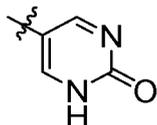


также предусматривает включение его таутомерной формы, содержащей фрагмент

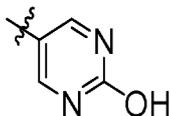


. Кроме того, в качестве примера, предполагается,

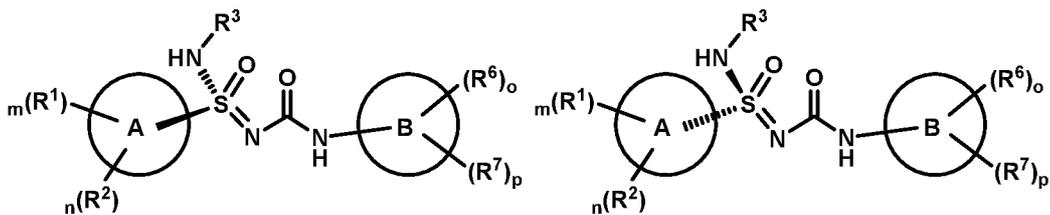
что соединение, которое представлено в виде соединения, содержащего фрагмент



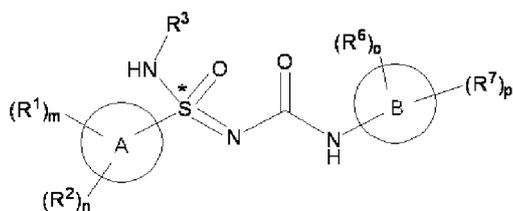
также предусматривает включение его таутомерной формы, содержащей фрагмент



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



Формула А Формула В



Формула С

На схемах реакций, на которых показано разделение рацемической смеси, формулы A/B и С предназначены только для того, чтобы выразить, что составляющие энантиомеры были разделены с получением чистой формы, являющейся энантиомерно чистой (приблизительно 98% ее или больше). Схемы, на которых продукты разделения показаны с применением формата формулы A/B, не предназначены для раскрытия или обозначения какой-либо корреляции между абсолютной конфигурацией и порядком элюирования.

Аналогичные формулы используются для соединений, содержащих как стереогенный атом серы, так и стереогенные атомы углерода.

Некоторые из соединений, показанных в таблицах ниже, графически представлены с применением формата формулы A/B. Однако, если не указано иное (например, если соединение синтезировано из энантиомерно обогащенных исходных материалов (см., например, соединение **964a**, пример **573**), стереогенный центр назначается на основании исходных материалов), изображенная стереохимия у атома серы, показанная для каждого из приведенных в таблице соединений, показанных в формате формулы A/B, является предварительным назначением и основывается, по аналогии, на абсолютной стереохимии, назначенной в данном документе соединению **162bb** (см. фигуру 5).

В некоторых вариантах осуществления в случае двух энантиомеров или двух эписмеров соединений формулы AA, которые отличаются по стереохимической конфигурации у атома серы фрагмента S(O)NHR³(=N), один из двух энантиомеров или эписмеров обладает большей антагонистической активностью NLRP3, чем другой.

В определенных вариантах осуществления, если R³ представляет собой H, в случае двух энантиомеров или двух эписмеров соединений формулы AA, которые отличаются по стереохимической конфигурации у атома серы фрагмента S(O)NHR³(=N), энантиомер или эписмер с (**R**)-стереохимической конфигурацией у атома серы обладает большей антагонистической активностью NLRP3, чем энантиомер или эписмер с (**S**)-стереохимической конфигурацией у атома серы. Например, энантиомер или эписмер с (**R**)-стереохимической конфигурацией у атома серы демонстрирует меньшее значение IC₅₀ в анализе с hTNP-1, описанном в данном документе.

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

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1. Уровни экспрессии РНК, кодирующей NLRP3, у пациентов с болезнью

Крона, отвечающих или не отвечающих на инфликсимаб.

Фигура 2. Уровни экспрессии РНК, кодирующей IL-1 β , у пациентов с болезнью Крона, отвечающих и не отвечающих на инфликсимаб.

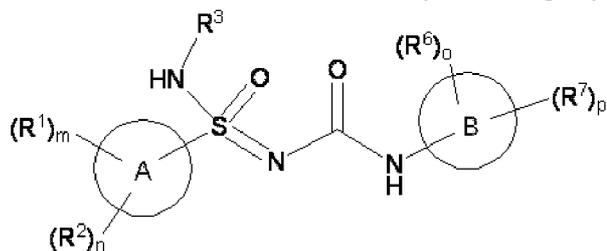
Фигура 3. Уровни экспрессии РНК, кодирующей NLRP3, у пациентов с язвенным колитом (UC), отвечающих и не отвечающих на инфликсимаб.

Фигура 4. Уровни экспрессии РНК, кодирующей IL-1 β , у пациентов с язвенным колитом (UC), отвечающих и не отвечающих на инфликсимаб.

На фигуре 5 изображены шаростержневые представления двух кристаллографически независимых молекул соединения **162bb** в асимметричной единице.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

где

$m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$o=1$ или 2 ;

$p=0, 1, 2$ или 3 ; при этом сумма o и p составляет от 1 до 4 ;

где

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

B представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома N, или его N-оксид;

где по меньшей мере один R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NHC(O)$ формулы AA;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NR^8R^9 , $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, R^{15} , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного

гетероарила, ОСОС₁₋₆алкила, ОСОС₆₋₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил) и ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил);

где каждый С₁₋₆алкильный заместитель и каждый С₁₋₆алкокси-заместитель С₃₋₇циклоалкила в R¹ или R² или 3-7-членного гетероциклоалкила в R¹ или R² дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксидной, -О(С₀₋₃алкилен)С₆₋₁₀арила, галогена, NR⁸R⁹ или оксо;

где каждый из 3-7-членного гетероциклоалкила, С₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С₁₋₆алкила и ОС₁₋₆алкила;

или одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно моноциклическое или бициклическое С₄₋₁₂карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, где:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из О, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из О, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогена, оксо, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₁₋₆алкокси, ОС₃₋₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁₋₆алкила, OS(O₂)С₆₋₁₀арила, S(O₂)С₆₋₁₀арила, С₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, С₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹,

где С₁₋₆алкил, С₁₋₆алкокси, S(O₂)С₆₋₁₀арил, С₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, С₃₋₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогена, С₁₋₆алкила, С₂₋₆алкенила, С₂₋₆алкинила, С₃₋₁₀циклоалкила, С₁₋₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, С₆₋₁₀арила и CONR⁸R⁹;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из С₁₋₆алкила, С₁₋₆галогеналкила, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆галогеналкокси, галогена, гидроксидной, оксо, CN, NO₂, СОС₁₋₆алкила, СО₂С₁₋₆алкила, СО₂С₃₋₈циклоалкила, ОСОС₁₋₆алкила, ОСОС₆₋₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), С₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁₋₆алкила, N(С₁₋₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁₋₆алкила, S(O₂)С₁₋₆алкила, С₃₋₁₀циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и С₂₋₆алкенила,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, галогена, CN, оксо, С₁₋₆алкила, С₁₋

C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OSO(5-10-членный-гетероарил)$, $OSO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, C_6-C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1-C_6$ алкила; и при этом C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C_6-C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOH$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

R^{10} представляет собой C_1-C_6 алкил;

каждый из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_7 циклоалкила, C_1-C_6 галогеналкила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1-C_6$ алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; при этом C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими из гидрокси, галогена, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила или $NR^{11}R^{12}$;

или R^8 и R^9 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, оксо, $N(C_1-C_6алкил)_2$, NH_2 , $NH(C_1-C_6алкил)$ и гидрокси;

R^{13} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$;

каждый из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила и $-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$;

$a1$ представляет собой целое число, выбранное из 0-10 (например, 0-5);

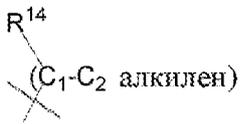
каждый Z^1 независимо представляет собой C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидрокси;

каждый Z^2 независимо представляет собой связь, NH, $N(C_1-C_6алкил)$, -O-, -S- или 5-

10-членный гетероарилен;

Z^3 независимо представляет собой C_6 - C_{10} арил, C_2 - C_6 алкиенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 3-10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) и гидроксид;

R^3 выбран из водорода, циано, гидроксид, CO_2C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 -

C_6 алкила и , при этом C_1 - C_2 алкиленовая группа необязательно замещена посредством оксо;

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

R^{15} представляет собой $-(Z^4-Z^5)_{a2}-Z^6$;

$a2$ представляет собой целое число, выбранное из 1-10 (например, 1-5 (например, 2-5));

каждый Z^4 независимо выбран из -O-, -S-, -NH- и - $N(C_1$ - C_3 алкил)-;

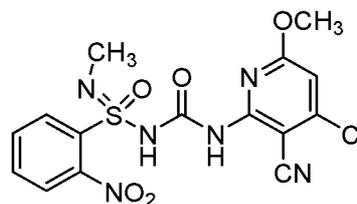
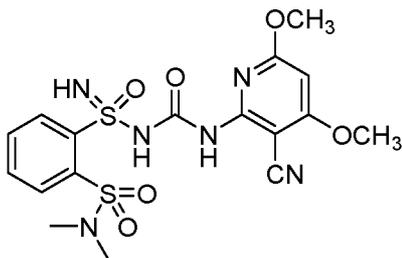
при условии, что группа Z^4 , непосредственно присоединенная к R^1 или R^2 , представляет собой -O- или -S-;

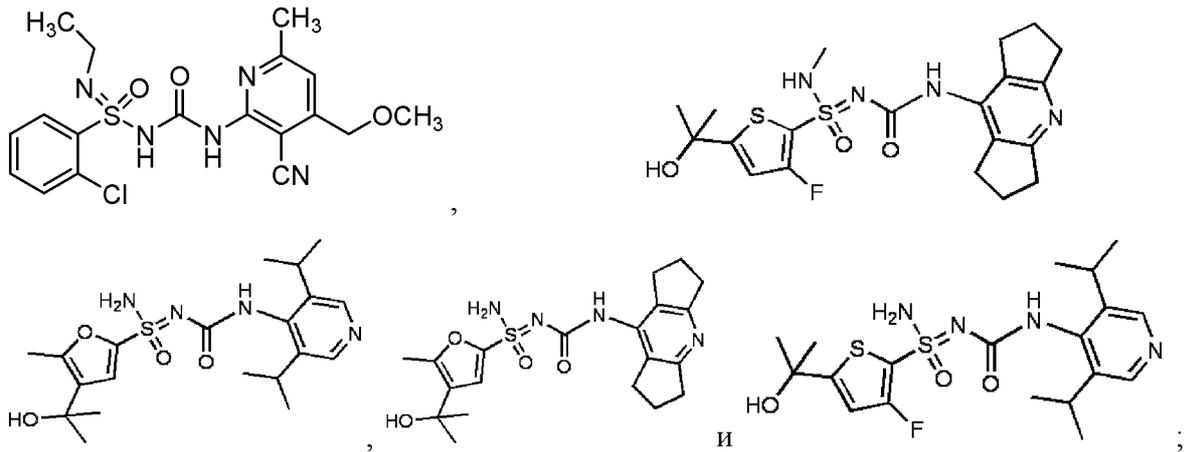
каждый Z^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидроксид; и

Z^6 представляет собой OH, OC_1 - C_6 алкил, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $NHC(O)(C_1$ - C_6 алкил), $NHC(O)(C_1$ - C_6 алкокси) или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:

C_6 - C_{10} арила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила или 3-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) и гидроксид;

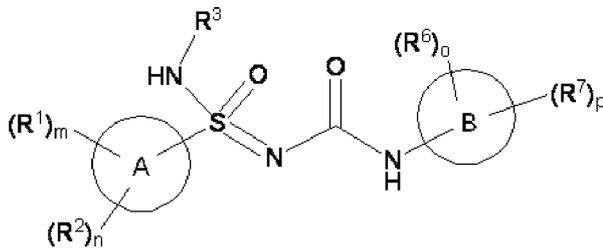
при условии, что соединение формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

где

$m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$o=1$ или 2 ;

$p=0, 1, 2$ или 3 ; при этом сумма o и p составляет от 1 до 4 ;

где

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

B представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома N, или его N-оксид;

где по меньшей мере один R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NHC(O)$ формулы AA;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NR^8R^9 , $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, R^{15} , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного

гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$ и $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$;

где каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильный заместитель и каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси-заместитель $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксидной, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_3\text{алкилен})\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, галогена, NR^8R^9 или оксо;

где каждый из 3-7-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно моноциклическое или бициклическое $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, где:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O , NH , NR^{13} , S , $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O , NH , NR^{13} , S , $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN , $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 ,

где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 ;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, галогена, CN , NO_2 , $\text{COC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, галогена, CN , оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-}$

C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OCO(5-10-членный-гетероарил)$, $OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, C_6-C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1-C_6$ алкила; и при этом C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C_6-C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOH$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

R^{10} представляет собой C_1-C_6 алкил;

каждый из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_3-C_7 циклоалкила, C_1-C_6 галогеналкила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1-C_6$ алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; при этом C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими из гидрокси, галогена, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила или $NR^{11}R^{12}$;

или R^8 и R^9 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, оксо, $N(C_1-C_6алкил)_2$, NH_2 , $NH(C_1-C_6алкил)$ и гидрокси;

R^{13} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$;

каждый из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила и $-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$;

$a1$ представляет собой целое число, выбранное из 0-10 (например, 0-5);

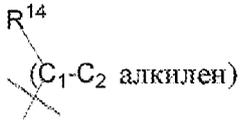
каждый Z^1 независимо представляет собой C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидрокси;

каждый Z^2 независимо представляет собой связь, NH, $N(C_1-C_6алкил)$, -O-, -S- или 5-

10-членный гетероарилен;

Z^3 независимо представляет собой C_6 - C_{10} арил, C_2 - C_6 алкиенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 3-10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) и гидроксид;

R^3 выбран из водорода, циано, гидроксид, CO_2C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 -

C_6 алкила и , при этом C_1 - C_2 алкиленовая группа необязательно замещена посредством оксо;

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

R^{15} представляет собой $-(Z^4-Z^5)_{a2}-Z^6$;

$a2$ представляет собой целое число, выбранное из 1-10 (например, 1-5 (например, 2-5));

каждый Z^4 независимо выбран из -O-, -S-, -NH- и - $N(C_1$ - C_3 алкил)-;

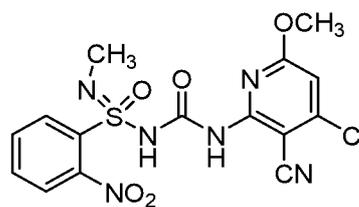
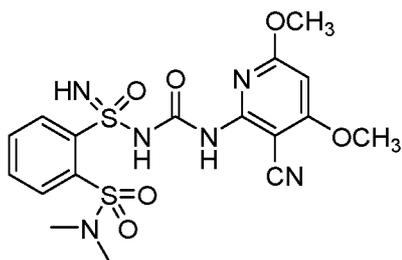
при условии, что группа Z^4 , непосредственно присоединенная к R^1 или R^2 , представляет собой -O- или -S-;

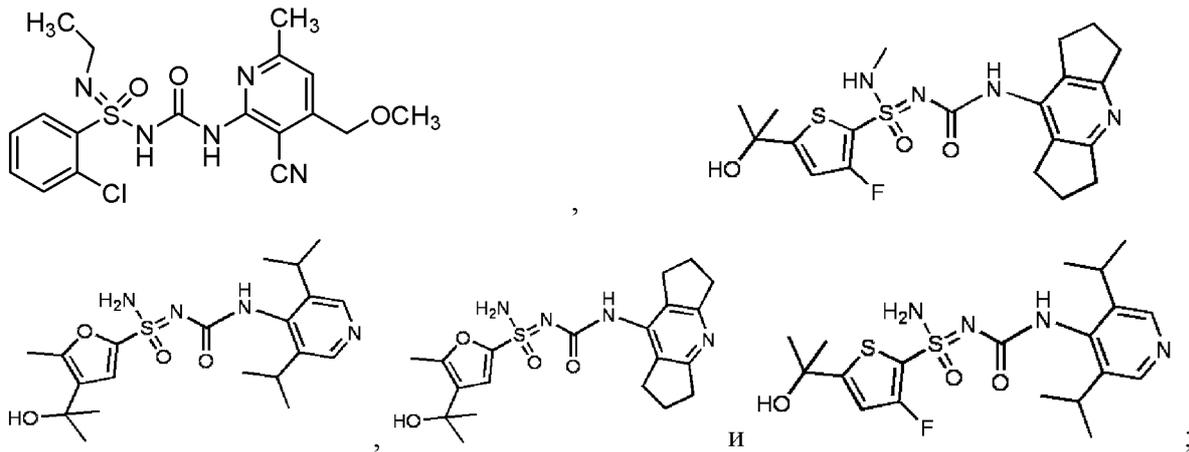
каждый Z^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидроксид; и

Z^6 представляет собой OH, OC_1 - C_6 алкил, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил), $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $NHC(O)(C_1$ - C_6 алкил), $NHC(O)(C_1$ - C_6 алкокси) или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:

C_6 - C_{10} арила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила или 3-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, NH_2 , $NH(C_1$ - C_6 алкил) и гидроксид;

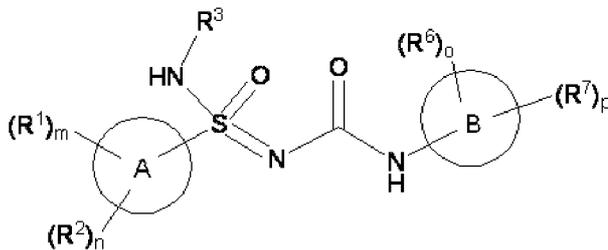
при условии, что соединение формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,



формула AA,

где

$m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$o=1$ или 2 ;

$p=0, 1, 2$ или 3 ;

при этом сумма o и p составляет от 1 до 4 ;

где

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

B представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома N, или его N-оксид;

где

по меньшей мере один R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NHC(O)$ формулы AA;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $CO-C_1$ - C_6 алкила, $CO-C_6$ - C_{10} арила, CO (5-10-членный-гетероарил), CO_2 - C_1 - C_6 алкила, CO_2 - C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 алкинила, $NHCOOC_1$ - C_6 алкила, $NH-(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 алкила, C_3 -

С₇циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, С₃-С₇циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-С₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, С₆-С₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁-С₆алкила, ОСОС₆-С₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-С₆алкила, NHCOC₆-С₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-С₆алкинила;

при этом каждый С₁-С₆алкильный заместитель и каждый С₁-С₆алкокси-заместитель С₃-С₇циклоалкила в R¹ или R² или 3-7-членного гетероциклоалкила в R¹ или R² дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксигруппы, галогена, NR⁸R⁹ или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, С₆-С₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-С₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С₁-С₆алкила и ОС₁-С₆алкила;

или одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое С₄-С₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, С₁-С₆алкокси, ОС₃-С₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-С₆алкила, OS(O₂)С₆-С₁₀арила, S(O₂)С₆-С₁₀арила, С₆-С₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, С₃-С₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом С₁-С₆алкил, С₁-С₆алкокси, S(O₂)С₆-С₁₀арил, С₆-С₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, С₃-С₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, С₃-С₁₀циклоалкила, С₁-С₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-С₆алкила, С₆-С₁₀арила и CONR⁸R⁹;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из С₁-С₆алкила, С₁-С₆галогеналкила, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, СОС₁-С₆алкила, СО₂С₁-С₆алкила,

$\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, CN , оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилокси и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила; и при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$ и $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно $\text{C}_4\text{-C}_8$ карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O , NH , NR^{13} , S , $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, гидроксиметил, галогенов, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 ;

R^{10} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

каждый из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбран из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$; при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R^{13} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил;

каждый из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбран из водорода и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

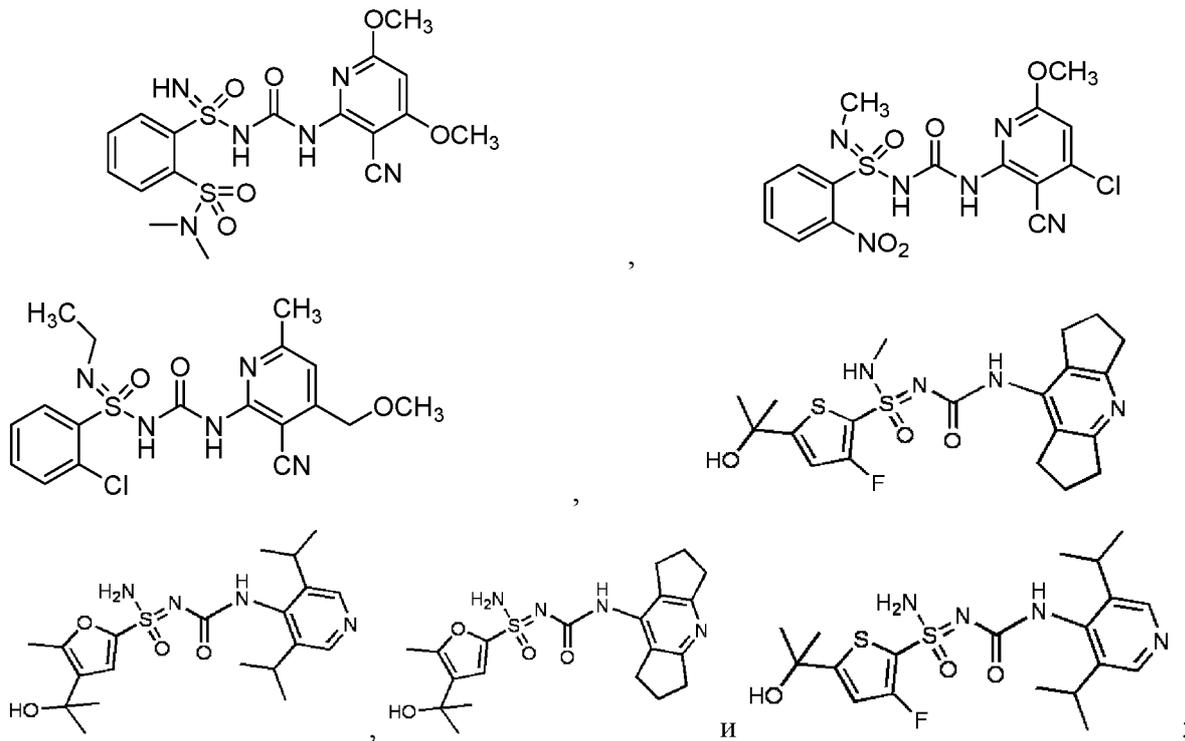
и

R^3 выбран из водорода, циано, гидрокси, $CO_2C_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-

C_6 алкила и $(C_1-C_2 \text{ алкилен})$, при этом C_1-C_2 алкиленовая группа обязательно замещена посредством оксо;

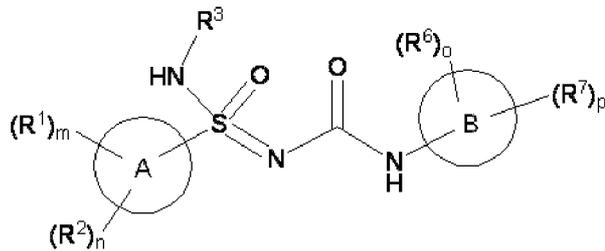
R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10} арил, при этом каждый C_1-C_6 алкил, арил или гетероарил обязательно независимо замещен 1 или 2 R^6 ;

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



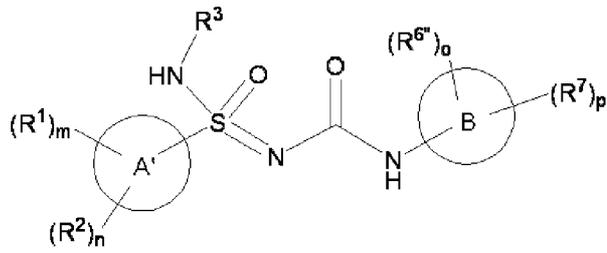
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,

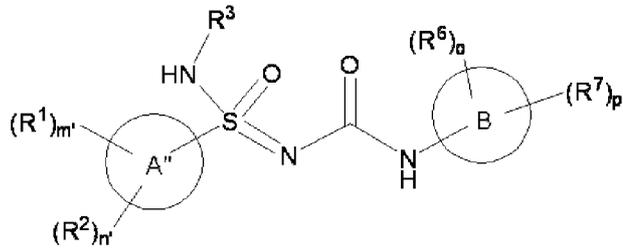


формула AA,

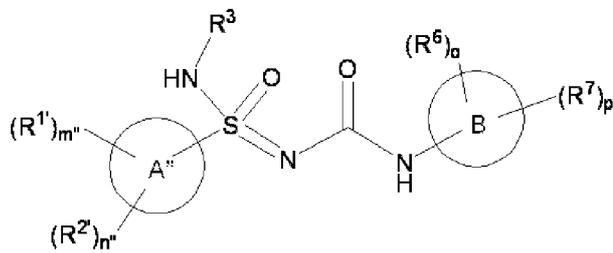
где соединение формулы AA выбрано из



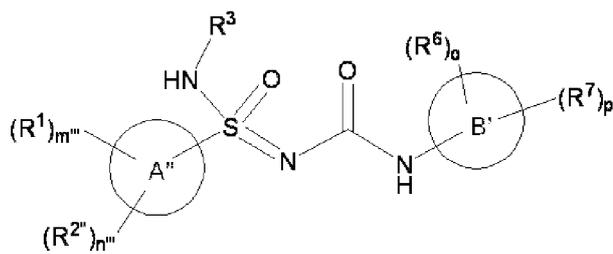
(формула AA-1),



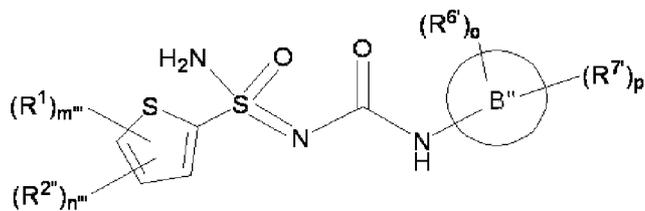
(формула AA-2),



(формула AA-3),



(формула AA-4) и



(формула AA-5),

где

$m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$m' = 0, 1$ или 2 ;

$n' = 0, 1$ или 2 ; при этом сумма m' и n' составляет $0, 1$ или 3 ;

$m'' = 0, 1$ или 2 ;

$n'' = 0, 1$ или 2 ; при этом сумма m'' и n'' составляет 2 ;

$m''' = 1$;

$n''' = 1$;

$o=1$ или 2 ;

$p=0, 1, 2$ или 3 ; при этом сумма o и p составляет от 1 до 4 ;

где

A' выбран из:

6-10-членного гетероарила,

C₆-C₁₀арила,

5-членного гетероарила, содержащего 2 или более гетероатомов,

5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR¹, и

5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом S(O)(NHR³)=N;

A'' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом S(O)(NHR³)=N;

B представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома N, или его N-оксид;

B' представляет собой 2-пиридил, 3-пиридил или N-оксид одного из них;

B'' представляет собой 4-пиридил или его N-оксид;

где

по меньшей мере один R⁶ находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NHC(O) формулы AA-2, формулы AA-3 и формулы AA-4;

по меньшей мере один R^{6'} находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NHC(O) формулы AA-5;

по меньшей мере один R^{6''} находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NHC(O) формулы AA-1;

каждый из R¹ и R² независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NR⁸R⁹, S(O)R¹³, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₇циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, R¹⁵, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил) и OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил);

где каждый C₁-C₆алкильный заместитель и каждый C₁-C₆алкокси-заместитель C₃-C₇циклоалкила в R¹ или R² или 3-7-членного гетероциклоалкила в R¹ или R² дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксид, -(C₀-C₃алкилен)C₆-

C_{10} арила, галогена, NR^8R^9 или оксо;

где каждый из 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила и OC_1 - C_6 алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, где:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_2 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, Cl, Br, I, CN, NO_2 , CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NR^8R^9 , $S(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_2 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, R^{15} , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил) и OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил);

где каждый C₁-C₆алкильный заместитель и каждый C₁-C₆алкокси-заместитель C₃-C₇циклоалкила в R^{1'} или R^{2'} или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^{1'} или R^{2'} дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксиды, -O(C₀-C₃алкилен)C₆-C₁₀арила, галогена, NR⁸R⁹ или оксо;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R^{1'} и R^{2'} при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹,

где C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксиды, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹;

R^{2''} представляет собой F или CH₃; или

если соединение формулы AA представляет собой соединение формулы AA-4, одна пара из R¹ и R^{2''} при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹,

где C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксиды, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-

C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, галогена, гидрокси, оксо, CN, NO_2 , COC_1-C_6 алкила, $CO_2C_1-C_6$ алкила, $CO_2C_3-C_8$ циклоалкила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OCO(5-10-членный-гетероарил)$, $OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, $N(C_1-C_6алкил)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1-C_6 алкила, $S(O_2)C_1-C_6$ алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2-C_6 алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OCO(5-10-членный-гетероарил)$, $OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, C_6-C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1-C_6$ алкила; и при этом C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C_6-C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

каждый из $R^{6'}$ и $R^{7'}$ независимо выбран из неразветвленного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, галогена, гидрокси, оксо, CN, NO_2 , COC_1-C_6 алкила, $CO_2C_1-C_6$ алкила, $CO_2C_3-C_8$ циклоалкила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OCO(5-10-членный-гетероарил)$, $OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, $N(C_1-C_6алкил)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1-C_6 алкила, $S(O_2)C_1-C_6$ алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2-C_6 алкенила,

где каждый из $R^{6'}$ и $R^{7'}$ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OCO(5-10-членный-гетероарил)$, $OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, C_6-C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1-C_6$ алкила; и

при этом C_1 - C_6 алкокси, которым замещены $R^{6'}$ или $R^{7'}$, необязательно замещен одним или несколькими из гидроксила, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где $R^{6'}$ или $R^{7'}$ необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или одна пара из $R^{6'}$ и $R^{7'}$ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

$R^{6''}$ выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, гидроксиды, оксо, NO_2 , COC_1 - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил)₂, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C_2 - C_6 алкенила,

где $R^{6''}$ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила; и

где C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, которыми замещен $R^{6''}$, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксиды, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где $R^{6''}$ необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или одна пара из $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно

независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, гидроксиметил, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOH, COOC₁-C₆алкил, C₆-C₁₀арил и CONR⁸R⁹;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил;

каждый из R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₇циклоалкил, C₁-C₆галогеналкил, (C=NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)C₁-C₆алкил, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ и CONR¹¹R¹²; при этом C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими из гидроксидов, галоген, C₁-C₆алкокси, C₆-C₁₀арил, 5-10-членного гетероарил, C₃-C₇циклоалкил, 3-7-членного гетероциклоалкил или NR¹¹R¹²;

или R⁸ и R⁹ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆алкокси, оксо, N(C₁-C₆алкил)₂, NH₂, NH(C₁-C₆алкил) и гидроксидов;

R¹³ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или -(Z¹-Z²)_{a1}-Z³;

каждый из R¹¹ и R¹² в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкил и -(Z¹-Z²)_{a1}-Z³;

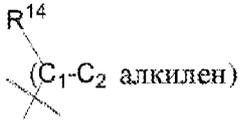
a1 представляет собой целое число, выбранное из 0-10 (например, 0-5);

каждый Z¹ независимо представляет собой C₁-C₆алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галоген и гидроксидов;

каждый Z² независимо представляет собой связь, NH, N(C₁-C₆алкил), -O-, -S- или 5-10-членный гетероарил;

Z³ независимо представляет собой C₆-C₁₀арил, C₂-C₆алкиенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 3-10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆алкокси, оксо, N(C₁-C₆алкил)₂, NH₂, NH(C₁-C₆алкил) и гидроксидов;

R³ выбран из водорода, циано, гидроксидов, CO₂C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₁-

C₆алкил и , при этом C₁-C₂алкиленовая группа необязательно замещена посредством оксо;

R¹⁴ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀арил, при этом каждый C₁-C₆алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен 1 или 2 R⁶;

R¹⁵ представляет собой -(Z⁴-Z⁵)_{a2}-Z⁶;

a2 представляет собой целое число, выбранное из 1-10 (например, 1-5 (например, 2-5));

каждый Z^4 независимо выбран из -O-, -S-, -NH- и -N(C₁-C₃алкил)-;

при условии, что группа Z^4 , непосредственно присоединенная к R^1 или R^2 , представляет собой -O- или -S-;

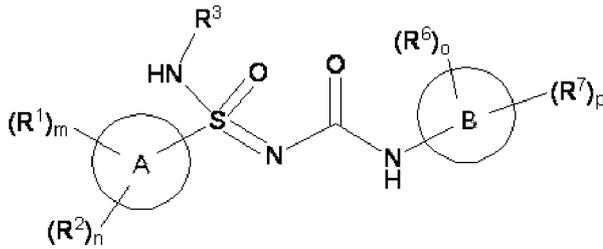
каждый Z^5 независимо представляет собой C₁-C₆алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидрокси; и

Z^6 представляет собой OH, OC₁-C₆алкил, NH₂, NH(C₁-C₆алкил), N(C₁-C₆алкил)₂, NHC(O)(C₁-C₆алкил), NHC(O)(C₁-C₆алкокси) или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:

C₆-C₁₀арила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила или 3-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, оксо, N(C₁-C₆алкил)₂, NH₂, NH(C₁-C₆алкил) и гидрокси;

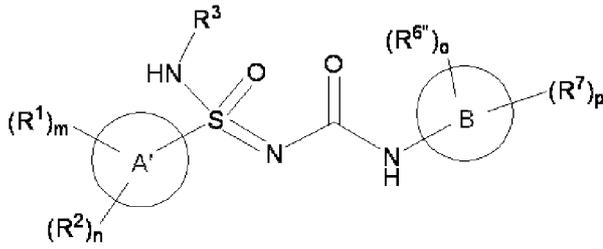
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте в данном документе предусмотрено соединение формулы AA,

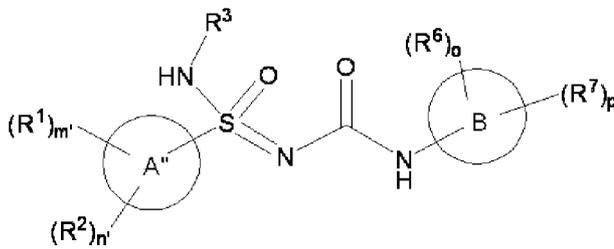


формула AA,

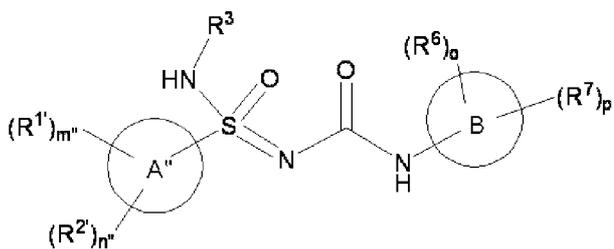
где соединение формулы AA выбрано из



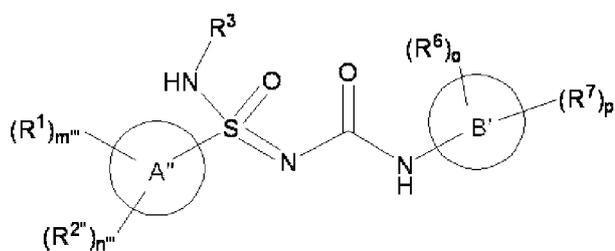
(формула AA-1),



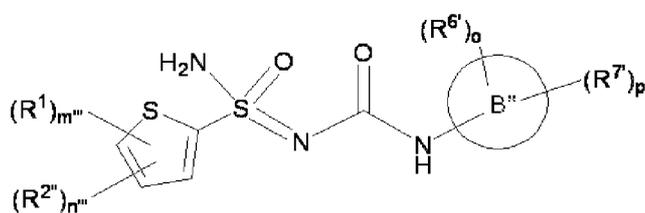
(формула AA-2),



(формула AA-3),



(формула AA-4) и



(формула AA-5),

где

$m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$m' = 0, 1$ или 2 ;

$n' = 0, 1$ или 2 ; при этом сумма m' и n' составляет $0, 1$ или 3 ;

$m'' = 0, 1$ или 2 ;

$n'' = 0, 1$ или 2 ; при этом сумма m'' и n'' составляет 2 ;

$m''' = 1$;

$n''' = 1$;

$o=1$ или 2 ;

$p=0, 1, 2$ или 3 ; при этом сумма o и p составляет от 1 до 4 ;

где

A' выбран из:

6-10-членного гетероарила,

C_6-C_{10} арила,

5-членного гетероарила, содержащего 2 или более гетероатомов,

5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом или гетероатомную группу,

выбранные из N, NH и NR^1 , и

5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$;

A'' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$;

B' представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома N, или его N-оксид;

B'' представляет собой 2-пиридил, 3-пиридил или N-оксид одного из них;

B''' представляет собой 4-пиридил или его N-оксид;

где

по меньшей мере один R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NHC(O)$ формулы АА-2, формулы АА-3 и формулы АА-4;

по меньшей мере один $R^{6'}$ находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NHC(O)$ формулы АА-5;

по меньшей мере один $R^{6''}$ находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NHC(O)$ формулы АА-1;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN , NO_2 , CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NR^8R^9 , $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN , оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, R^{15} , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил) и $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил);

где каждый C_1 - C_6 алкильный заместитель и каждый C_1 - C_6 алкокси-заместитель C_3 - C_7 циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксид, $-O(C_0$ - C_3 алкилен) C_6 - C_{10} арила, галогена, NR^8R^9 или оксо;

где каждый из 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила и OC_1 - C_6 алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, где:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O , NH , NR^{13} , S , $S(O)$ и $S(O)_2$; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O , NH , NR^{13} , S , $S(O)$ и $S(O)_2$ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно

независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксиды, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹,

где C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксиды, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹;

каждый из R¹ и R² независимо выбран из C₂-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, Cl, Br, I, CN, NO₂, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NR⁸R⁹, S(O)R¹³, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₂-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₇циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксиды, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, R¹⁵, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил) и OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил);

где каждый C₁-C₆алкильный заместитель и каждый C₁-C₆алкокси-заместитель C₃-C₇циклоалкила в R¹ или R² или 3-7-членного гетероциклоалкила в R¹ или R² дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксиды, -O(C₀-C₃алкилен)C₆-C₁₀арила, галогена, NR⁸R⁹ или оксо;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного

гетероциклоалкила и CONR^8R^9 ,

где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 ;

$\text{R}^{2''}$ представляет собой F или CH_3 ; или

если соединение формулы AA представляет собой соединение формулы AA-4, одна пара из R^1 и $\text{R}^{2''}$ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 ,

где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 ;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $\text{COC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилокси и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила; и при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксигруппы, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и ОС₁-C₆алкила;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOH, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9};

каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из неразветвленного C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, СОС₁-C₆алкила, СО₂C₁-C₆алкила, СО₂C₃-C₈циклоалкила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR^{8R9}, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C₂-C₆алкенила,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR^{8R9}, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкокси, которым замещены R⁶ или R⁷, необязательно замещен одним или несколькими из гидроксила, C₆-C₁₀арила или NR^{8R9}, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и ОС₁-C₆алкила;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOH, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9};

R⁶ выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, NO₂, СОС₁-C₆алкила, СО₂C₁-C₆алкила, СО₂C₃-C₈циклоалкила, ОСОС₁-C₆алкила,

ОСОС₆-С₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), С₆-С₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-С₆алкила, N(С₁-С₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-С₆алкила, S(O₂)С₁-С₆алкила, С₃-С₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и С₂-С₆алкенила,

где R⁶ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, оксо, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-С₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, С₆-С₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁-С₆алкила, ОСОС₆-С₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), С₆-С₁₀арилокси и S(O₂)С₁-С₆алкила; и

где С₁-С₆алкил или С₁-С₆алкокси, которыми замещен R⁶, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксид, С₆-С₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, С₆-С₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С₁-С₆алкила и ОС₁-С₆алкила;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно С₄-С₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметила, галогена, оксо, С₁-С₆алкила, С₁-С₆галогеналкила, С₁-С₆алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOH, COOC₁-С₆алкила, С₆-С₁₀арила и CONR⁸R⁹;

R¹⁰ представляет собой С₁-С₆алкил;

каждый из R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо выбран из водорода, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₃-С₇циклоалкила, С₁-С₆галогеналкила, (С=NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)С₁-С₆алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ и CONR¹¹R¹²; при этом С₁-С₆алкил необязательно замещен одним или несколькими из гидроксид, галогена, С₁-С₆алкокси, С₆-С₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, С₃-С₇циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила или NR¹¹R¹²;

или R⁸ и R⁹ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С₁-С₆алкила, С₁-С₆галогеналкила, С₁-С₆алкокси, оксо, N(С₁-С₆алкил)₂, NH₂, NH(С₁-С₆алкил) и гидроксид;

R¹³ представляет собой С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил или -(Z¹-Z²)_{a1}-Z³;

каждый из R¹¹ и R¹² в каждом случае независимо выбран из водорода, С₁-С₆алкила и -(Z¹-Z²)_{a1}-Z³;

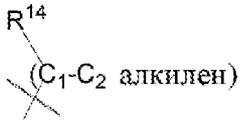
a_1 представляет собой целое число, выбранное из 0-10 (например, 0-5);

каждый Z^1 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидрокси;

каждый Z^2 независимо представляет собой связь, NH, N(C_1 - C_6 алкил), -O-, -S- или 5-10-членный гетероарилен;

Z^3 независимо представляет собой C_6 - C_{10} арил, C_2 - C_6 алкиенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 3-10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, N(C_1 - C_6 алкил)₂, NH₂, NH(C_1 - C_6 алкил) и гидрокси;

R^3 выбран из водорода, циано, гидрокси, CO₂ C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 -

C_6 алкила и , при этом C_1 - C_2 алкиленовая группа необязательно замещена посредством оксо;

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

R^{15} представляет собой $-(Z^4-Z^5)_{a_2}-Z^6$;

a_2 представляет собой целое число, выбранное из 1-10 (например, 1-5 (например, 2-5));

каждый Z^4 независимо выбран из -O-, -S-, -NH- и -N(C_1 - C_3 алкил)-;

при условии, что группа Z^4 , непосредственно присоединенная к R^1 или R^2 , представляет собой -O- или -S-;

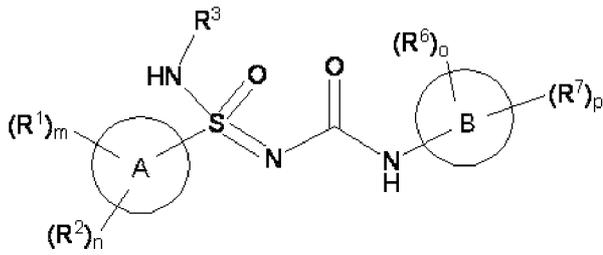
каждый Z^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидрокси; и

Z^6 представляет собой OH, OC₁- C_6 алкил, NH₂, NH(C_1 - C_6 алкил), N(C_1 - C_6 алкил)₂, NHC(O)(C_1 - C_6 алкил), NHC(O)(C_1 - C_6 алкокси) или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:

C_6 - C_{10} арила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила или 3-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, N(C_1 - C_6 алкил)₂, NH₂, NH(C_1 - C_6 алкил) и гидрокси;

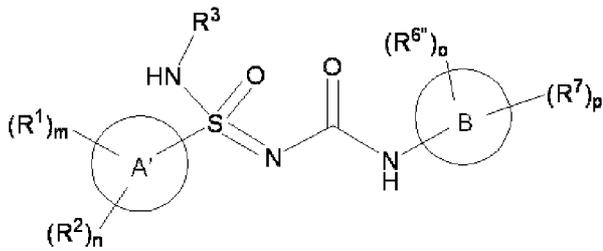
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте в данном документе описано соединение формулы AA,

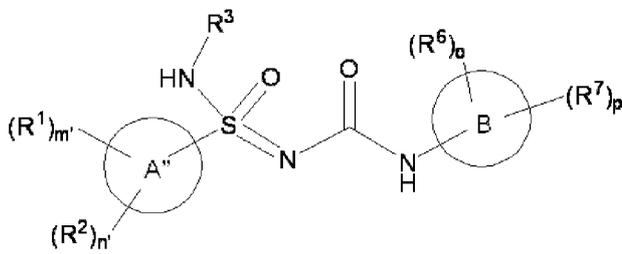


формула AA,

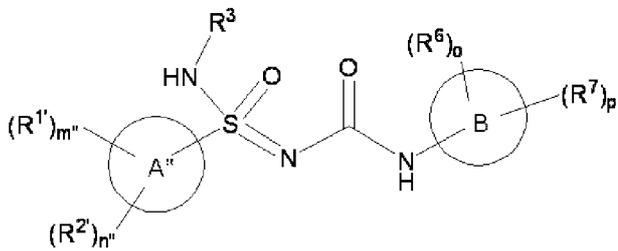
где соединение формулы AA выбрано из



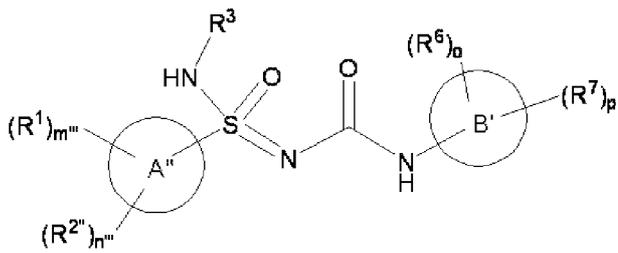
(формула AA-1),



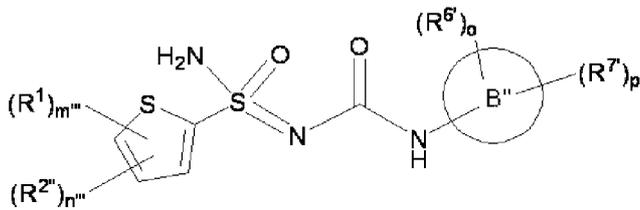
(формула AA-2),



(формула AA-3),



(формула AA-4) и



(формула AA-5),

где

$m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$m' = 0, 1$ или 2 ;

$n' = 0, 1$ или 2 ;

при этом сумма m' и n' составляет $0, 1$ или 3 ;

$m'' = 0, 1$ или 2 ;

$n'' = 0, 1$ или 2 ;

при этом сумма m'' и n'' составляет 2 ;

$m''' = 1$;

$n''' = 1$;

$o = 1$ или 2 ;

$p = 0, 1, 2$ или 3 ;

при этом сумма o и p составляет от 1 до 4 ;

где

A' выбран из:

6-10-членного гетероарила,

C_6 - C_{10} арила,

5-членного гетероарила, содержащего 2 или более гетероатомов,

5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N , NH и NR^1 , и

5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O и S , при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$;

A'' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S , при этом гетероатом связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$;

B представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома N , или его N -оксид;

B' представляет собой 2-пиридил, 3-пиридил или N -оксид одного из них;

B'' представляет собой 4-пиридил или его N -оксид;

где

по меньшей мере один R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NHC(O)$ формулы AA-2, формулы AA-3 и формулы AA-4;

по меньшей мере один $R^{6'}$ находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NHC(O)$ формулы AA-5;

по меньшей мере один $R^{6''}$ находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NHC(O)$ формулы AA-1;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN , NO_2 , CO - C_1 - C_6 алкила, CO - C_6 - C_{10} арила, CO (5-10-членный-гетероарил), CO_2 - C_1 - C_6 алкила, CO_2 - C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $NHCOC_1$ -

C_6 алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCOC_2-C_6$ алкинила, $NHCOOC_1-C_6$ алкила, $NH-(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1-C_6 алкила, $S(O_2)C_1-C_6$ алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1-C_6$ алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OSO(5-10-членный-гетероарил)$, $OSO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCOC_1-C_6$ алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$ и $NHCOC_2-C_6$ алкинила;

при этом каждый C_1-C_6 алкильный заместитель и каждый C_1-C_6 алкокси-заместитель C_3-C_7 циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо;

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

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4-C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, OC_3-C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1-C_6$ алкила, $OS(O_2)C_6-C_{10}$ арила, $S(O_2)C_6-C_{10}$ арила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, $S(O_2)C_6-C_{10}$ арил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_{10} циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, оксо,

NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 ;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $\text{SOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO-C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{CO(5-10-членный-гетероарил)}$, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO(5-10-членный-гетероарил)}$, $\text{OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}_2$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{NHCO(5-10-членный-гетероарил)}$, $\text{NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$, $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{NHCOOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NH-(C=NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S(O}_2\text{)C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S(O}_2\text{)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S(O)C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO(5-10-членный-гетероарил)}$, $\text{OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{NHCO(5-10-членный-гетероарил)}$, $\text{NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$ и $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила;

при этом каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильный заместитель и каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси-заместитель $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{NHCO(5-10-членный-гетероарил)}$ и $\text{NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)_2 , и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OS(O}_2\text{)C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{S(O}_2\text{)C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{S(O}_2\text{)C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо,

NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 ;

$\text{R}^{2''}$ представляет собой F или CH_3 ;

или, если соединение формулы AA представляет собой соединение формулы AA-4, одна пара из R^1 и $\text{R}^{2''}$ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)_2 , и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OS(O)}_2\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{S(O)}_2\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{S(O)}_2\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 ;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $\text{COC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO(5-10-членный-гетероарил)}$, $\text{OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S(O)}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO(5-10-членный-гетероарил)}$, $\text{OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{NHCO(5-10-членный-гетероарил)}$, $\text{NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$, $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилокси и $\text{S(O)}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила; и при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{NHCO(5-10-членный-гетероарил)}$ и $\text{NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами,

соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галоген, оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкоксид, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкил, C_6 - C_{10} арил и $CONR^8R^9$;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из неразветвленного C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксид, C_1 - C_6 галогеналкоксид, галоген, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 алкил, CO_2C_1 - C_6 алкил, CO_2C_3 - C_8 циклоалкил, $OCOC_1$ - C_6 алкил, $OCOC_6$ - C_{10} арил, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арил, 5-10-членного гетероарил, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкил, $N(C_1-C_6$ алкил)₂, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкил, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, и 3-10-членного гетероциклоалкил, и C_2 - C_6 алкенил,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галоген, CN, оксо, C_1 - C_6 алкоксид, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкил, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членного гетероарил, $OCOC_1$ - C_6 алкил, $OCOC_6$ - C_{10} арил, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкил, $NHCOC_6$ - C_{10} арил, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 алкинил, C_6 - C_{10} арилкоксид и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкил; и при этом C_1 - C_6 алкоксид, которым замещены R^6 или R^7 , необязательно замещен одним или несколькими из гидроксид, C_6 - C_{10} арил или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галоген, оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкоксид, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкил, C_6 - C_{10} арил и $CONR^8R^9$;

R^6 выбран из C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкоксид, C_1 - C_6 галогеналкоксид, галоген, NO_2 , COC_1 - C_6 алкил, CO_2C_1 - C_6 алкил, CO_2C_3 - C_8 циклоалкил, $OCOC_1$ - C_6 алкил, $OCOC_6$ - C_{10} арил, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арил, 5-10-членного гетероарил, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкил, $N(C_1-C_6$ алкил)₂, $CONR^8R^9$,

SF_5 , SC_1-C_6 алкила, $S(O_2)C_1-C_6$ алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C_2-C_6 алкенила,

где $R^{6''}$ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OCO(5-10-членный-гетероарил)$, $OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCOC_1-C_6$ алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCOC_2-C_6$ алкинила, C_6-C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1-C_6$ алкила; и при этом C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, которыми замещен $R^{6''}$, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксид, C_6-C_{10} арила или NR^8R^9 , или где $R^{6''}$ необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или одна пара из $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

R^{10} представляет собой C_1-C_6 алкил;

каждый из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1-C_6$ алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; при этом C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими из гидроксид, галогена, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_7 циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

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

каждый из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

и

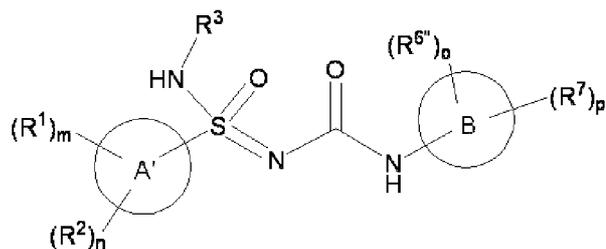
R^3 выбран из водорода, циано, гидроксид, $CO_2C_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-

R^{14}
 $(C_1-C_2 \text{ алкилен})$
 C_6 алкила и \diagup , при этом C_1-C_2 алкиленовая группа необязательно замещена посредством оксо;

R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10} арил, при этом каждый C_1-C_6 алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен 1 или 2 R^6 ; или его фармацевтически приемлемая соль.

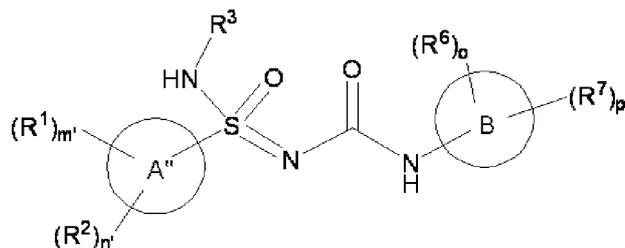
Формула AA

В некоторых вариантах осуществления формула AA соответствует формуле AA-1



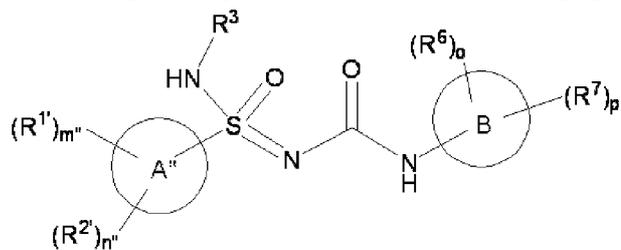
(формула AA-1).

В некоторых вариантах осуществления формула AA соответствует формуле AA-2



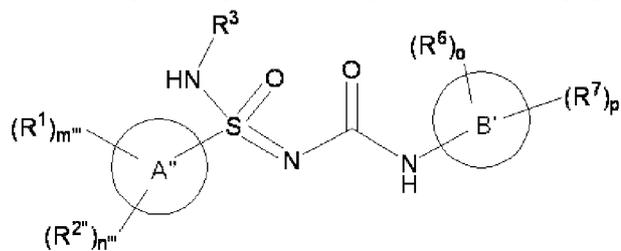
(формула AA-2).

В некоторых вариантах осуществления формула AA соответствует формуле AA-3



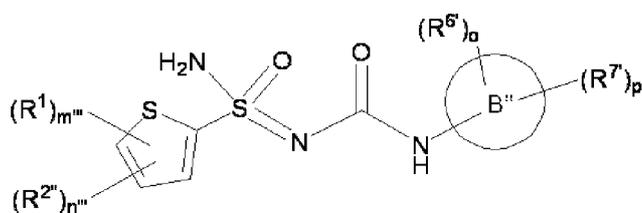
(формула AA-3).

В некоторых вариантах осуществления формула AA соответствует формуле AA-4



(формула AA-4).

В некоторых вариантах осуществления формула AA соответствует формуле AA-5



(формула AA-5).

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

Переменные m , m' , m'' , n , n' и n''

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

В некоторых вариантах осуществления $m=0$ или 1 .

В некоторых вариантах осуществления $m=1$ или 2 .

В некоторых вариантах осуществления $m=0$ или 2 .

В некоторых вариантах осуществления $m=0$.

В некоторых вариантах осуществления $m=1$.

В некоторых вариантах осуществления $m=2$.

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

В некоторых вариантах осуществления $n=0$ или 1 .

В некоторых вариантах осуществления $n=1$ или 2 .

В некоторых вариантах осуществления $n=0$ или 2 .

В некоторых вариантах осуществления $n=0$.

В некоторых вариантах осуществления $n=1$.

В некоторых вариантах осуществления $n=2$.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: $m=1$, и $n=0$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: $m=1$, и $n=1$.

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

В некоторых вариантах осуществления $m'=0$ или 1 .

В некоторых вариантах осуществления $m'=1$ или 2 .

В некоторых вариантах осуществления $m'=0$ или 2 .

В некоторых вариантах осуществления $m'=0$.

В некоторых вариантах осуществления $m'=1$.

В некоторых вариантах осуществления $m'=2$.

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

В некоторых вариантах осуществления $n'=0$ или 1 .

В некоторых вариантах осуществления $n'=1$ или 2 .

В некоторых вариантах осуществления $n'=0$ или 2 .

В некоторых вариантах осуществления $n'=0$.

В некоторых вариантах осуществления $n'=1$.

- В некоторых вариантах осуществления $n'=2$.
- В некоторых вариантах осуществления $m'=0$, и $n'=0$.
- В некоторых вариантах осуществления $m'=1$, и $n'=0$.
- В некоторых вариантах осуществления $m'=2$, и $n'=1$.
- В некоторых вариантах осуществления $m'=1$, и $n'=2$.
- При этом сумма m' и n' составляет 0, 1 или 3.
- В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2: $m'=1$, и $n'=0$.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=0$, 1 или 2.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=0$ или 1.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=1$ или 2.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=0$ или 2.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=0$.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=1$.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=2$.
- В некоторых вариантах осуществления $n''=0$, 1 или 2.
- В некоторых вариантах осуществления $n''=0$ или 1.
- В некоторых вариантах осуществления $n''=1$ или 2.
- В некоторых вариантах осуществления $n''=0$ или 2.
- В некоторых вариантах осуществления $n''=0$.
- В некоторых вариантах осуществления $n''=1$.
- В некоторых вариантах осуществления $n''=2$.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=0$, и $n''=2$.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=2$, и $n''=0$.
- В некоторых вариантах осуществления $m''=1$, и $n''=1$.
- При этом сумма m'' и n'' составляет 2.
- В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3: $m''=1$, и $n''=1$.
- Кольцо A, A' и A'' и замещения по кольцу A, A' и A''

Кольцо A

- В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-10-членный гетероарил или C₇-C₁₀арил.
- В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-членный гетероарил.
- В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-10-членный гетероарил.
- В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный гетероарил.
- В некоторых вариантах осуществления A представляет собой C₆-C₁₀арил.
- В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR¹.
- В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом S(O)(NHR³)=N.

В некоторых вариантах осуществления А является отличным от фрагмента, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, 2-тиофенила, 2-фуранила или фенила, монозамещенного посредством R^1 или R^2 в *орто*-положении относительно связи, соединяющей фенил с фрагментом S(O)(NH).

В некоторых вариантах осуществления А выбран из группы, состоящей из 3-фуранила, 3-тиофенила, пирролила, имидазоила, триазолила, тиазолила, тиadiaзолила, оксадиазолила, оксазолила, пиридила, пиримидинила, триазинила, бензимидазолила, бензотиофена, бензофуранила, индазолила, бензотриазолила, хинолинила, хиназолинила и бензотриазинила.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой тиофенил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой тиазолил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой имидазолил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пирролил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой оксазолил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой фуранил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой изоксазолил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой изотиазолил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой триазолил (например, 1,2,3-триазолил или 1,2,4-триазолил).

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пиридинил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пиридимидинил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пиразинил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пиридазинил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой триазинил.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой фенил.

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

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

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

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

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

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

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

равняется 0, и n равняется 0 или 1.

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

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиазолил, m равняется 1, и n равняется 1.

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

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой имидазолил, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пирролил, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, m равняется 1, и n равняется 1.

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

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой изоксазолил, m равняется 1, и n равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой изотиазолил, m равняется 1, и n равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой триазолил (например, 1,2,3-триазолил или 1,2,4-триазолил), m равняется 1, и n равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиридинил, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиридимидинил, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиразинил, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиридазинил, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

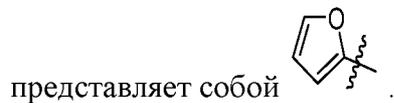
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой триазинил, m равняется 1, и n равняется 1.

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

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A (



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



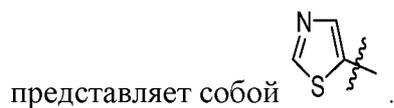
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



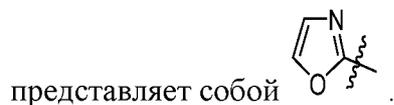
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



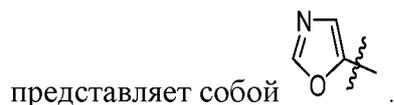
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



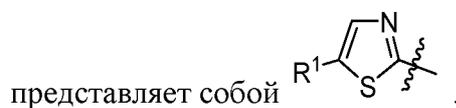
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



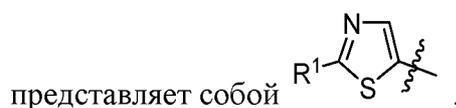
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



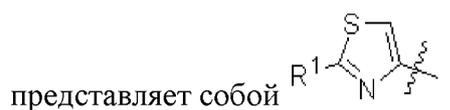
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



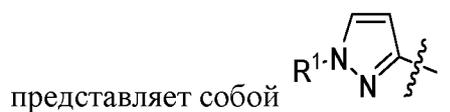
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



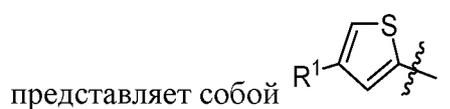
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



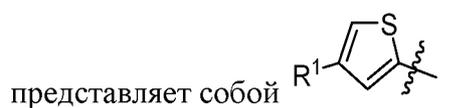
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



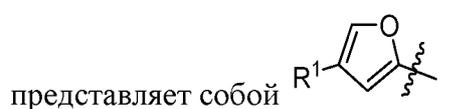
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



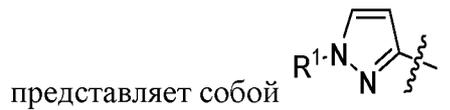
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



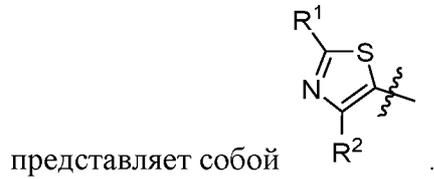
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



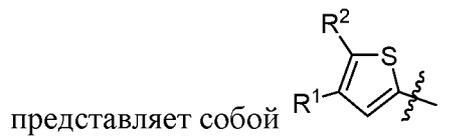
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



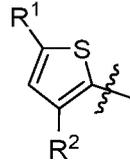
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

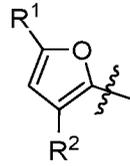


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



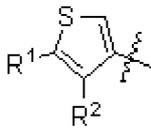
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

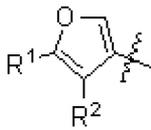


представляет собой

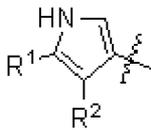
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



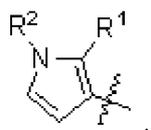
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



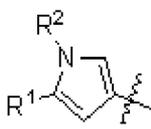
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



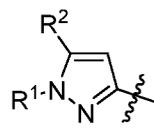
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



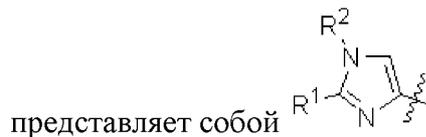
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



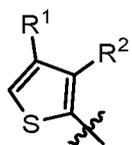
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

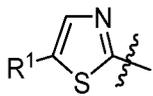


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



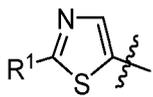
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



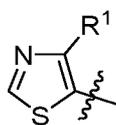
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



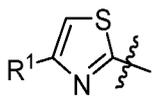
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



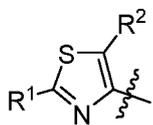
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



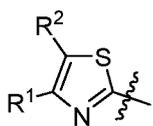
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



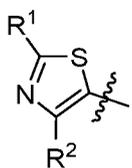
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



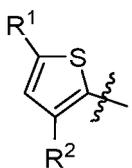
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



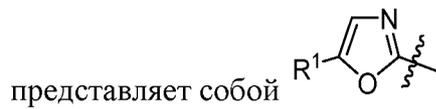
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

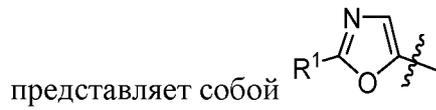


представляет собой

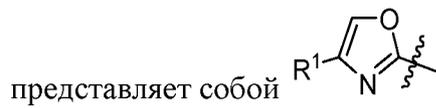
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



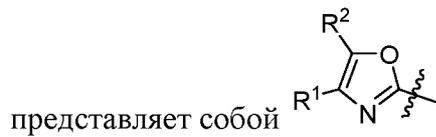
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



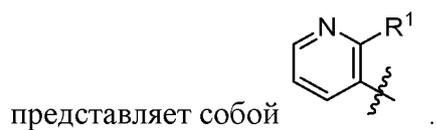
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



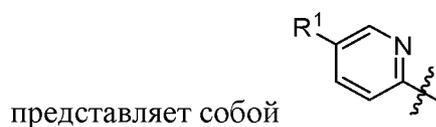
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



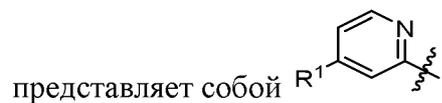
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



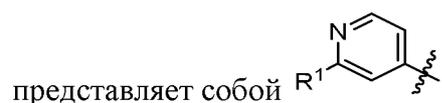
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



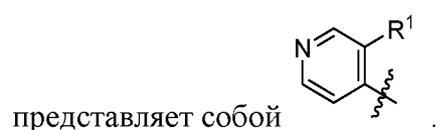
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



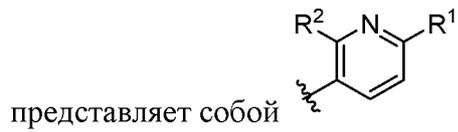
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



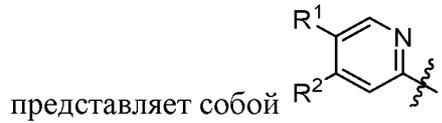
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



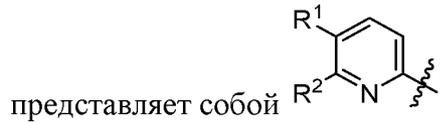
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



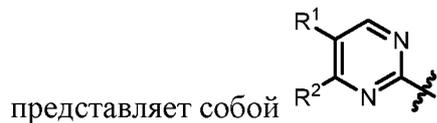
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



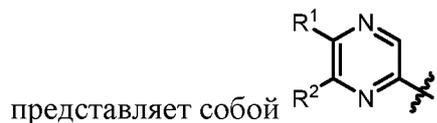
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



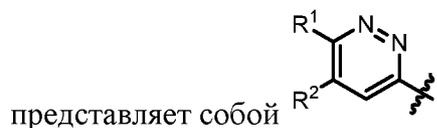
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



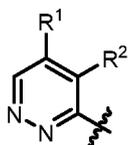
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

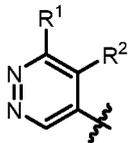


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



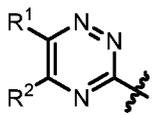
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



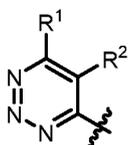
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



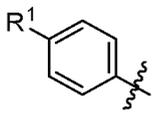
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



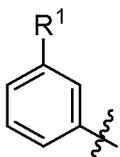
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



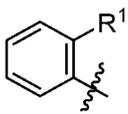
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



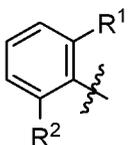
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



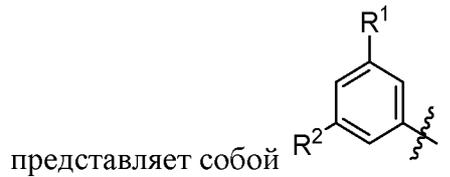
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

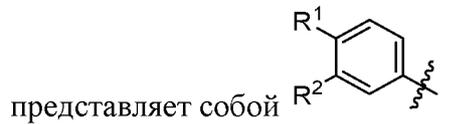


представляет собой

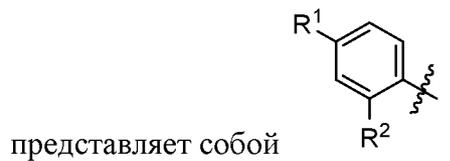
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



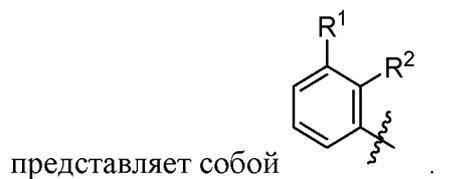
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



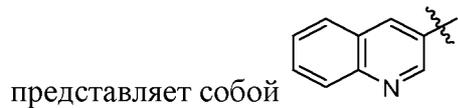
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



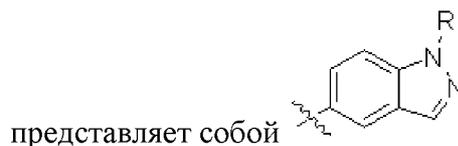
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



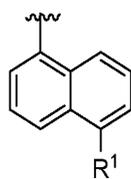
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

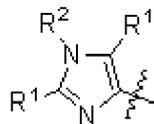


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



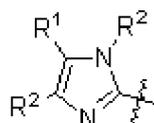
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



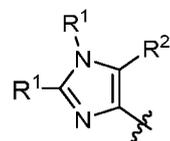
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



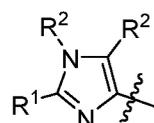
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



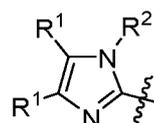
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



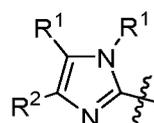
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



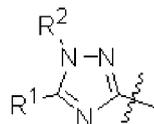
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



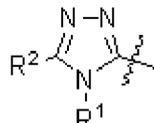
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



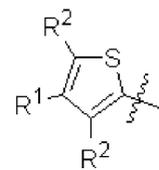
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



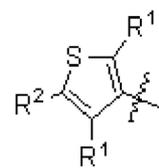
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



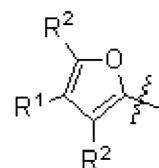
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



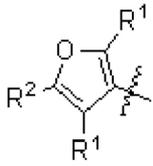
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



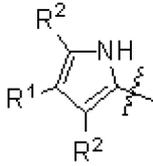
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



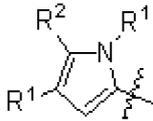
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



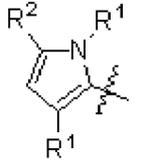
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



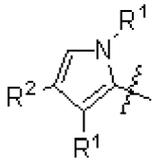
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



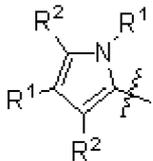
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



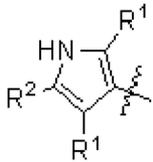
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



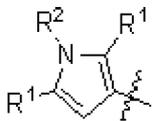
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



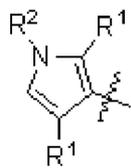
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



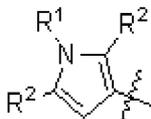
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



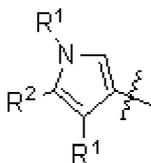
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



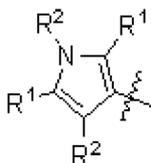
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



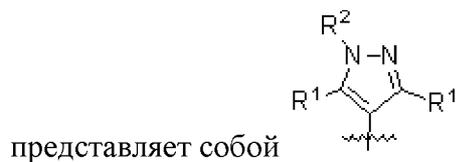
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо А представляет собой



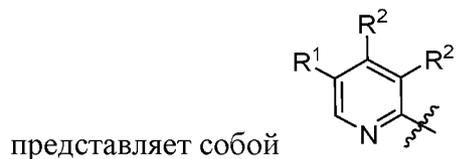
В некоторых вариантах осуществления обязательно замещенное кольцо А



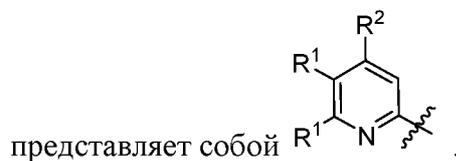
В некоторых вариантах осуществления обязательно замещенное кольцо А



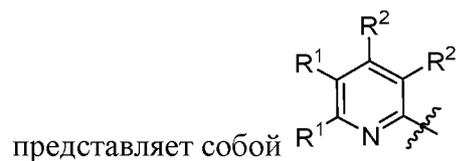
В некоторых вариантах осуществления обязательно замещенное кольцо А



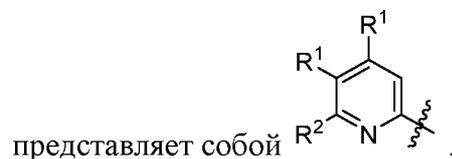
В некоторых вариантах осуществления обязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления обязательно замещенное кольцо А



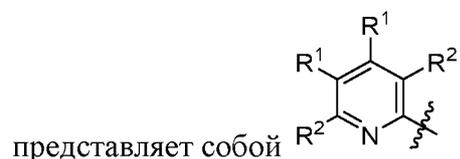
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



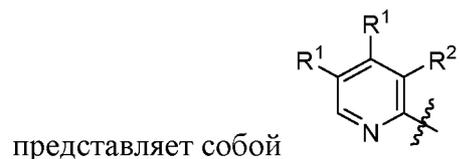
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



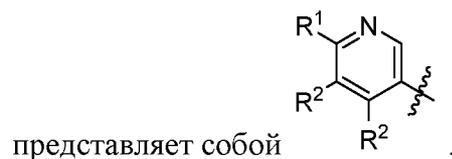
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



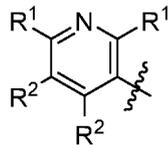
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

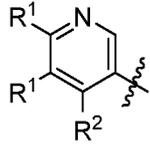


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



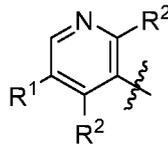
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



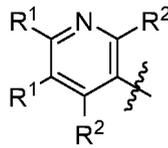
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



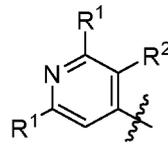
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



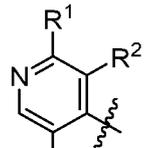
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



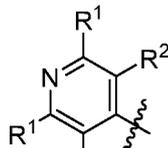
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



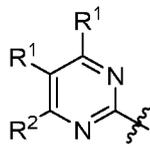
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой

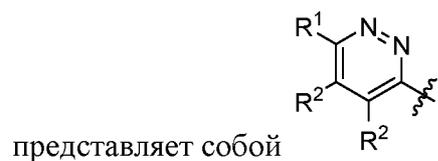
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



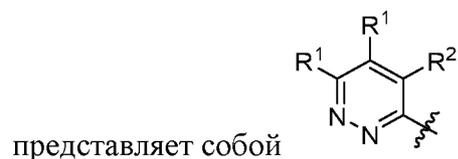
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



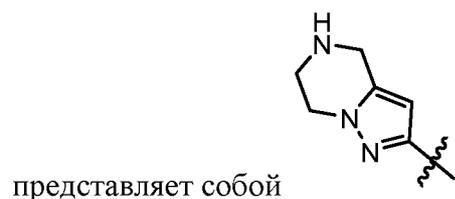
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



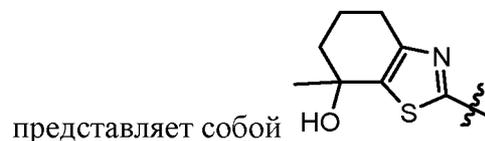
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

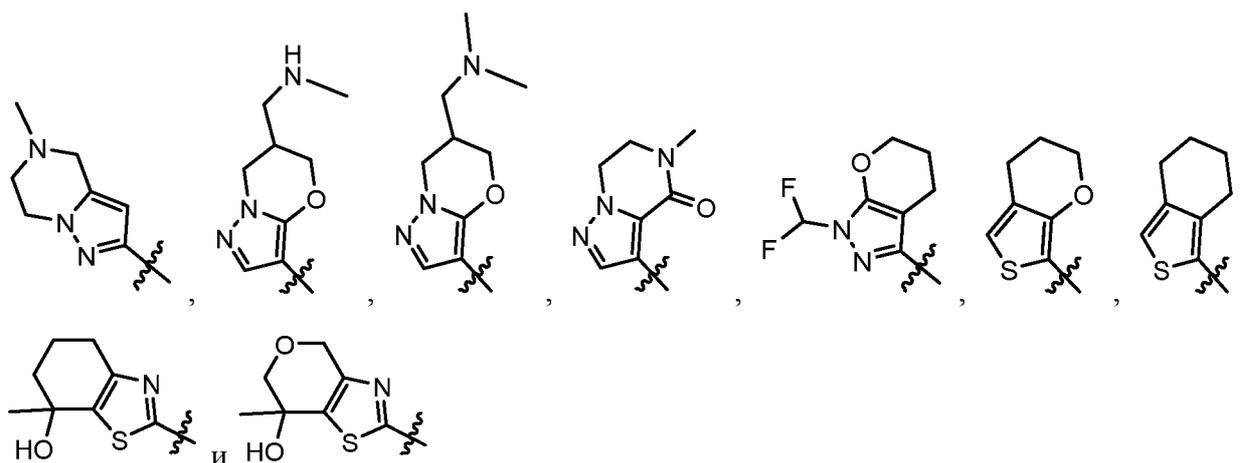


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

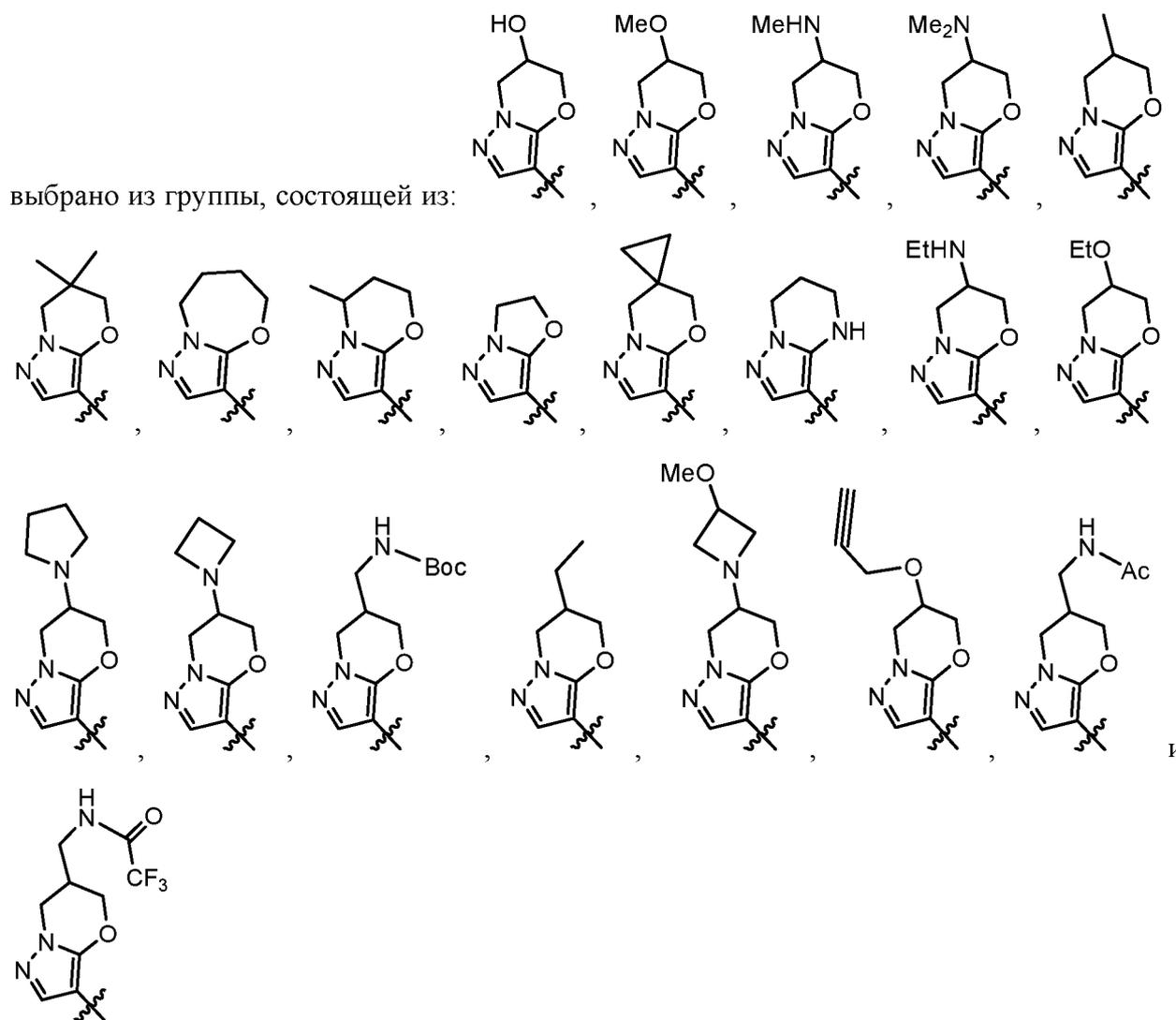


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

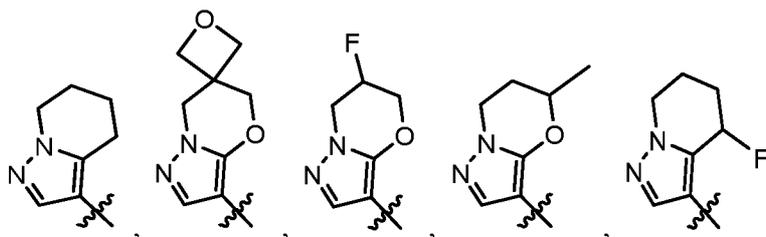




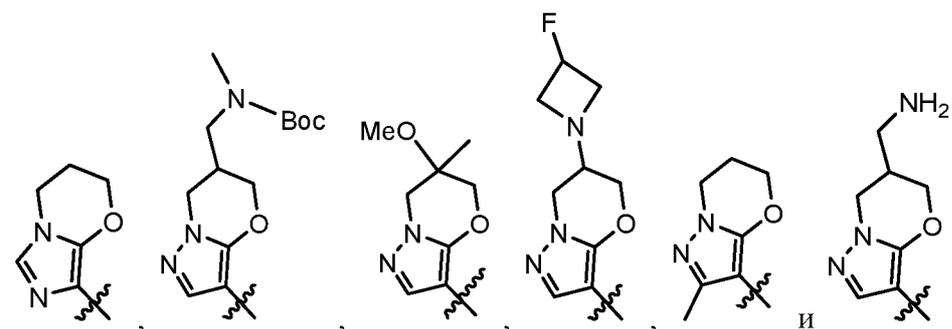
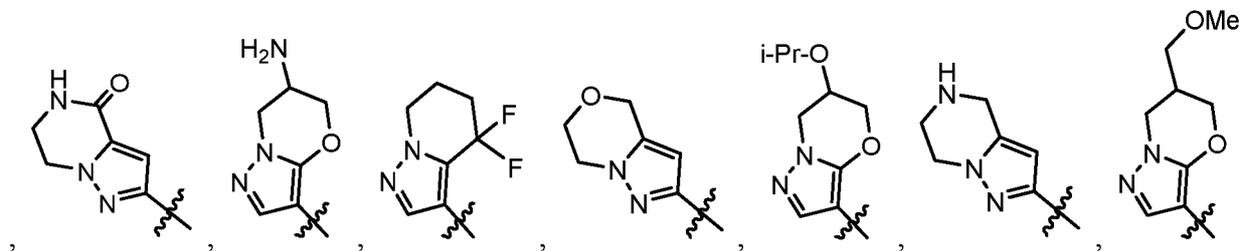
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



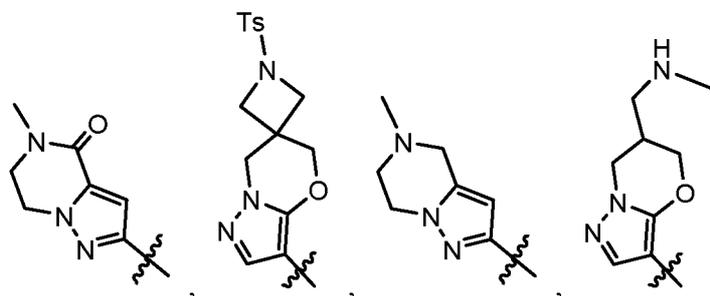
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



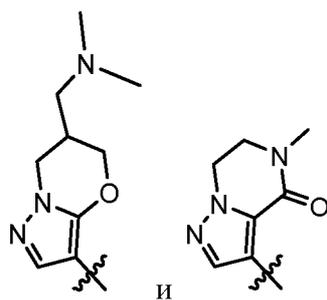
выбрано из группы, состоящей из:



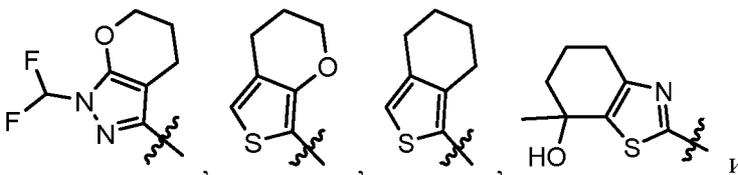
В некоторых вариантах осуществления обязательно замещенное кольцо А



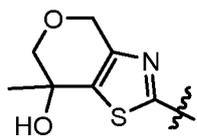
выбрано из группы, состоящей из:



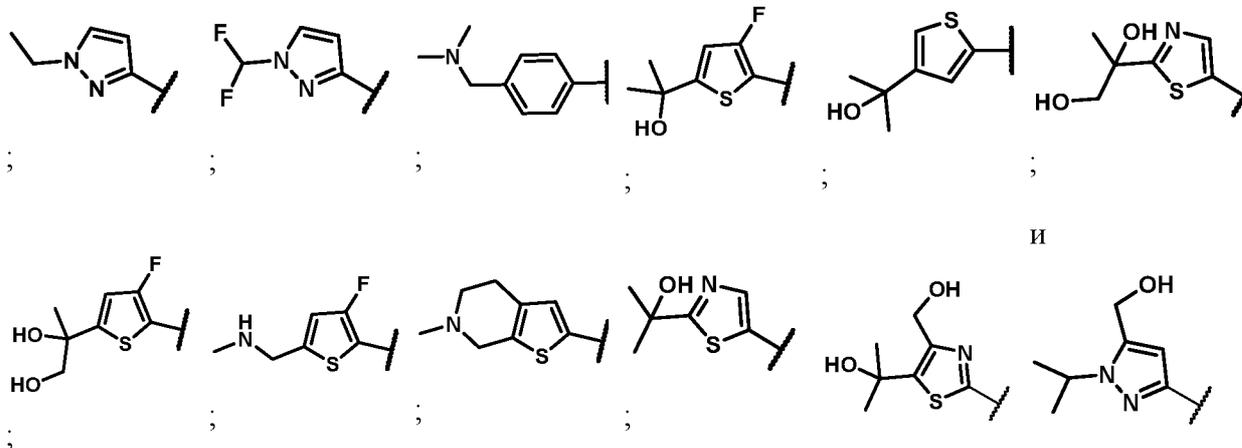
В некоторых вариантах осуществления обязательно замещенное кольцо А



выбрано из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления обязательно замещенное кольцо А выбрано из следующего:



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА, если кольцо А представляет собой фенил, то каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_3 алкила, C_5 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, F, I, CN, NO_2 , CO - C_2 - C_6 алкила, CO - C_6 - C_{10} арила, CO (5-10-членный-гетероарил), CO_2 C_1 - C_6 алкила, CO_2 C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_2$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 алкинила, $NHCOOC_1$ - C_6 алкила, NH -($C=NR^{13}$) $NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)$ C_1 - C_6 алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил обязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (3-7-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила;

при этом каждый C_1 - C_6 алкильный заместитель и каждый C_1 - C_6 алкокси-заместитель C_3 - C_7 циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно обязательно независимо замещен одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил,

$\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арил, NHCO (5-10-членный-гетероарил) и NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - или $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)_2 , и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OS(O)}_2\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{S(O)}_2\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{S(O)}_2\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA, если кольцо A представляет собой пиридил, то каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $\text{SOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO-C}_6\text{-C}_{10}$ арила, CO (5-10-членный-гетероарил), $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_2\text{-C}_6$ алкила, $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}_2$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, NHCO (5-10-членный-гетероарил), NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{NHCOOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NH(C=NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S(O)}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S(O)C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, CONR^8R^9 , 3-5-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, NHCO (5-10-членный-гетероарил), NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил) и $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила;

при этом каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильный заместитель и каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси-заместитель $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидрокси, галогена,

NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{NHCO}\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, NHCO (5-10-членный-гетероарил) и NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 .

Кольцо A', если формула AA соответствует формуле AA-1

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой 6-10-членный (например, 6-членный) гетероарил или моноциклический или бициклический $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ (например, C_6) арил, такой как фенил.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой 6-10-членный (например, 6-членный) гетероарил или моноциклический или бициклический $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ (например, C_6) арил.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой 6-10-членный (например, 6-членный) гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: A' представляет собой $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 или более гетероатомов.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом и/или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR^1 .

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $\text{S}(\text{O})(\text{NHR}^3)=\text{N}$.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой 5-членный

гетероарил, содержащий атом серы и необязательно один или несколько атомов азота.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой C_6 - C_{10} арил.

В некоторых вариантах осуществления A' является отличным от пиразолила.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой тиофенил (например, тиофен-3-ил).

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой тиазолил (например, тиазол-2-ил или тиазол-3-ил).

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой пиразолил (например, пиразол-2-ил).

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой имидазолил (например, имидазол-2-ил).

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой нафтил.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой фуранил.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой индазолил.

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

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой тиазолил, m равняется 1, и n равняется 1.

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

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой имидазолил, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой пирролил, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой оксазолил, m равняется 1, и n равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой фуранил, m равняется

1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой изоксазол, m равняется 1, и n равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой изотиазол, m равняется 1, и n равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой триазол (например, 1,2,3-триазол или 1,2,4-триазол), m равняется 1, и n равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой пиридин, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой пиридинимидин, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой пиразин, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой пиридазин, m равняется 1 или 2, и n равняется 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления A' представляет собой триазин, m равняется 1, и n равняется 1.

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

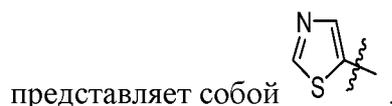
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A' (



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



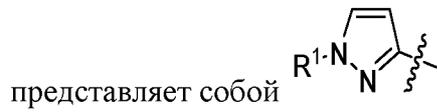
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



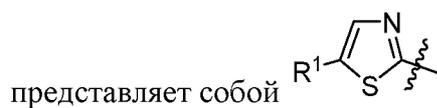
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



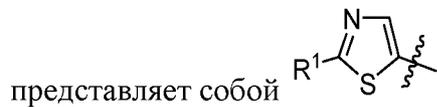
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



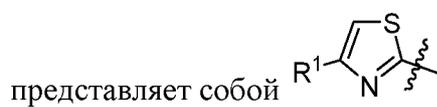
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



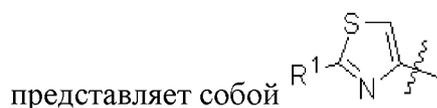
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



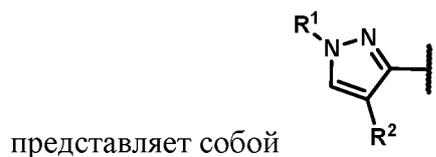
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



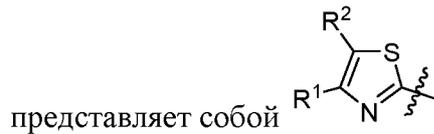
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



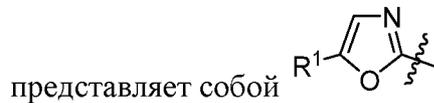
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



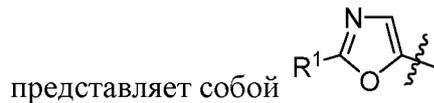
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



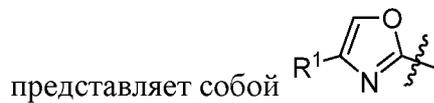
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



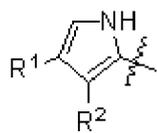
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'

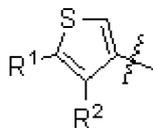


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'

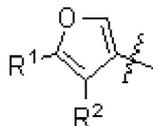


представляет собой

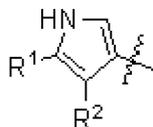
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



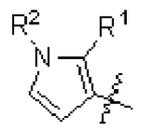
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



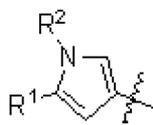
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



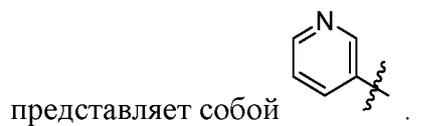
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



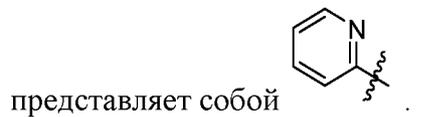
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



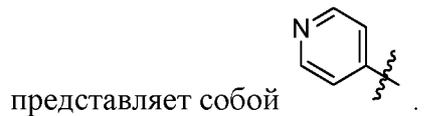
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



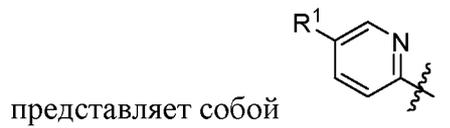
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



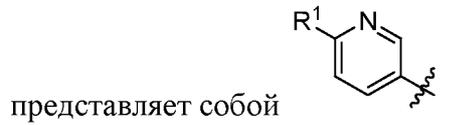
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



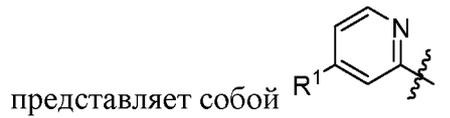
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



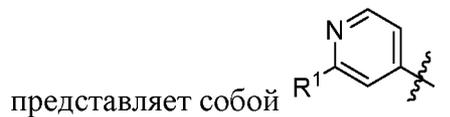
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



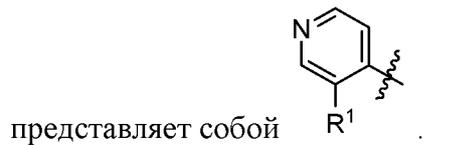
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



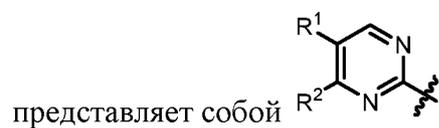
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



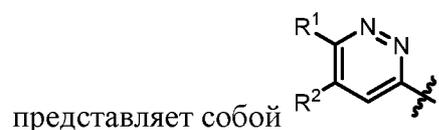
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



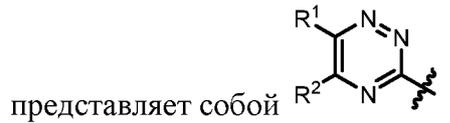
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



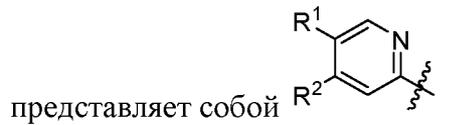
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



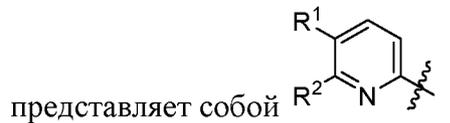
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



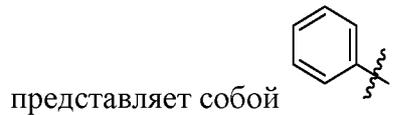
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



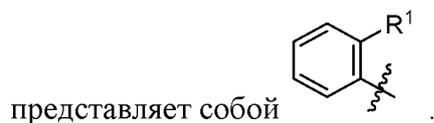
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



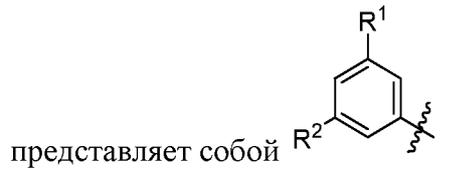
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



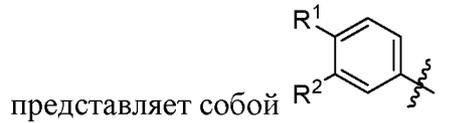
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



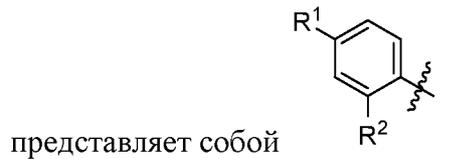
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



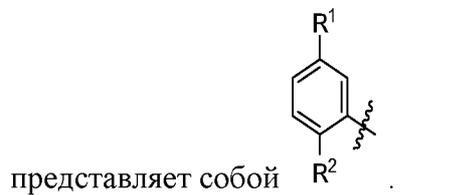
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



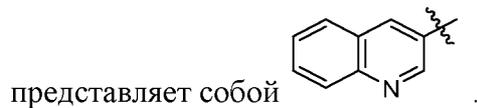
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



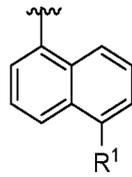
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'

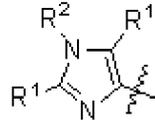


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



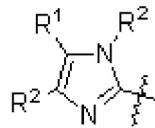
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



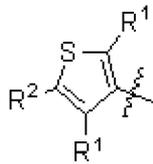
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'

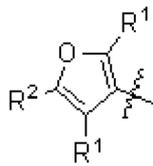


представляет собой

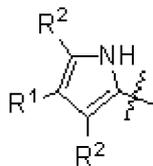
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



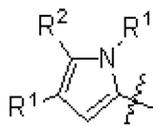
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



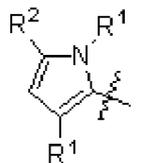
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



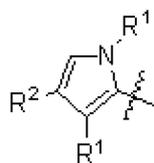
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



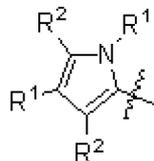
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



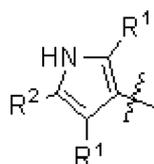
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



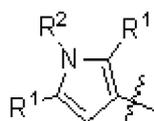
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



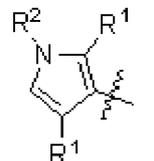
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



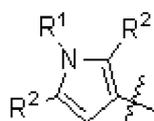
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



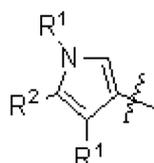
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



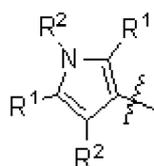
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



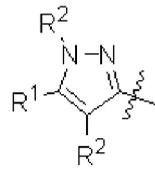
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо A' представляет собой

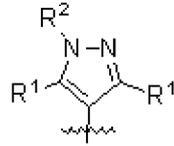


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



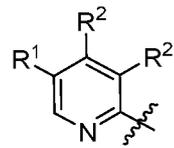
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



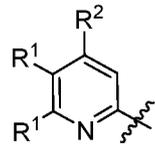
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



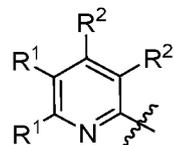
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



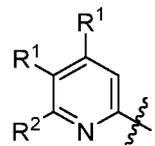
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



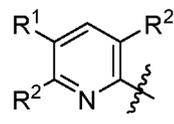
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



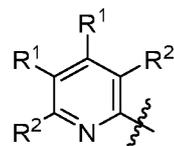
представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'

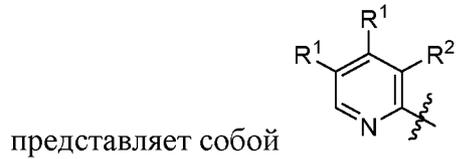


представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



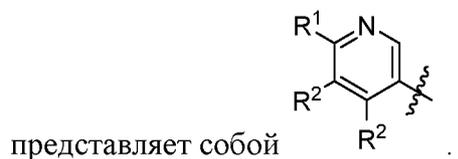
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



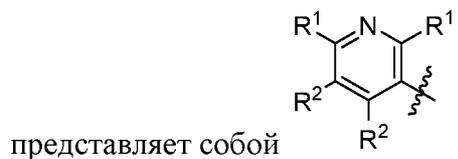
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



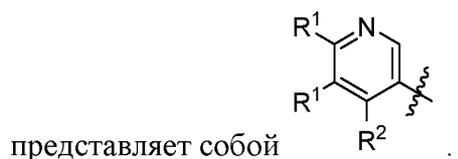
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



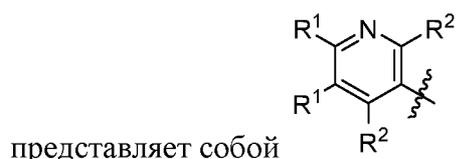
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



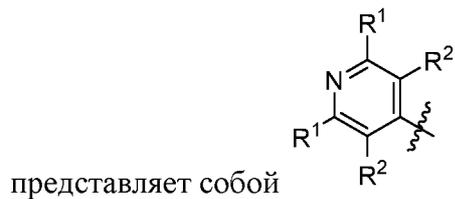
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



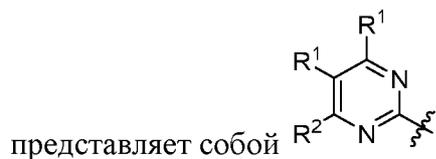
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



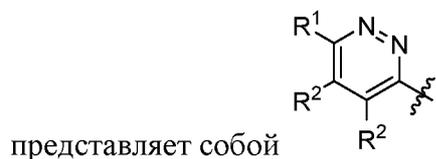
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



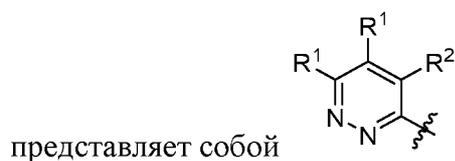
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



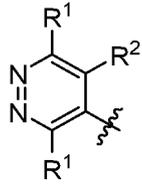
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'



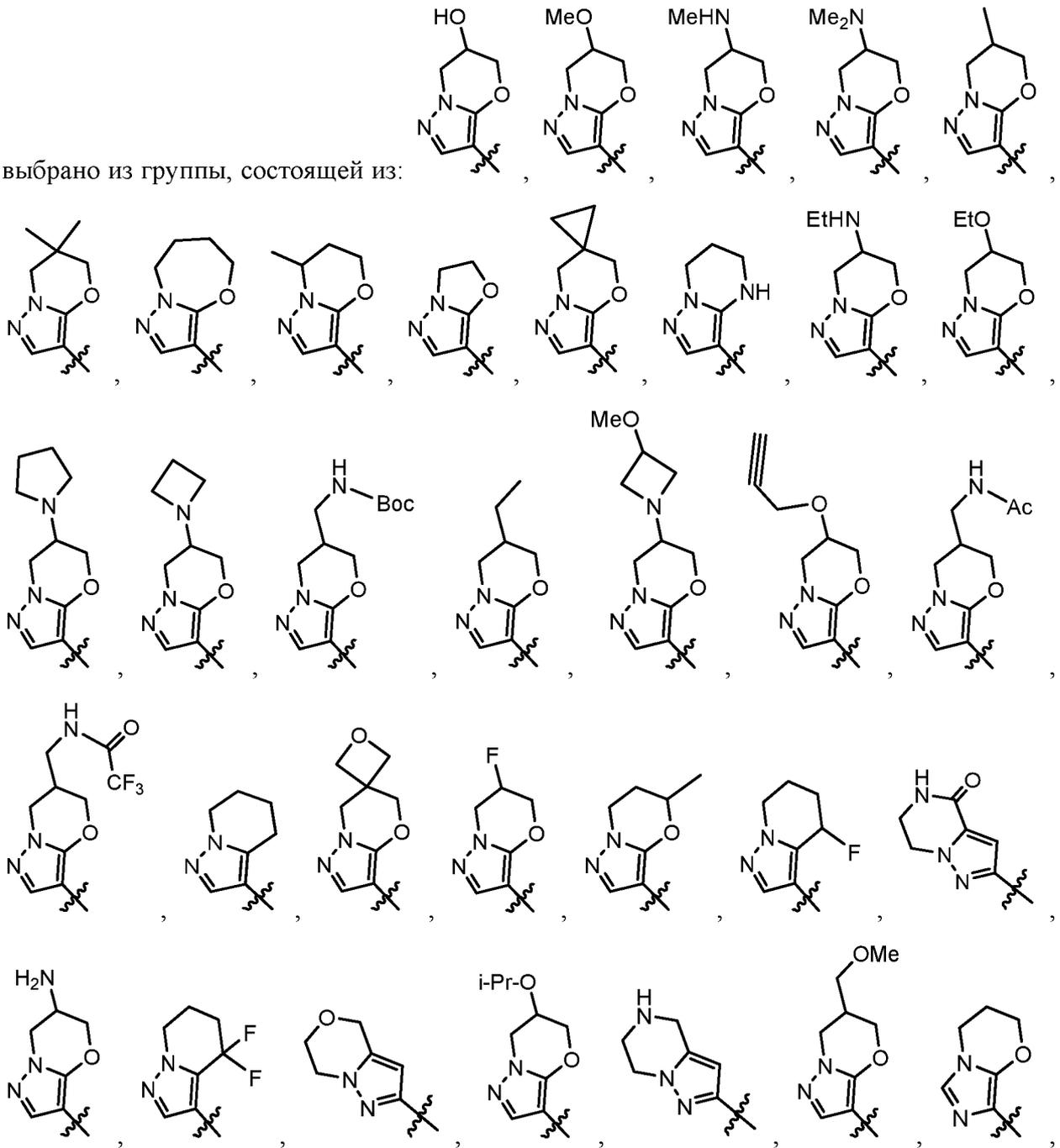
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'

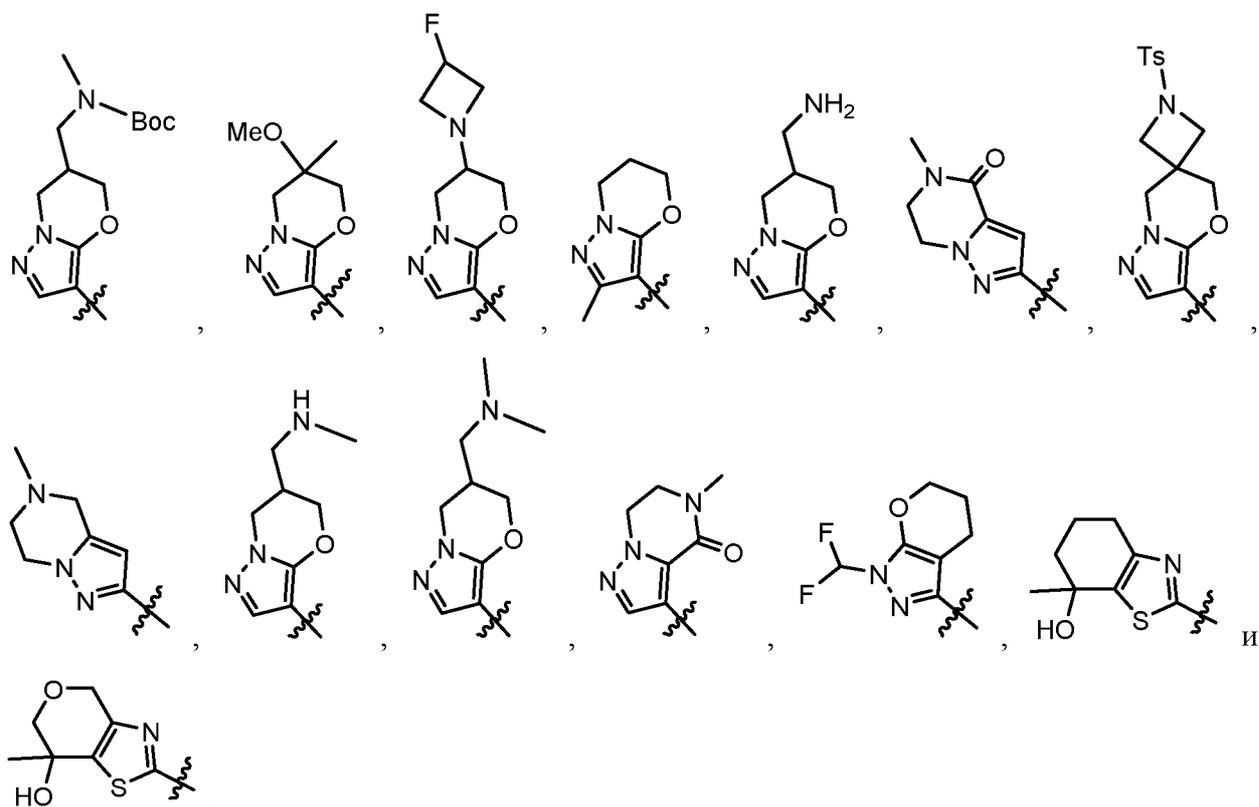


представляет собой

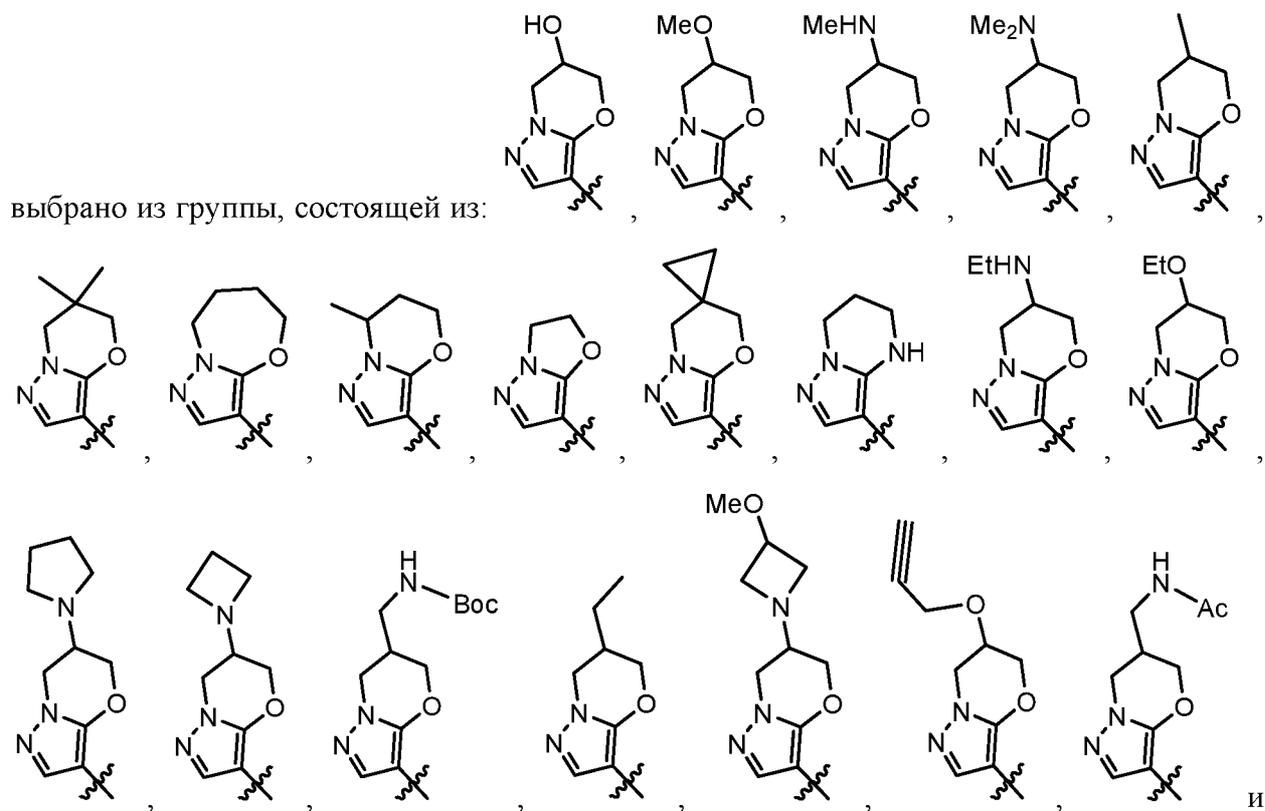
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'

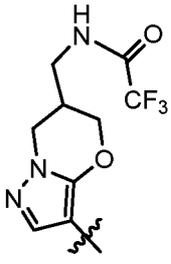
выбрано из группы, состоящей из:



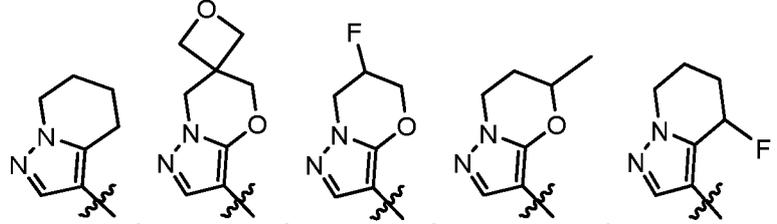


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'

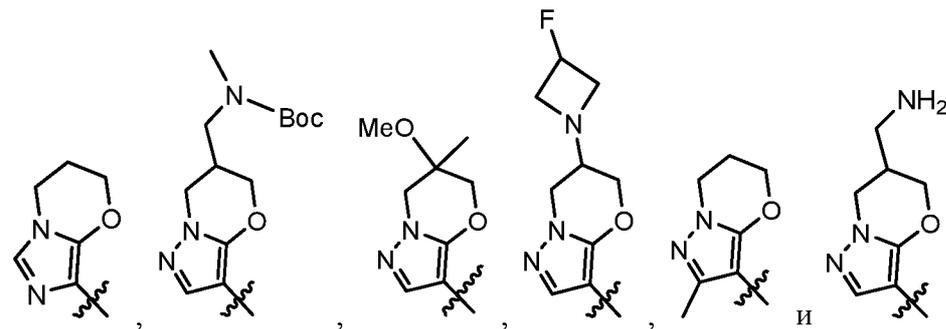
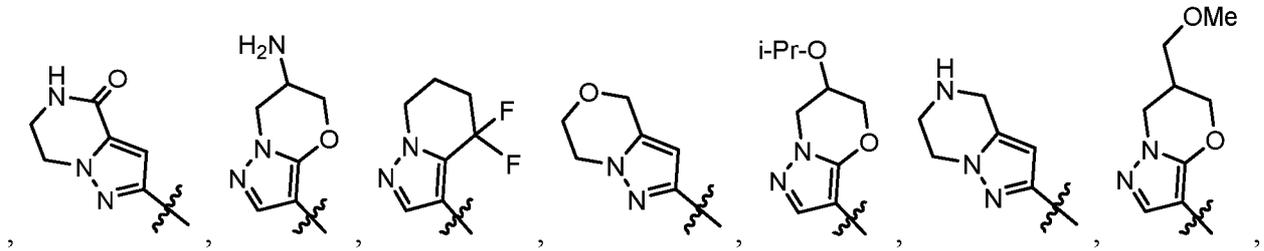




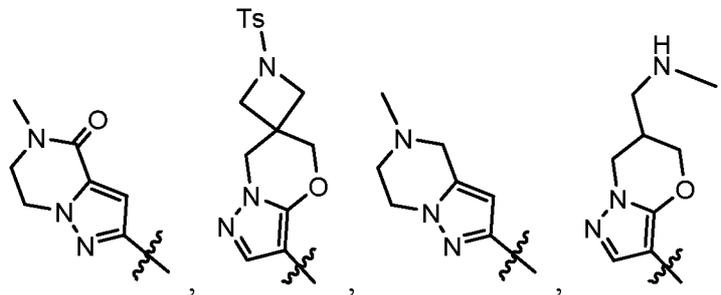
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



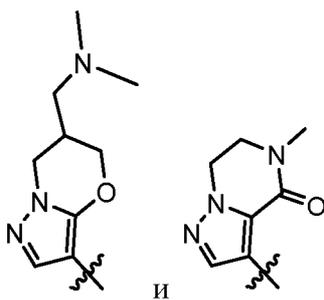
выбрано из группы, состоящей из:



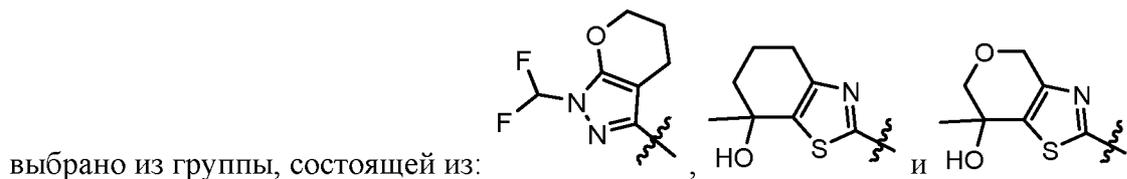
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



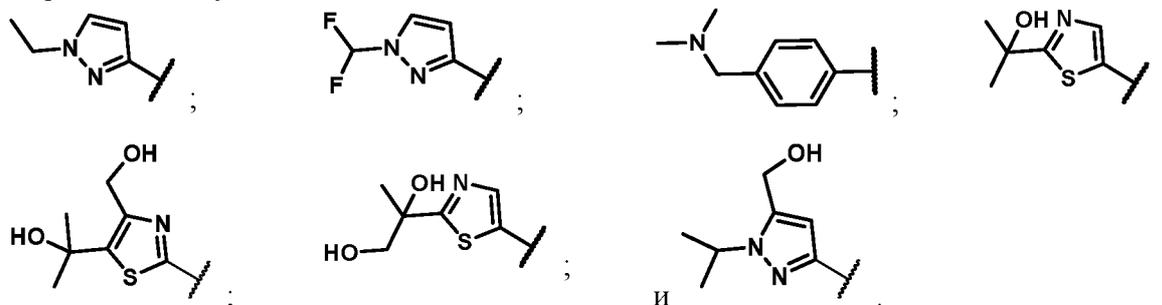
выбрано из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А'



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А' выбрано из следующего:



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1, если кольцо А' представляет собой фенил, то каждый из R¹ и R² независимо выбран из C₃алкила, C₅-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, F, I, CN, NO₂, COC₂-C₆алкила, CO-C₆-C₁₀арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₂-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, NHCOOC₁-C₆алкила, NH-(C=NR¹³)NR¹¹R¹², CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила;

при этом каждый C₁-C₆алкильный заместитель и каждый C₁-C₆алкокси-заместитель C₃-C₇циклоалкила в R¹ или R² или 3-7-членного гетероциклоалкила в R¹ или R² дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксид, галогена, NR⁸R⁹ или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и ОС₁-C₆алкила;

или одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄- или C₆-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1, если кольцо А представляет собой пиридил, то каждый из R¹ и R² независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, СОС₁-C₆алкила, СО-С₆-С₁₀арила, СО(5-10-членный-гетероарил), СО₂С₁-С₆алкила, СО₂С₃-С₈циклоалкила, ОСОС₁-С₆алкила, ОСОС₆-С₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₂-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, NHCOOC₁-C₆алкила, NH-(C=NR¹³)NR¹¹R¹², CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-5-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероарила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила;

при этом каждый C₁-C₆алкильный заместитель и каждый C₁-C₆алкокси-заместитель C₃-C₇циклоалкила в R¹ или R² или 3-7-членного гетероциклоалкила в R¹ или R² дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидрокси, галогена, NR⁸R⁹ или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил,

$\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арил, NHCO (5-10-членный-гетероарил) и NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 .

Кольцо A'', если формула AA соответствует формуле AA-2

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $\text{S}(\text{O})(\text{NHR}^3)=\text{N}$.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой тиафен-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой фуран-2-ил.

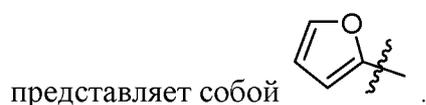
В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой одно из колец, раскрытых в данном документе ниже, необязательно замещенное таким образом, как раскрыто в данном документе ниже, где в каждом случае связь, которая показана в виде

связи, разорванной волнистой линией , соединяет A с фрагментом $\text{S}(\text{O})(\text{NHR}^3)=\text{N}$ формулы AA.

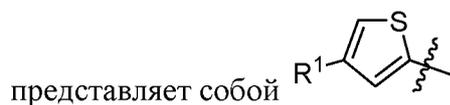
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'' (



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



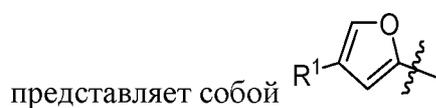
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



Кольцо A'', если формула AA соответствует формуле AA-3

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом S(O)(NHR³)=N.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой тиофен-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой фуран-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой фуран-2-ил, замещенный 2 R^{1'}.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой фуран-2-ил, замещенный 2 R^{2'}.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой фуран-2-ил,

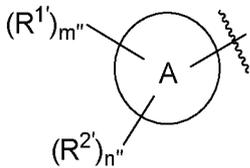
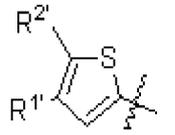
замещенный 1 R^1 и замещенный 1 R^2 .

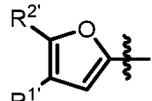
В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой тиофен-2-ил, замещенный 2 R^1 .

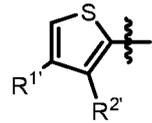
В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой тиофен-2-ил, замещенный 2 R^2 .

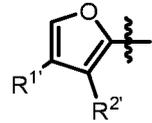
В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой тиофен-2-ил, замещенный 1 R^1 и замещенный 1 R^2 .

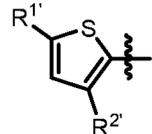
В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой одно из колец, раскрытых в данном документе ниже, необязательно замещенное таким образом, как раскрыто в данном документе ниже, где в каждом случае связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет A'' с фрагментом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

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

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'' представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'' представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'' представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A'' представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A



Кольцо A'', если соединение представляет собой соединение формулы AA-4

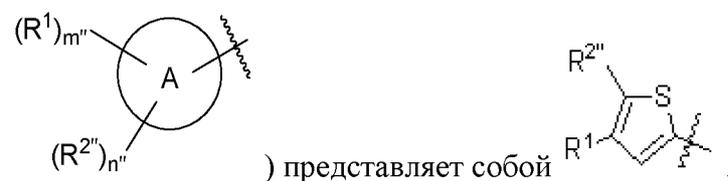
В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом S(O)(NHR³)=N.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой тиофен-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой фуран-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления A'' представляет собой одно из колец, раскрытых в данном документе ниже, необязательно замещенное таким образом, как раскрыто в данном документе ниже, где в каждом случае связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет A с фрагментом S(O)(NHR³)=N формулы AA.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A (



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



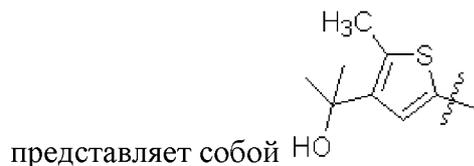
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



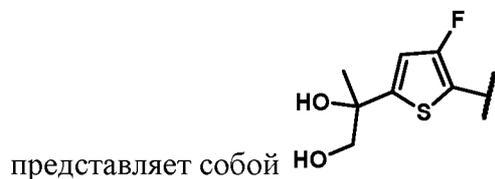
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''

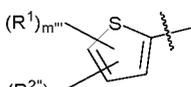


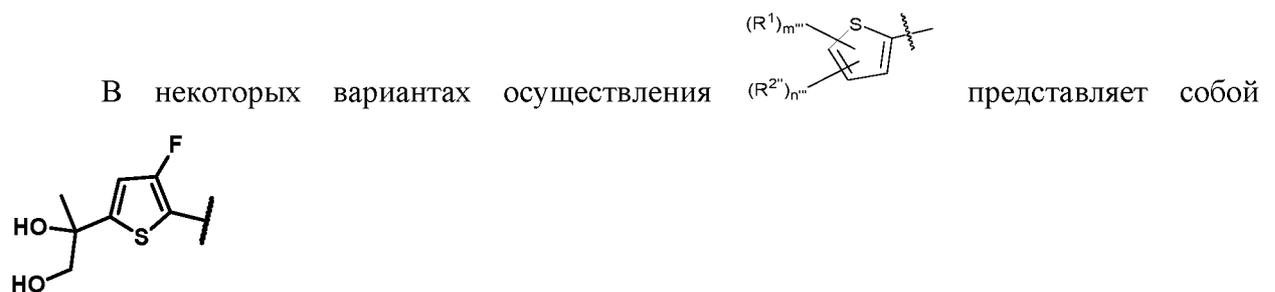
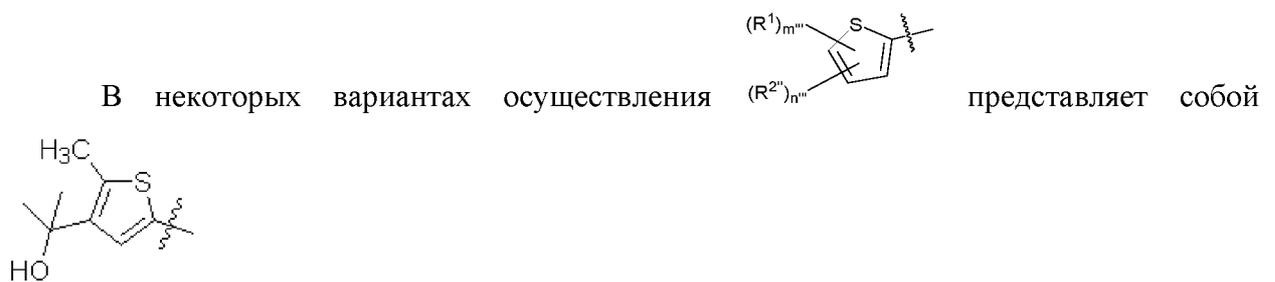
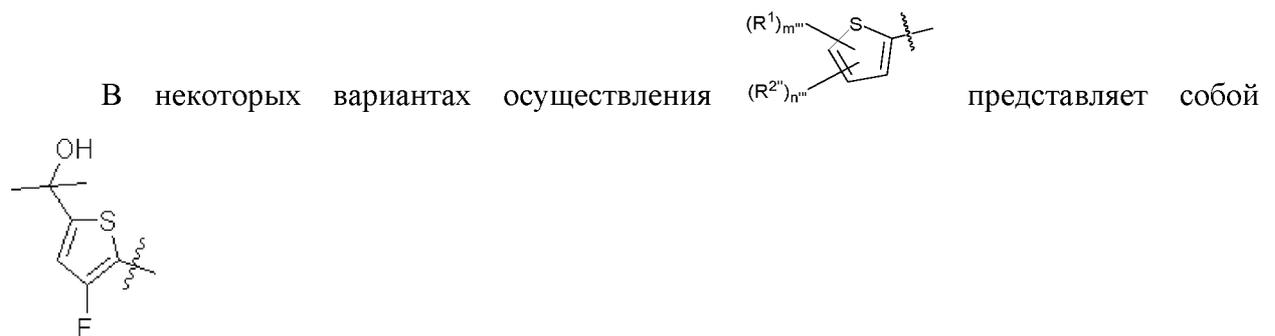
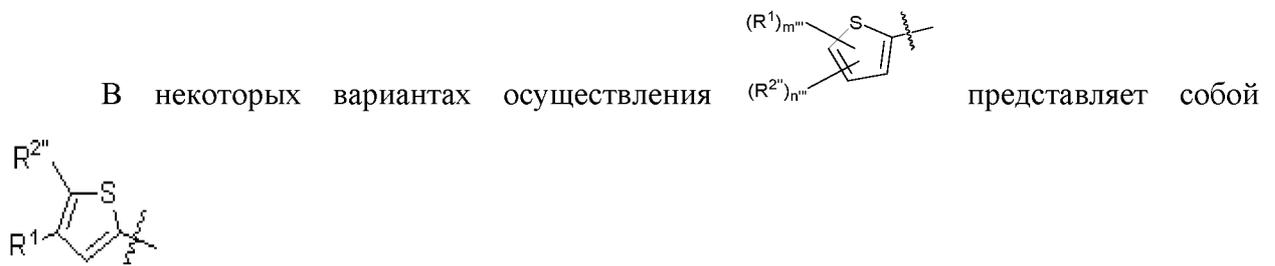
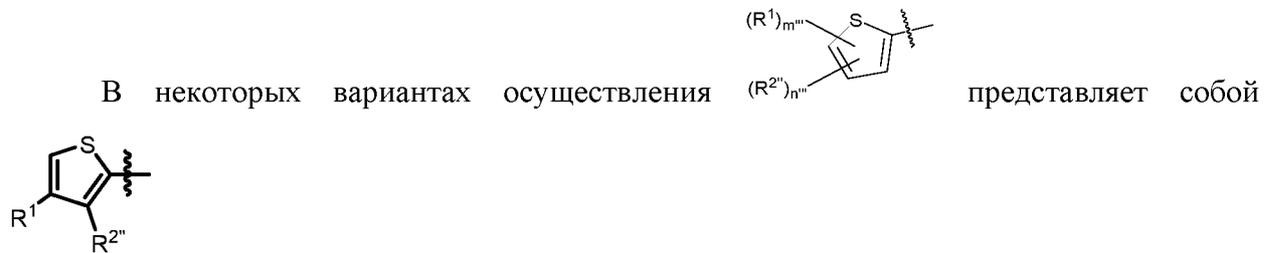
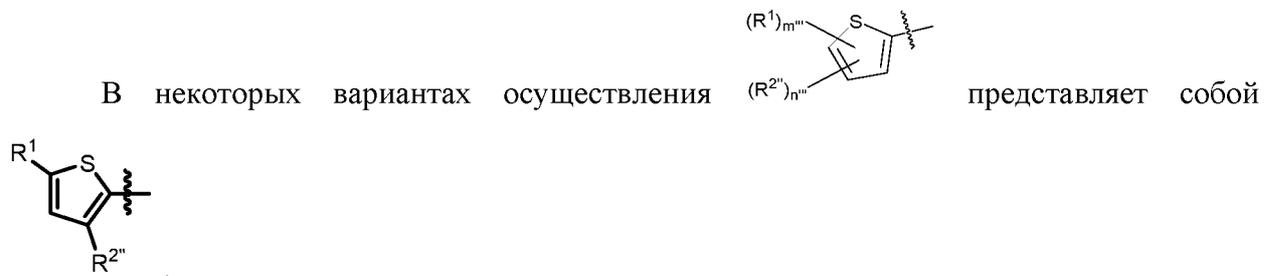
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''

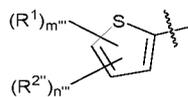
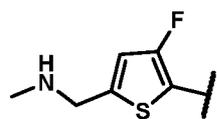


В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



Кольцо $(R^1)_{m''}$ , если формула AA соответствует формуле AA-5





В некоторых вариантах осуществления $(R^1)_{m'''}(R^2)_{n'''}$ представляет собой

Группы, представляющие собой R^1 , R^1 , R^2 , R^2 и R^2

Группы, представляющие собой R^1 и R^2

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; галогена; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO $_2$ C_1 - C_6 алкила; CO $_2$ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC $_1$ - C_6 алкила; OCOC $_6$ - C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH $_2$; NHC $_1$ - C_6 алкила; N(C_1 - C_6 алкил) $_2$; CONR $^8R^9$; SF $_5$; S(O $_2$)NR $^{11}R^{12}$; S(O) C_1 - C_6 алкила и S(O $_2$) C_1 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена или NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH $_3$; COCH $_2$ CH $_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пирозола; S(O $_2$)CH $_3$ и S(O $_2$)NR $^{11}R^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH $_3$; COCH $_2$ CH $_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора;

хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила и фтора. Например, R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил. Например, R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора. Например, R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил (например, R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил; или R^1 представляет собой 1,2-дигидрокси-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; галогена; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO $_2$ C_1 - C_6 алкила; CO $_2$ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC $_1$ - C_6 алкила; OCOC $_6$ - C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH $_2$; NHC $_1$ - C_6 алкила; N(C_1 - C_6 алкил) $_2$; CONR $^8R^9$; SF $_5$; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; S(O) C_1 - C_6 алкила и S(O $_2$) C_1 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксила, галогена или NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH $_3$; COCH $_2$ CH $_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-

пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила и 1,2,3-тригидрокси-2-пропила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 .

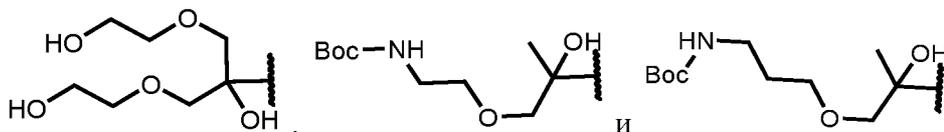
В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-амино-2-гидрокси-проп-2-ила; 1-ацетида-2-гидрокси-проп-2-ила и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-2-гидрокси-проп-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) R^{15} .

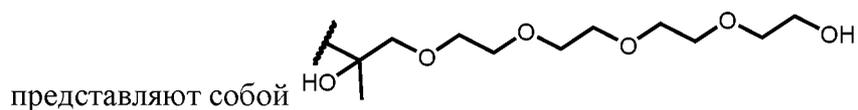
В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$ или 2) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила; 1-(2-бензилоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В определенных вариантах осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из:



В определенных вариантах осуществления (например, $a_2 > 1$) один или несколько R^1



В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из (метиламино)метила; (2,2-дифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (2,2,2-трифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; 2-((метил)аминометил)-проп-2-ила; 2-((метил)амино)-проп-2-ила; (метил)(циклопропилметил)аминометила; (метил)(2-(диметиламино)эт-1-ил)аминометила; (циклобутил)(метил)аминометила; 1-(циклобутил)амино-эт-1-ила; изопропиламинометила; (циклобутил)аминометила; циклогептиламинометила; тетрагидропираниламинометила; втор-бутиламинометила; этиламинометила; аллиламинометила; (2,2-дифторэт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)(метил)аминометила; 2-фтор-1-диметиламино-эт-1-ила; 1-диметиламино-2,2-дифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-трифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-триметилэт-1-ила и диметиламино(циклопропил)метила (например, один или несколько R^1 представляют собой диметиламинометил или метиламинометил).

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_2 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В качестве неограничивающих примеров R^1 представляет собой этил или диформетил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, представляют собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами. Например, R^1 представляет собой 5-метил-оксазолидин-2-он-5-ил.

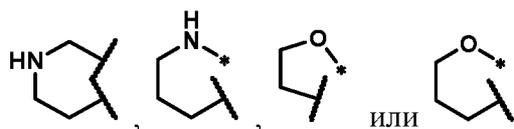
В некоторых из каких-либо вышеуказанных вариантов осуществления R^1 один или несколько R^2 независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкокси, и галогена.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо (например, C_5 - или C_6 карбоциклическое кольцо) или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и б) если

один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила (например, метила), C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси (например, изопропоксила), OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или оксетанила) и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена (например, фтора), C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹ (например, амино, метиламино или диметиламино), =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₅-C₆карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, метила, изопропоксила, азетидинила, оксетанила, при этом метил, изопропоксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, фтора, амино, метиламино и диметиламино; или

R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе, независимо образуют



, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, метила, изопропоксила, азетидинила, оксетанила, причем метил, изопропоксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, фтора, амино, метиламино и диметиламино; при этом звездочка обозначает точку присоединения к атому углерода; и  представляет собой точку присоединения к атому углерода или азота.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно бициклическое спироциклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо, причем

карбоциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, оксо-, метил-, изопропоксил-, азетидинил-, оксетанил-, при этом метил-, изопропоксил-, азетидинил- и оксетанил- необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, фторидной, амино-, метиламино- и диметиламино-.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно бициклическое спироциклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), где карбоциклическое или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, оксо-, метил-, изопропоксил-, азетидинил-, оксетанил-, при этом метил-, изопропоксил-, азетидинил- и оксетанил- необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, фторидной, амино-, метиламино- и диметиламино-.

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

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

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

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

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

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

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

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

Группы, представляющие собой R^1 и R^2 , если формула AA соответствует формуле AA-1

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидроксидными, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогенной,

оксо, C₁-C₆алкокси или NR⁸R⁹; C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена, оксо, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксидов, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена, оксо, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксидов, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; C₁-C₆галогеналкила; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆галогеналкокси; галогена; CN; CO-C₁-C₆алкила; CO-C₆-C₁₀арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆алкила; CO₂C₃-C₈циклоалкила; OCOC₁-C₆алкила; OCOC₆-C₁₀арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C₆-C₁₀арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC₁-C₆алкила; N(C₁-C₆алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O)C₁-C₆алкила и S(O₂)C₁-C₆алкила.

В некоторых вариантах осуществления R¹, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена или NR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления R¹, если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиазолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

В некоторых вариантах осуществления R¹, если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиазолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

В некоторых вариантах осуществления R¹, если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора. Например, R¹ представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил (например, R¹ представляет собой 2-гидрокси-2-пропил; или R¹ представляет собой 1,2-дигидрокси-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления R¹, если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила и фтора. Например, R¹ представляет собой 2-гидрокси-2-пропил. Например, R¹ представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; галогена; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂ C_1 - C_6 алкила; CO₂ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC C_1 - C_6 алкила; OCOC C_6 - C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC C_1 - C_6 алкила; N(C_1 - C_6 алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O) C_1 - C_6 алкила и S(O₂) C_1 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена или NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиазолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиазолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют,

независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила и 1,2,3-тригидрокси-2-пропила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 .

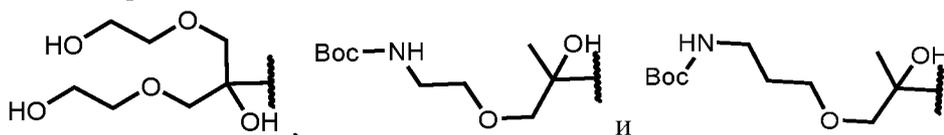
В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-амино-2-гидрокси-проп-2-ила; 1-ацетида-2-гидрокси-проп-2-ила и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-2-гидрокси-проп-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) R^{15} .

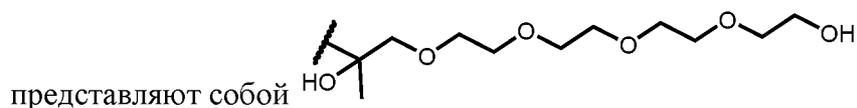
В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$ или 2) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила; 1-(2-бензилоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В определенных вариантах осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из:



В определенных вариантах осуществления (например, $a_2 > 1$) один или несколько R^1



В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из (метиламино)метила; (2,2-дифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (2,2,2-трифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; 2-((метил)аминометил)-проп-2-ила; 2-((метил)амино)-проп-2-ила; (метил)(циклопропилметил)аминометила; (метил)(2-(диметиламино)эт-1-ил)аминометила; (циклобутил)(метил)аминометила; 1-(циклобутил)амино-эт-1-ила; изопропиламинометила;

(циклобутил)аминометила; циклогептиламинометила; тетрагидропираниламинометила; втор-бутиламинометила; этиламинометила; аллиламинометила; (2,2-дифторэт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)(метил)аминометила; 2-фтор-1-диметиламино-эт-1-ила; 1-диметиламино-2,2-дифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-трифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-триметилэт-1-ила и диметиламино(циклопропил)метила (например, один или несколько R^1 представляют собой диметиламинометил или метиламинометил).

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_2 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В качестве неограничивающих примеров R^1 представляет собой этил или дифформетил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, представляют собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами. Например, R^1 представляет собой 5-метил-оксазолидин-2-он-5-ил.

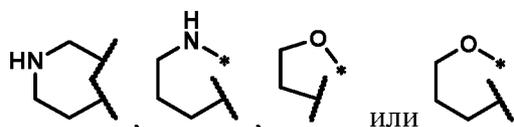
В некоторых из каких-либо вышеуказанных вариантов осуществления R^1 один или несколько R^2 независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкокси, и галогена.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо (например, C_5 - или C_6 карбоциклическое кольцо) или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила (например, метила), C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси (например, изопропоксила), OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, S(O₂) C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или оксетанила) и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, S(O₂) C_6 - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил

необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена (например, фтора), C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 (например, амина, метиламина или диметиламина), $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_5 - C_6 карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо, метила, изопропоксила, азетидинила, оксетанила, при этом метил, изопропоксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, фтора, амина, метиламина и диметиламина; или

R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе, независимо образуют



, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо, метила, изопропоксила, азетидинила, оксетанила, причем метил, изопропоксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, фтора, амина, метиламина и диметиламина; при этом звездочка обозначает точку присоединения к атому углерода; и  представляет собой точку присоединения к атому углерода или азота.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно бициклическое спироциклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо, причем карбоциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо, метила, изопропоксила, азетидинила, оксетанила, при этом метил, изопропоксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, фтора, амина, метиламина и диметиламина.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно бициклическое спироциклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы)

азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), где карбоциклическое или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, оксо, метил, изопророксила, азетидинила, оксетанила, при этом метил, изопророксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, фтора, амина, метиламина и диметиламина.

Группы, представляющие собой R¹ и R², если формула AA соответствует формуле AA-2

В некоторых вариантах осуществления R¹, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидроксид, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C₁-C₆алкокси или NR⁸R⁹; C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксид, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксид, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; C₁-C₆галогеналкила; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆галогеналкокси; галогена; CN; CO-C₁-C₆алкила; CO-C₆-C₁₀арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆алкила; CO₂C₃-C₈циклоалкила; OCOC₁-C₆алкила; OCOC₆-C₁₀арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C₆-C₁₀арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC₁-C₆алкила; N(C₁-C₆алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O)C₁-C₆алкила и S(O₂)C₁-C₆алкила.

В некоторых вариантах осуществления R¹, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксид, галогена или NR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления R¹, если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопроропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

В некоторых вариантах осуществления R¹, если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; дифторметила; изопроропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-

пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила и фтора. Например, R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил. Например, R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора. Например, R^1 , если присутствует, представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил (например, R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил; или R^1 представляет собой 1,2-дигидрокси-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; галогена; CN ; CO - C_1 - C_6 алкила; CO - C_6 - C_{10} арила; CO (5-10-членный-гетероарил); CO_2 C_1 - C_6 алкила; CO_2 C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC_1 - C_6 алкила; OCOC_6 - C_{10} арила; OCO (5-10-членный-гетероарил); OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; NHC_1 - C_6 алкила; $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $_2$; CONR^8R^9 ; SF_5 ; $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{S}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкила и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена или NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила и 1,2,3-тригидрокси-2-пропила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 .

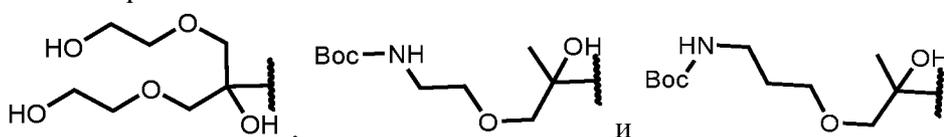
В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-амино-2-гидрокси-проп-2-ила; 1-ацетиламино-2-гидрокси-проп-2-ила и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-2-гидрокси-проп-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) R^{15} .

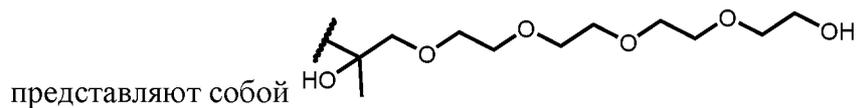
В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$ или 2) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила; 1-(2-бензилоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В определенных вариантах осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из:



В определенных вариантах осуществления (например, $a_2 > 1$) один или несколько R^1



В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из (метиламино)метила; (2,2-дифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (2,2,2-трифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; 2-((метил)аминометил)-проп-2-ила; 2-((метил)амино)-проп-2-ила; (метил)(циклопропилметил)аминометила; (метил)(2-(диметиламино)эт-1-ил)аминометила; (циклобутил)(метил)аминометила; 1-(циклобутил)амино-эт-1-ила; изопропиламинометила; (циклобутил)аминометила; циклогептиламинометила; тетрагидропираниламинометила; втор-бутиламинометила; этиламинометила; аллиламинометила; (2,2-дифторэт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)(метил)аминометила; 2-фтор-1-диметиламино-эт-1-ила; 1-диметиламино-2,2-дифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-трифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-триметилэт-1-ила и диметиламино(циклопропил)метила (например, один или несколько R^1 представляют собой диметиламинометил или метиламинометил).

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_2 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В качестве неограничивающих примеров R^1 представляет собой этил или диформетил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, представляют собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами. Например, R^1 представляет собой 5-метил-оксазолидин-2-он-5-ил.

В некоторых из каких-либо вышеуказанных вариантов осуществления R^1 один или несколько R^2 независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидроксигруппами, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкокси, и галогена.

В некоторых вариантах осуществления одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, если соединение формулы AA представляет собой соединение формулы AA-2, и при

этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

Группы, представляющие собой R^{1'} и R^{2'}, если формула AA соответствует формуле AA-3

В некоторых вариантах осуществления R^{1'}, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидроксид, C₂-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C₁-C₆алкокси или NR⁸R⁹; C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксид, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксид, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; C₁-C₆галогеналкила; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆галогеналкокси; Cl; Br; I; CN; CO-C₁-C₆алкила; CO-C₆-C₁₀арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆алкила; CO₂C₃-C₈циклоалкила; OCOC₁-C₆алкила; OCOC₆-C₁₀арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C₆-C₁₀арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC₁-C₆алкила; N(C₁-C₆алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O)C₁-C₆алкила и S(O₂)C₁-C₆алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^{1'}, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксид или NR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления R^{1'}, если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; изопропила; этила; 2-гидрокси-2-пропила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; 1-(диметиламино)этила; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹². В некоторых из данных вариантов осуществления R^{1'} представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил. Например, R^{1'} представляет собой 2-гидрокси-2-пропил. В качестве другого примера R^{1'} представляют

собой 1,2-дигидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2-метокси-2-пропила; 1-(диметиламино)этила; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. Например, R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; Cl; Br; I; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1 - C_6 алкила; CO_2C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC_1 - C_6 алкила; OCOC_6 - C_{10} арила; OCO (5-10-членный-гетероарил); OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; NHC_1 - C_6 алкила; $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $_2$; CONR^8R^9 ; SF_5 ; $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{S}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкила и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксила, галогена или NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; изопропила; этила; 2-гидрокси-2-пропила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2-метокси-2-пропила; 1-(диметиламино)этила; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. Например, R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил (например, R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил; или R^2 представляет собой 1,2-дигидрокси-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2-метокси-2-пропила; 1-

(диметиламино)этила; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$. Например, R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила и 1,2,3-тригидрокси-2-пропила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 .

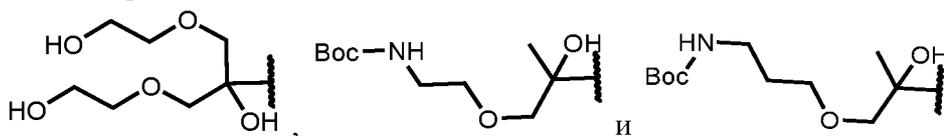
В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-амино-2-гидрокси-проп-2-ила; 1-ацетида-2-гидрокси-проп-2-ила и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-2-гидрокси-проп-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) R^{15} .

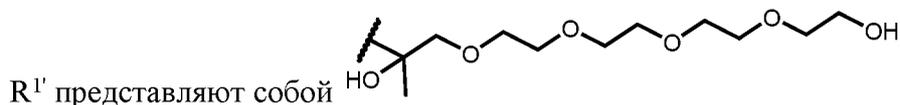
В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$ или 2) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтоксид)-2-гидрокси-2-пропила; 1-(2-бензилоксиэтоксид)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтоксид)-2-гидрокси-2-пропила.

В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтоксид)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтоксид)-2-гидрокси-2-пропила.

В определенных вариантах осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из:



В определенных вариантах осуществления (например, $a_2 > 1$) один или несколько



В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 независимо представляют собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбран из: 1-(диметиламино)этила; 2-((метил)аминометил)-проп-2-ила; 2-((метил)амино)-проп-2-ила; (1-(циклобутил)амино-эт-1-ила; 2-фтор-1-диметиламино-эт-1-

ила; 1-диметиламино-2,2-дифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-трифторэт-1-ила и 1-диметиламино-2,2,2-триметилэт-1-ила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_2 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_2 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В качестве неограничивающих примеров R^1 представляет собой этил или дифторэтил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, представляют собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами. Например, R^1 представляет собой 5-метил-оксазолидин-2-он-5-ил.

В некоторых из каких-либо вышеуказанных вариантов осуществления R^1 один или несколько R^2 независимо выбраны из C_2 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкокси, Br, Cl и I.

В некоторых вариантах осуществления одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

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

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

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

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

R¹ и R², если формула AA соответствует формуле AA-4

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 -

C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксидов, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксидов, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; галогена; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂ C_1 - C_6 алкила; CO₂ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC C_1 - C_6 алкила; OCOC C_6 - C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC C_1 - C_6 алкила; N(C_1 - C_6 алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O) C_1 - C_6 алкила и S(O₂) C_1 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена или NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

В определенных вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (метиламино)метила; (диметиламино)метила и фтора. В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил (например, R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил; или R^1 представляет собой 1,2-дигидрокси-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из метила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила и фтора. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4: R^1 представляет собой 2-

гидрокси-2-пропил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4: R¹ представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^{2''} представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^{2''} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R¹, если присутствуют, независимо представляют собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R¹ независимо выбраны из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила и 1,2,3-тригидрокси-2-пропила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R¹, если присутствуют, независимо представляют собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) NR⁸R⁹.

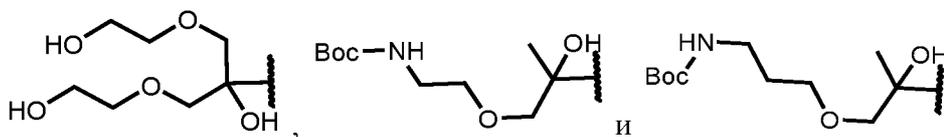
В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R¹ независимо выбраны из 1-амино-2-гидрокси-проп-2-ила; 1-ацетида-2-гидрокси-проп-2-ила и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-2-гидрокси-проп-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R¹, если присутствуют, независимо представляют собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) R¹⁵.

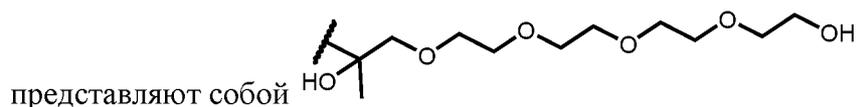
В некоторых из данных вариантов осуществления (например, a₂=1 или 2) один или несколько R¹ независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила; 1-(2-бензилоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В некоторых из данных вариантов осуществления (например, a₂=1) один или несколько R¹ независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В определенных вариантах осуществления (например, a₂=1) один или несколько R¹ независимо выбраны из:



В определенных вариантах осуществления (например, a₂ > 1) один или несколько R¹



В некоторых вариантах осуществления один или несколько R¹ независимо представляют собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, одним) NR⁸R⁹ и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R¹

независимо выбраны из (метиламино)метила; (2,2-дифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (2,2,2-трифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; 2-((метил)аминометил)-проп-2-ила; 2-((метил)амино)-проп-2-ила; (метил)(циклопропилметил)аминометила; (метил)(2-(диметиламино)эт-1-ил)аминометила; (циклобутил)(метил)аминометила; 1-(циклобутил)амино-эт-1-ила; изопропиламинометила; (циклобутил)аминометила; циклогептиламинометила; тетрагидропираниламинометила; втор-бутиламинометила; этиламинометила; аллиламинометила; (2,2-дифторэт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)(метил)аминометила; 2-фтор-1-диметиламино-эт-1-ила; 1-диметиламино-2,2-дифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-трифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-триметилэт-1-ила и диметиламино(циклопропил)метила (например, один или несколько R^1 представляют собой диметиламинометил или метиламинометил).

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_2 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В качестве неограничивающих примеров R^1 представляет собой этил или дифторметил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, представляют собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами. Например, R^1 представляет собой 5-метил-оксазолидин-2-он-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления одна пара из R^1 и $R^{2''}$ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и $R^{2''}$ являются одинаковыми.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и $R^{2''}$ являются различными.

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

относительно R²".

В некоторых вариантах осуществления R¹ находится в *орто*-положении относительно R²".

R¹ и R²", если формула AA соответствует формуле AA-5

В некоторых вариантах осуществления R¹ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидроксидом, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C₁-C₆алкокси или NR⁸R⁹; C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидом, галогена, оксо, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксидом, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидом, галогена, оксо, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксидом, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; C₁-C₆галогеналкила; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆галогеналкокси; галогена; CN; CO-C₁-C₆алкила; CO-C₆-C₁₀арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆алкила; CO₂C₃-C₈циклоалкила; OCOC₁-C₆алкила; OCOC₆-C₁₀арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C₆-C₁₀арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC₁-C₆алкила; N(C₁-C₆алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O)C₁-C₆алкила и S(O₂)C₁-C₆алкила.

В некоторых вариантах осуществления R¹ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидом, галогена или NR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пирозолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пирозолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора. Например, R¹ представляет собой 2-

гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил (например, R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил; или R^1 представляет собой 1,2-дигидрокси-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из метила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила и фтора. Например, R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил. Например, R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила и 1,2,3-тригидрокси-2-пропила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 .

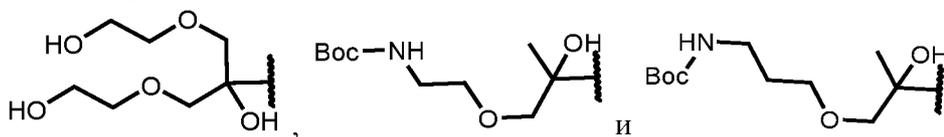
В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-амино-2-гидрокси-проп-2-ила; 1-ацетида-2-гидрокси-проп-2-ила и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-2-гидрокси-проп-2-ила.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими гидрокси и дополнительно замещенный одним или несколькими (например, одним) R^{15} .

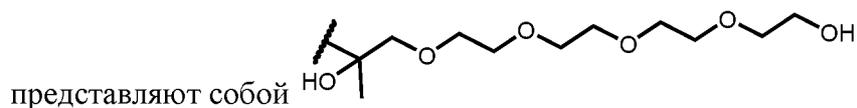
В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$ или 2) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила; 1-(2-бензилоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В некоторых из данных вариантов осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из 1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила и 1-(2-метоксиэтокси)-2-гидрокси-2-пропила.

В определенных вариантах осуществления (например, $a_2=1$) один или несколько R^1 независимо выбраны из:



В определенных вариантах осуществления (например, $a_2 > 1$) один или несколько R^1



В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими атомами

галогена.

В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 независимо выбраны из (метиламино)метила; (2,2-дифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (2,2,2-трифторэт-1-ил)(метил)аминометила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; 2-((метил)аминометил)-проп-2-ила; 2-((метил)амино)-проп-2-ила; (метил)(циклопропилметил)аминометила; (метил)(2-(диметиламино)эт-1-ил)аминометила; (циклобутил)(метил)аминометила; 1-(циклобутил)амино-эт-1-ила; изопропиламинометила; (циклобутил)аминометила; циклогептиламинометила; тетрагидропираниламинометила; втор-бутиламинометила; этиламинометила; аллиламинометила; (2,2-дифторэт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)аминометила; (2-метокси-эт-1-ил)(метил)аминометила; 2-фтор-1-диметиламино-эт-1-ила; 1-диметиламино-2,2-дифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-трифторэт-1-ила; 1-диметиламино-2,2,2-триметилэт-1-ила и диметиламино(циклопропил)метила (например, один или несколько R^1 представляют собой диметиламинометил или метиламинометил).

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В некоторых из данных вариантов осуществления один или несколько R^1 представляют собой C_2 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена. В качестве неограничивающих примеров R^1 представляет собой этил или дифторметил.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько R^1 , если присутствуют, представляют собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо и дополнительно необязательно замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами. Например, R^1 представляет собой 5-метил-оксазолидин-2-он-5-ил.

В некоторых из каких-либо вышеуказанных вариантов осуществления R^1 один или несколько R^2 независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкокси, и галогена.

В некоторых вариантах осуществления $R^{2''}$ представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления $R^{2''}$ представляет собой метил.

Переменные o и p

В некоторых вариантах осуществления $o=1$ или 2 .

В некоторых вариантах осуществления $o=1$.

В некоторых вариантах осуществления $o=2$.

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

В некоторых вариантах осуществления $p=0$.

В некоторых вариантах осуществления $p=1$.

В некоторых вариантах осуществления $p=2$.

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

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

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

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

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

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

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

Кольцо В и варианты замещения в кольце В

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил или его N-оксид (например, 2-пиридил или его N-оксид, 3-пиридил или его N-оксид или 4-пиридил или его N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил-N-оксид (например, 2-пиридил-N-оксид, 3-пиридил-N-оксид или 4-пиридил-N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиримидинил или его N-оксид (например, 4-пиримидинил или его N-оксид или 5-пиримидинил или его N-оксид).

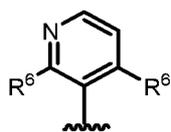
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридазинил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиазинил.

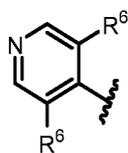
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой триазинил.

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

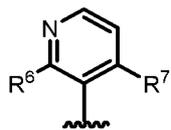
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



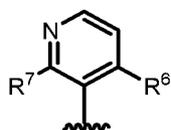
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



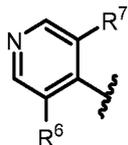
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



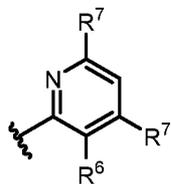
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



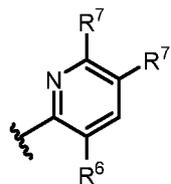
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



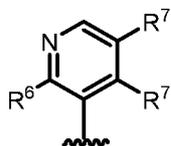
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



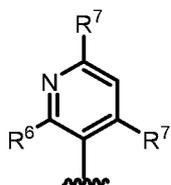
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



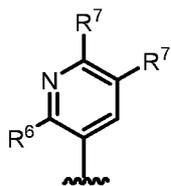
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



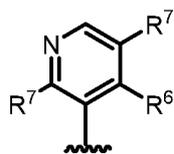
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



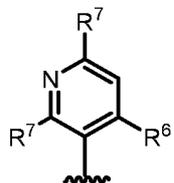
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



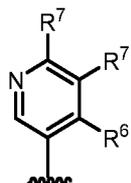
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



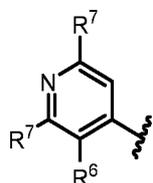
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



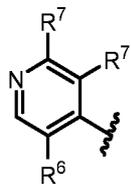
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



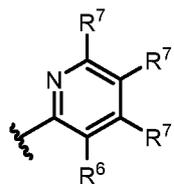
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



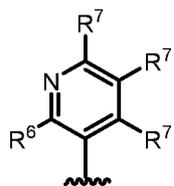
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



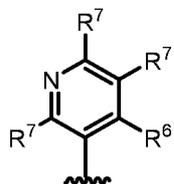
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



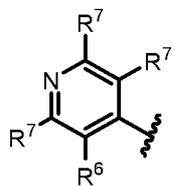
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



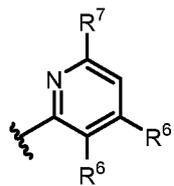
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



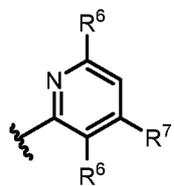
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



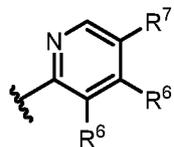
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



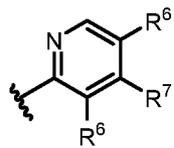
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



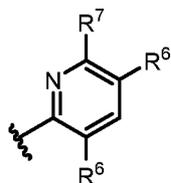
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



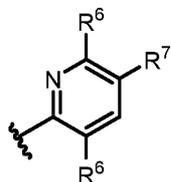
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



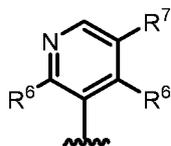
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



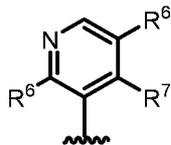
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



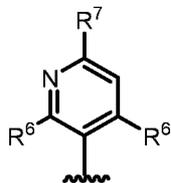
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



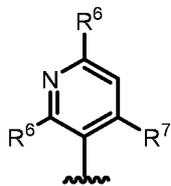
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



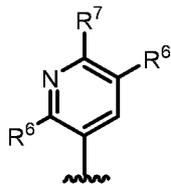
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



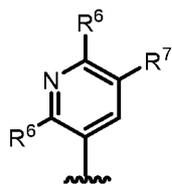
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



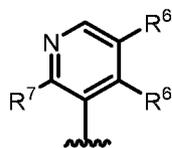
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



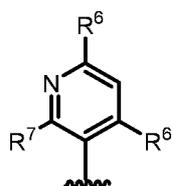
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



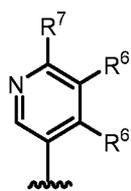
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



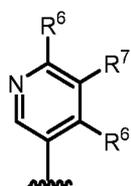
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



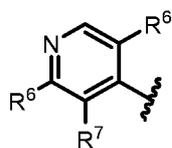
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



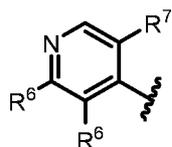
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



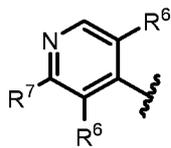
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



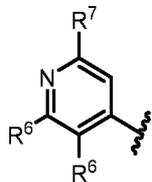
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



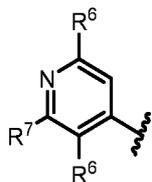
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



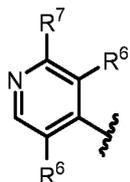
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



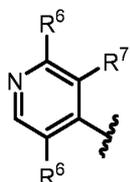
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



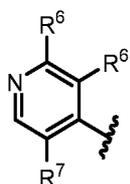
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



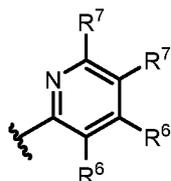
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



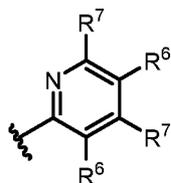
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



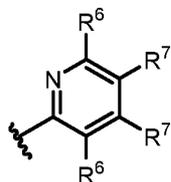
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



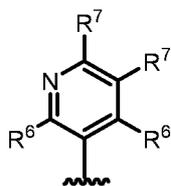
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



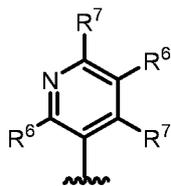
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



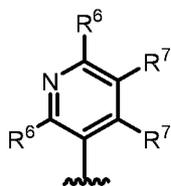
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



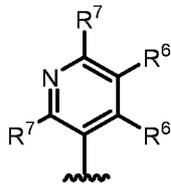
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



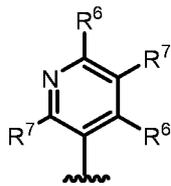
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



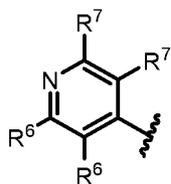
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



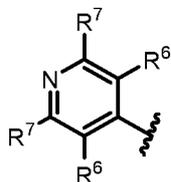
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



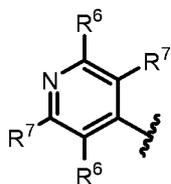
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



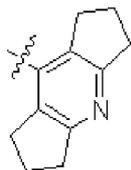
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



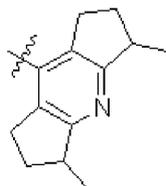
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



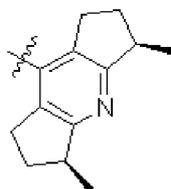
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



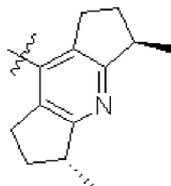
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



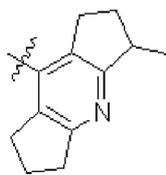
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



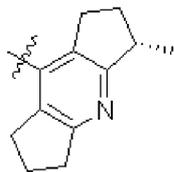
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



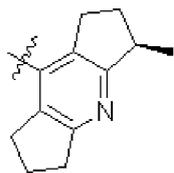
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



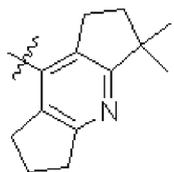
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



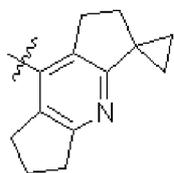
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



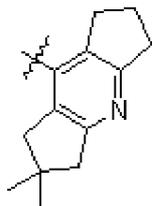
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



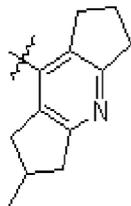
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



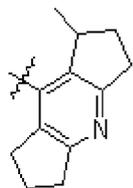
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



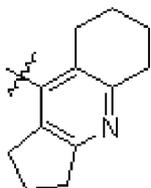
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



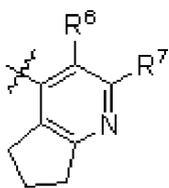
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



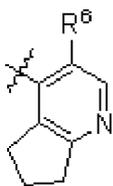
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



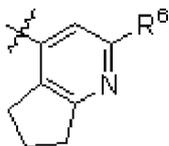
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



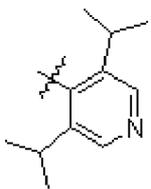
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



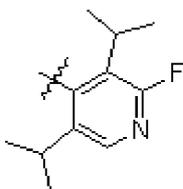
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



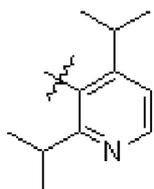
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



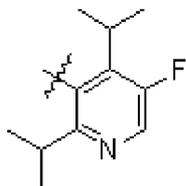
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



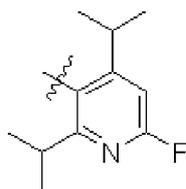
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



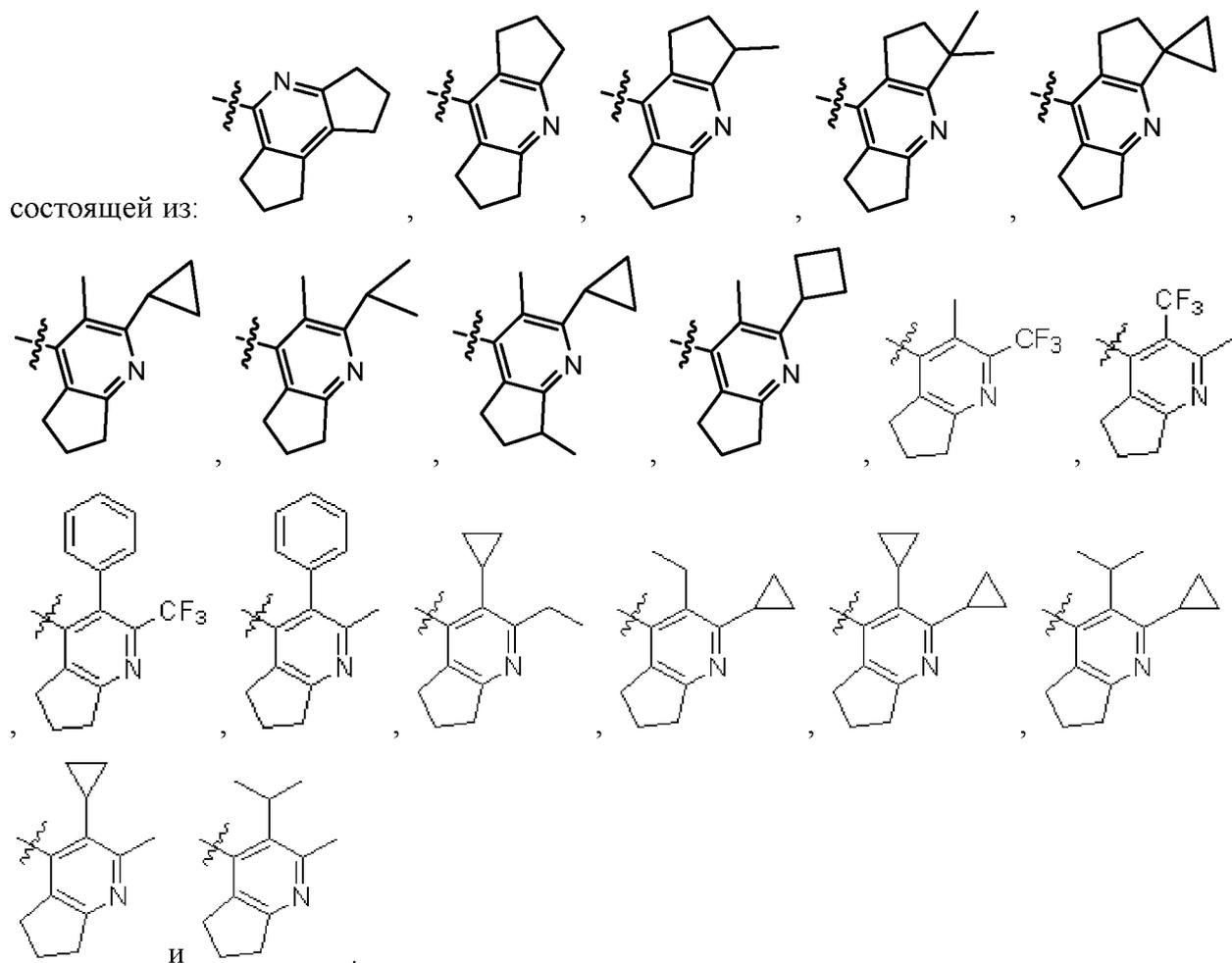
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



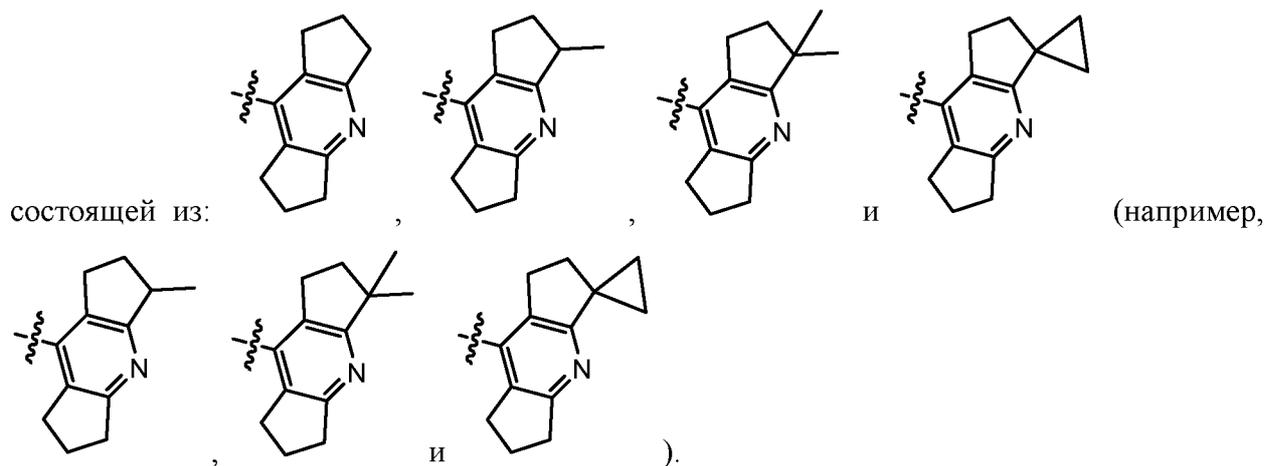
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



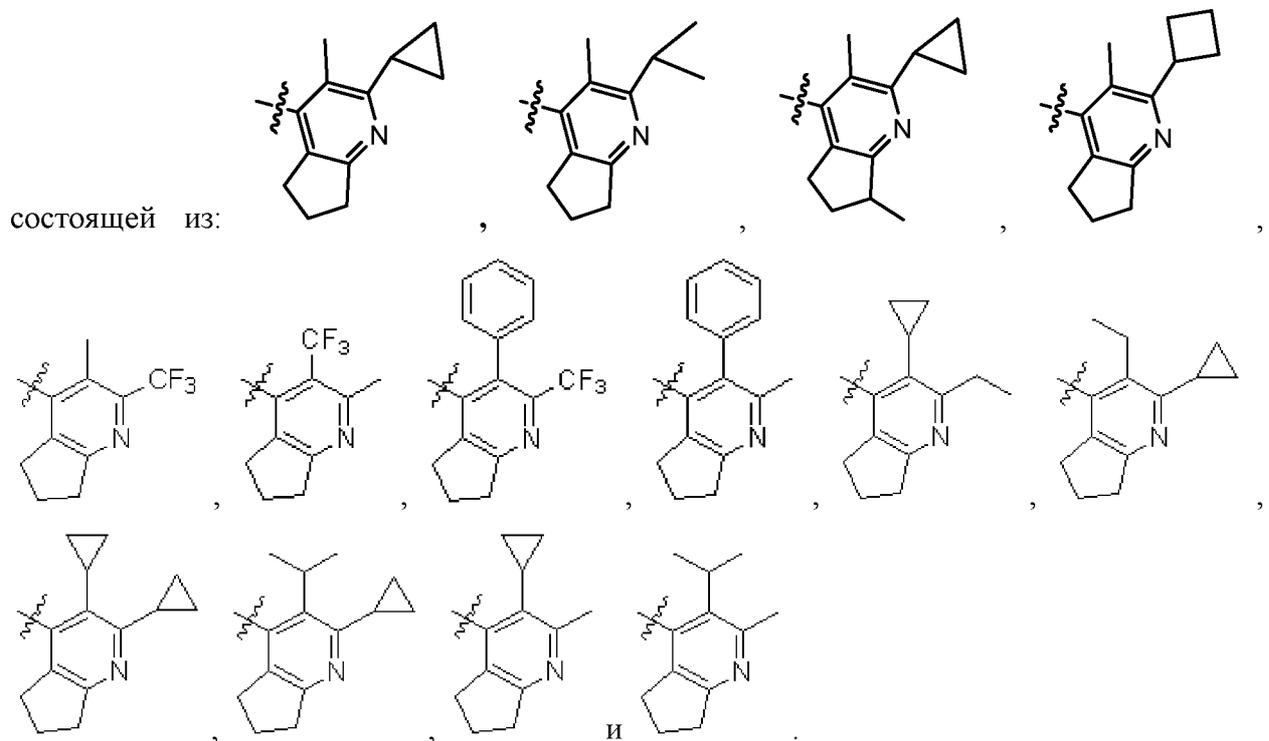
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,



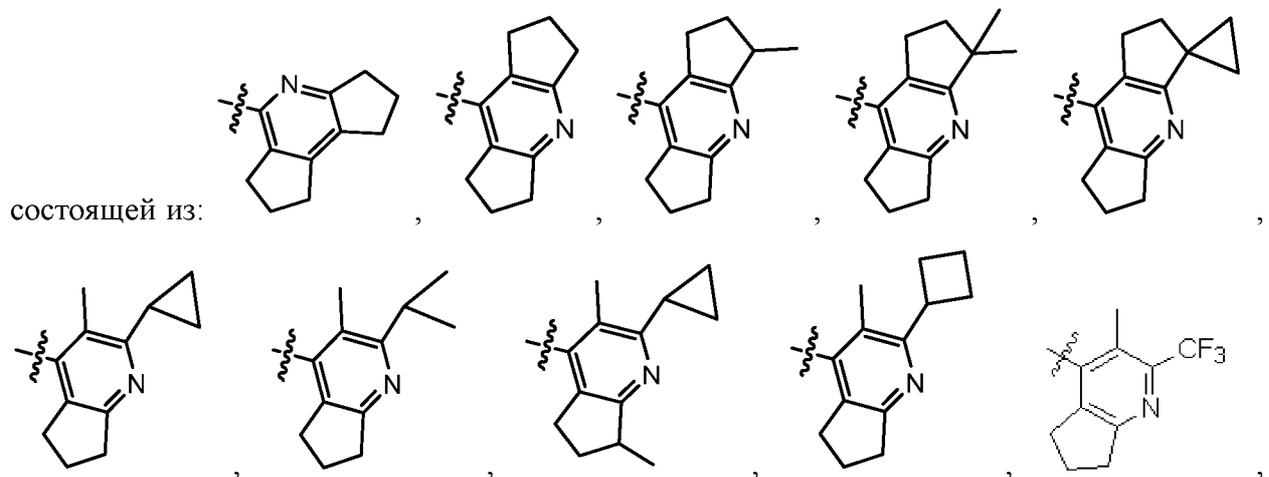
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

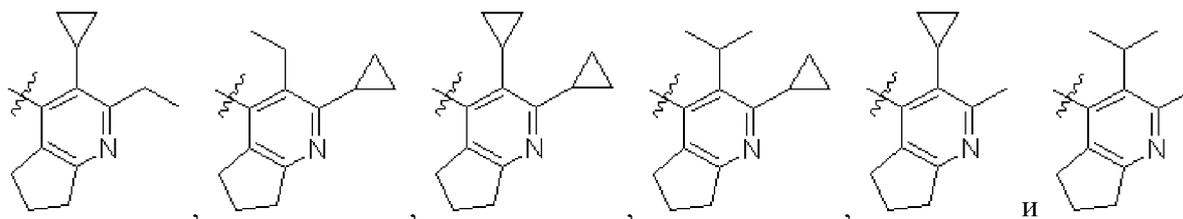


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

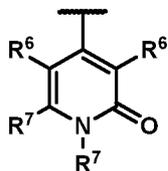


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

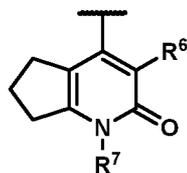




В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

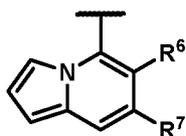


В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В

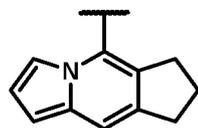


представляет собой

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

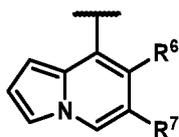


В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В

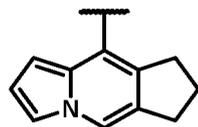


представляет собой

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В



представляет собой

Кольцо В, если формула АА соответствует формуле АА-1

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил или его N-оксид (например, 2-пиридил или его N-оксид, 3-пиридил или его N-оксид или 4-пиридил или его N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил-N-оксид (например, 2-пиридил-N-оксид, 3-пиридил-N-оксид или 4-пиридил-N-оксид).

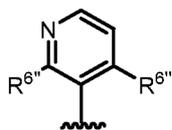
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиримидинил или его N-оксид (например, 4-пиримидинил или его N-оксид или 5-пиримидинил или его N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридазинил.

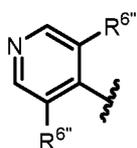
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиазинил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой триазинил.

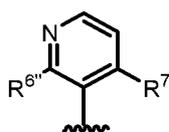
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



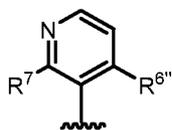
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



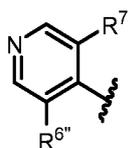
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



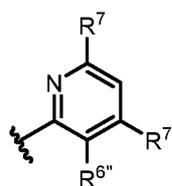
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



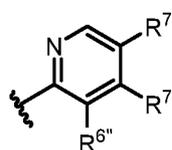
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



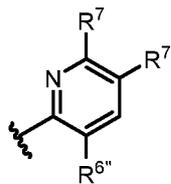
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



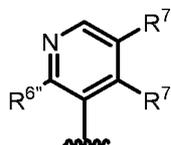
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



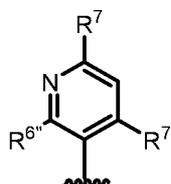
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



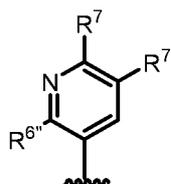
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



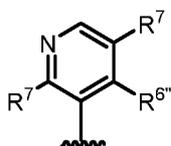
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



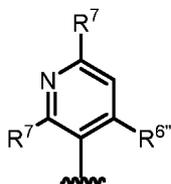
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



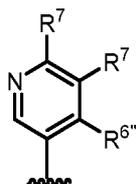
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



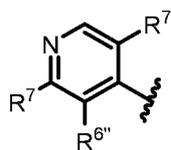
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



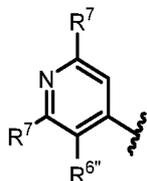
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



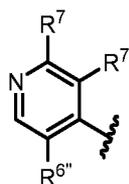
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



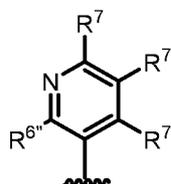
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



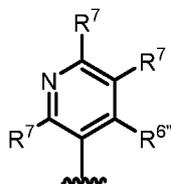
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



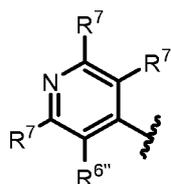
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



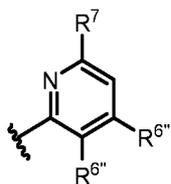
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



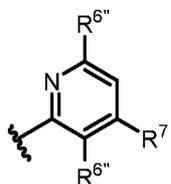
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



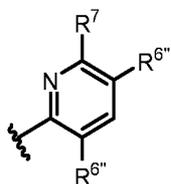
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



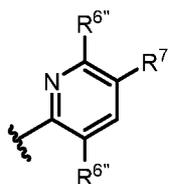
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



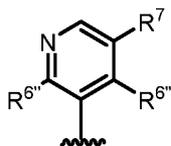
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



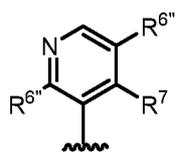
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



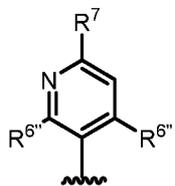
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



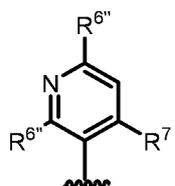
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



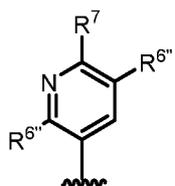
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



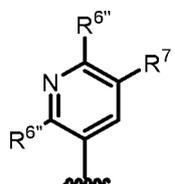
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



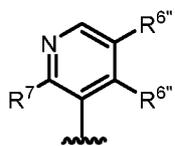
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



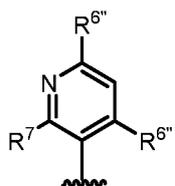
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



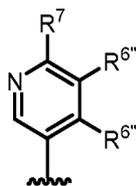
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



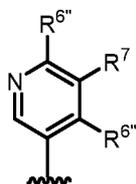
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



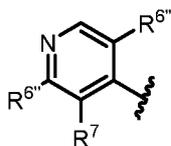
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



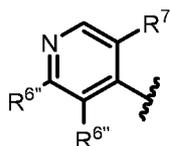
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



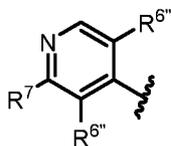
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



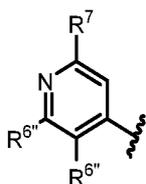
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



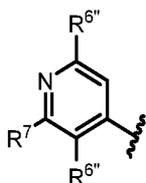
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



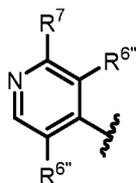
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



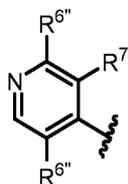
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



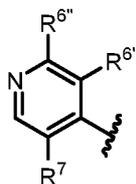
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



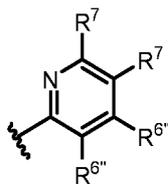
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



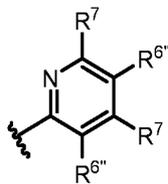
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



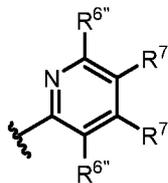
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



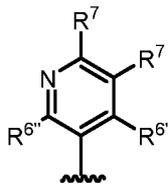
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



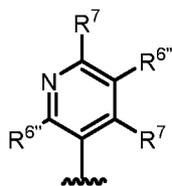
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



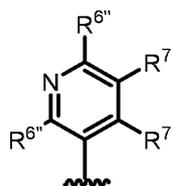
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



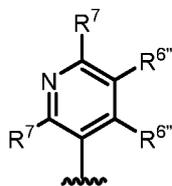
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



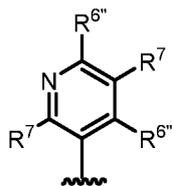
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



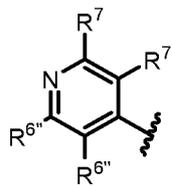
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



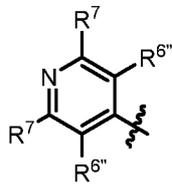
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



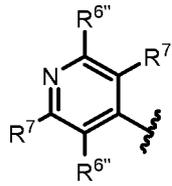
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



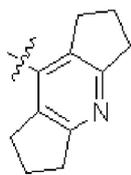
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



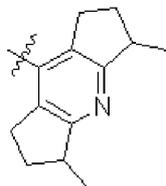
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



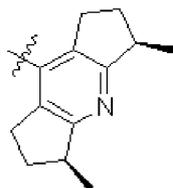
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



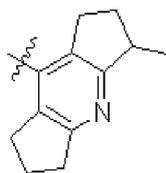
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



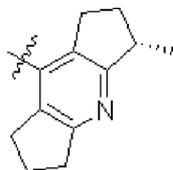
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



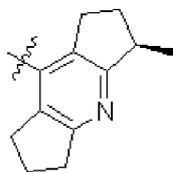
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



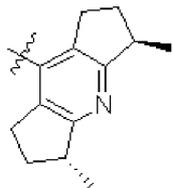
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



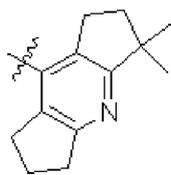
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



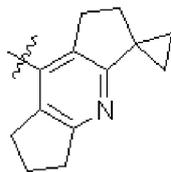
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



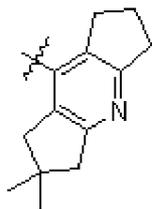
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



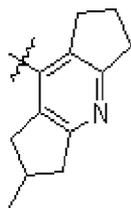
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



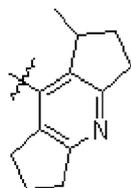
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



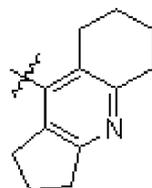
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



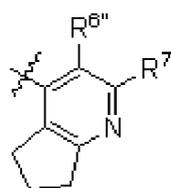
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



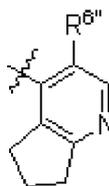
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



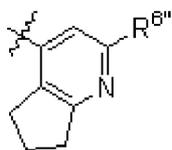
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



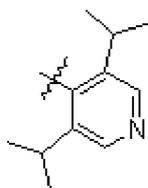
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



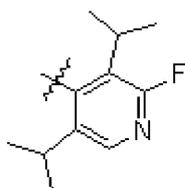
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



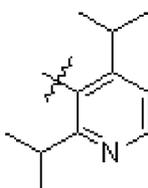
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



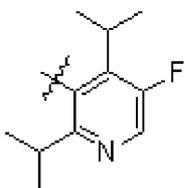
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



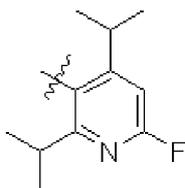
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

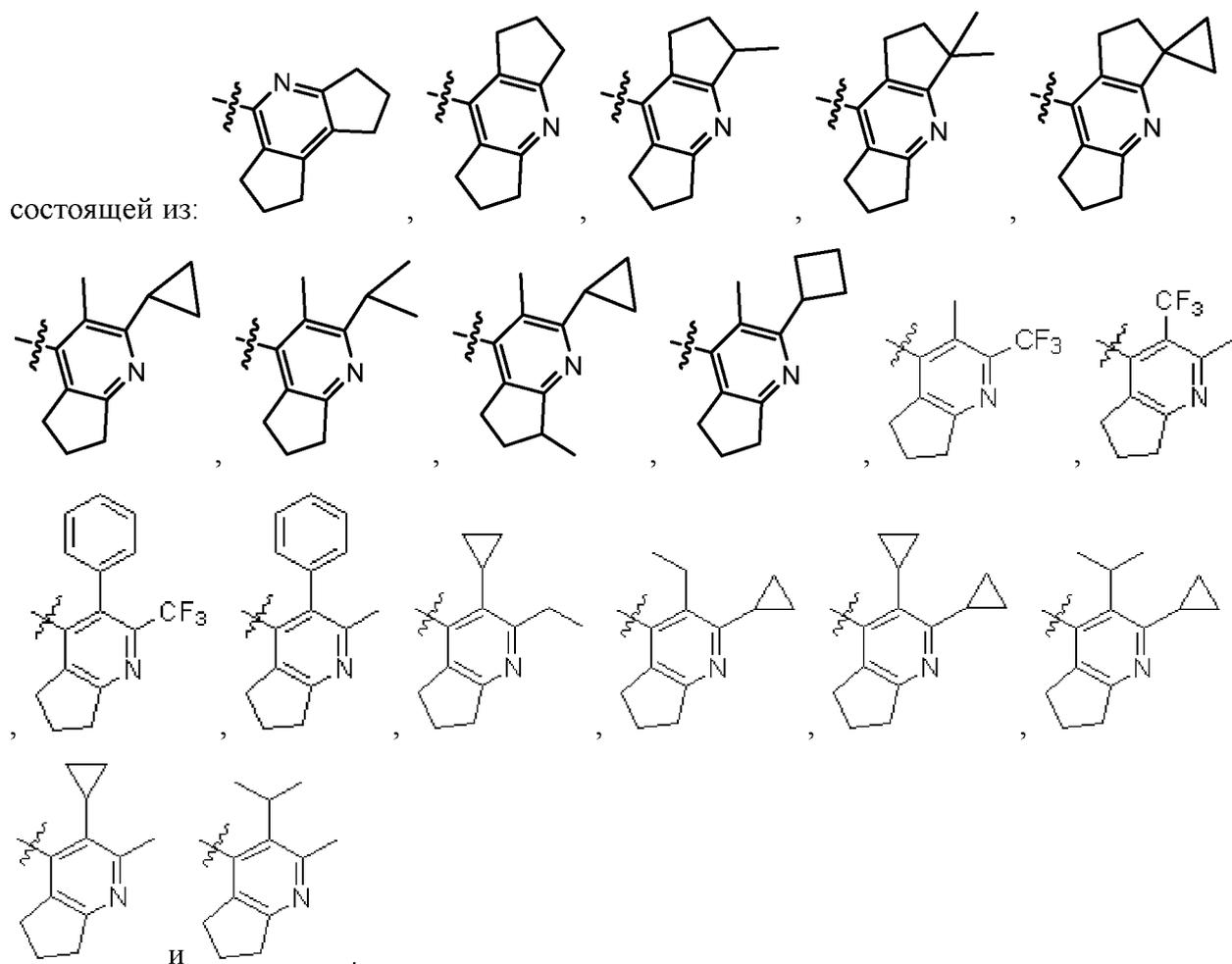


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

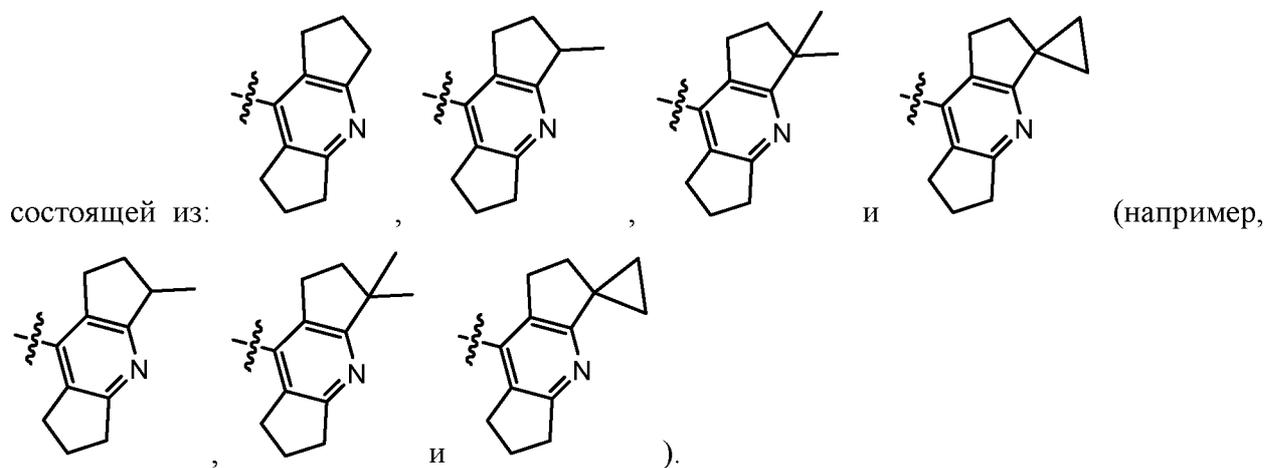


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

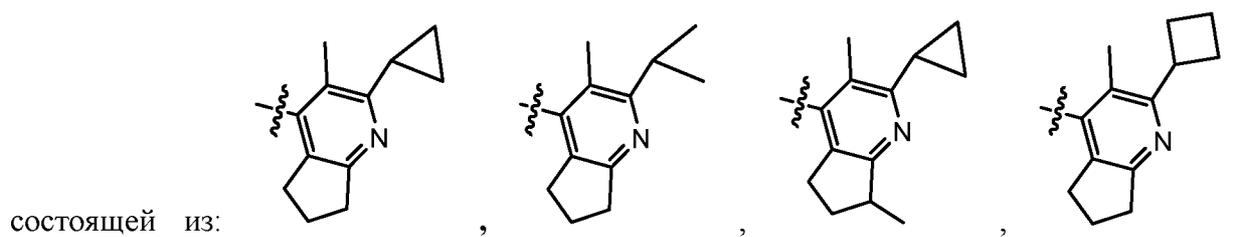
состоящей из:

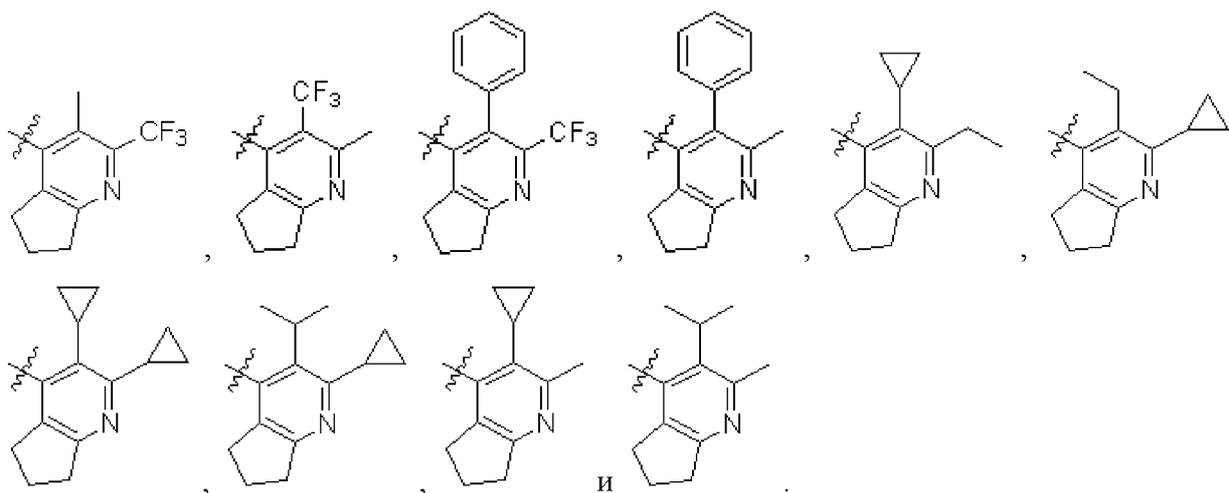


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

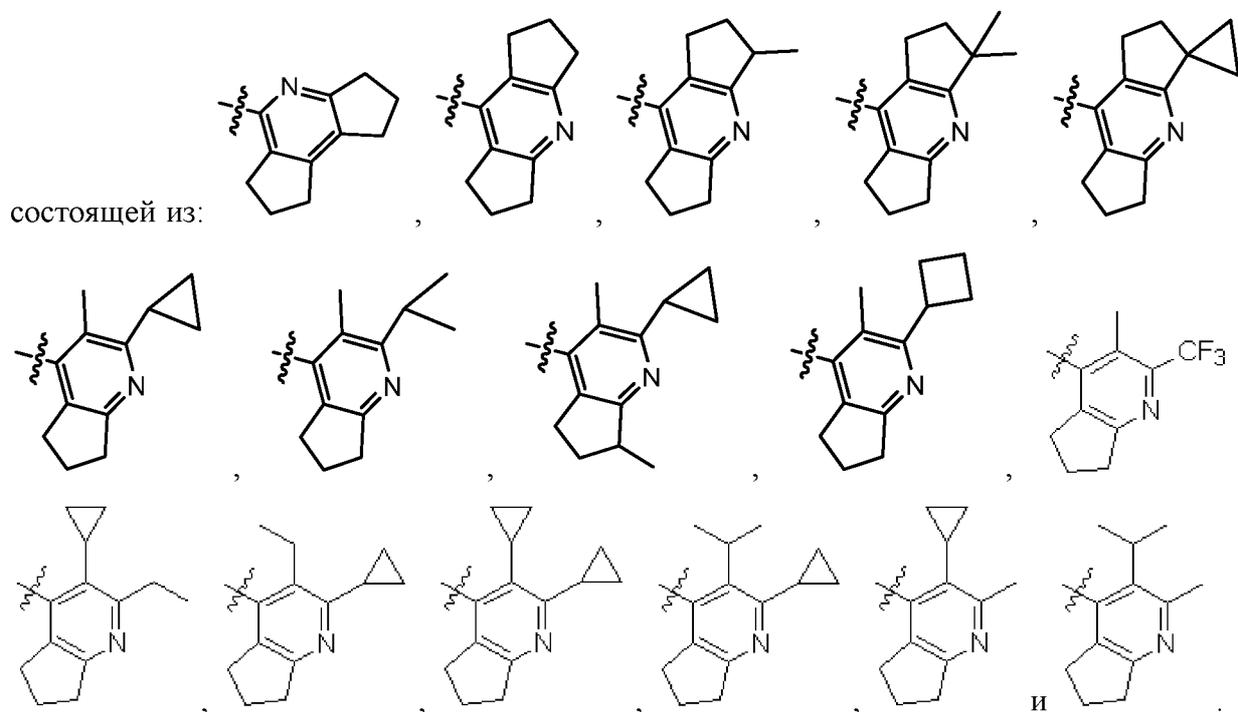


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

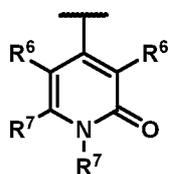




В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

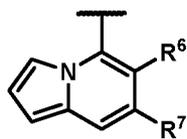


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В представляет собой

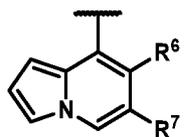
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В



Кольцо В, если формула АА соответствует формуле АА-2

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил или его N-оксид (например, 2-пиридил или его N-оксид, 3-пиридил или его N-оксид или 4-пиридил или его N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил-N-оксид (например, 2-пиридил-N-оксид, 3-пиридил-N-оксид или 4-пиридил-N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиримидинил или его N-оксид (например, 4-пиримидинил или его N-оксид или 5-пиримидинил или его N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридазинил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиразинил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой триазинил.

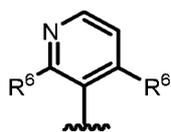
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 необязательно замещенных атомов азота.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой N-замещенный пиридонил (например, N-замещенный пирид-2-он-4-ил).

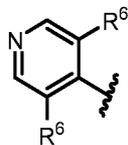
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой одно из колец, раскрытых в данном документе ниже, замещенное, как раскрыто в данном документе ниже, где в каждом случае связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией

, соединяет В с группой NHC(O) формулы АА.

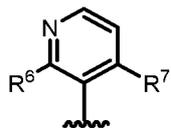
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



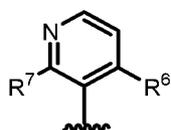
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



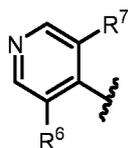
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



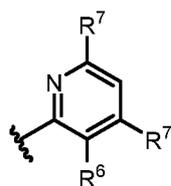
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



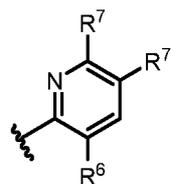
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



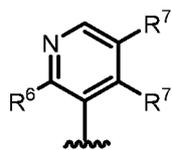
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



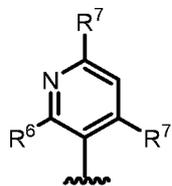
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



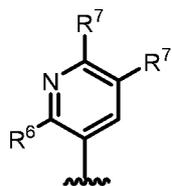
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



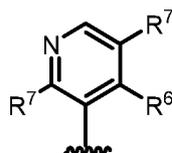
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



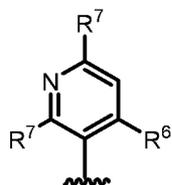
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



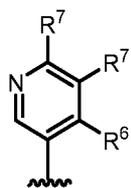
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



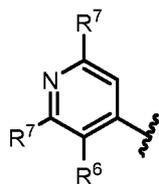
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



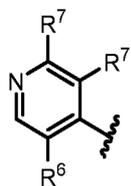
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



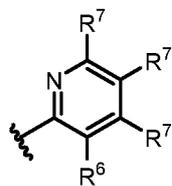
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



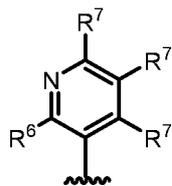
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



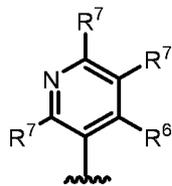
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



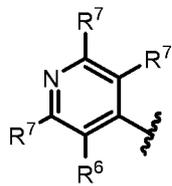
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



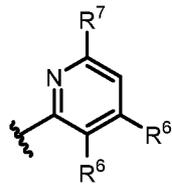
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



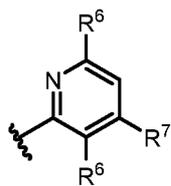
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



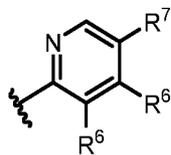
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



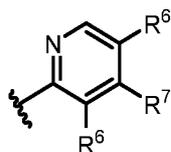
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



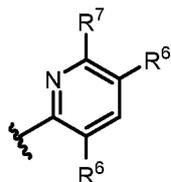
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



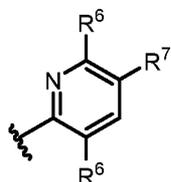
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



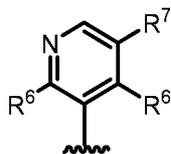
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



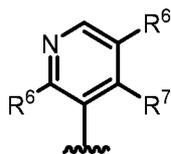
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



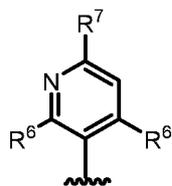
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



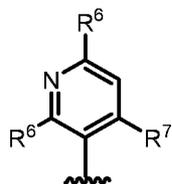
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



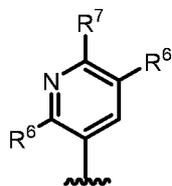
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



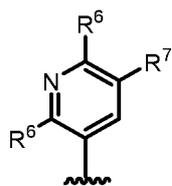
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



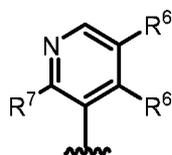
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



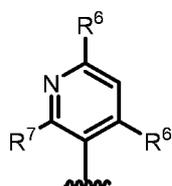
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



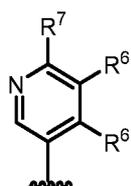
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



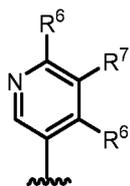
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



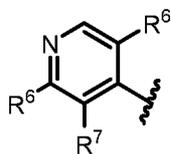
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



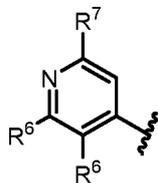
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



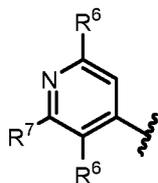
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



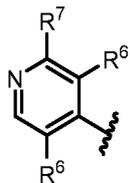
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



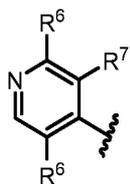
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



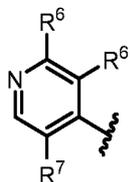
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



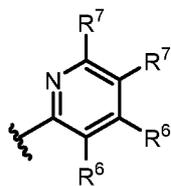
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



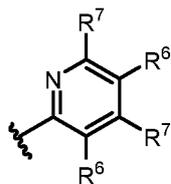
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



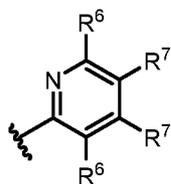
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



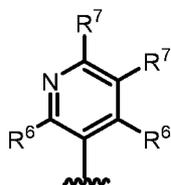
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



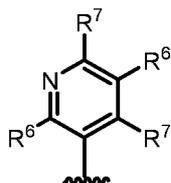
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



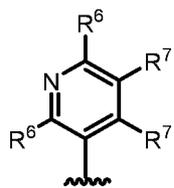
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



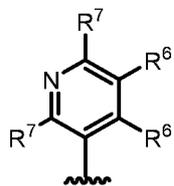
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



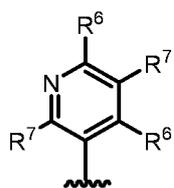
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



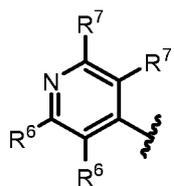
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



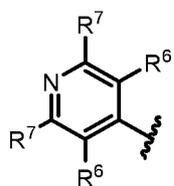
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



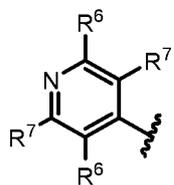
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



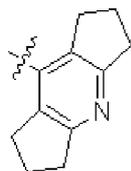
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



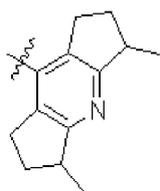
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



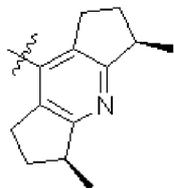
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



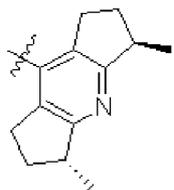
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



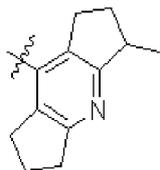
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



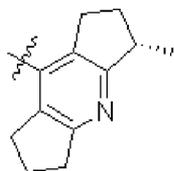
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



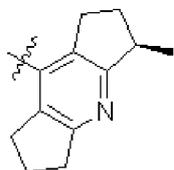
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



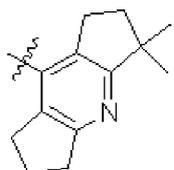
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



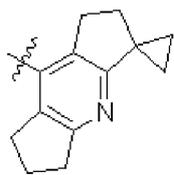
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



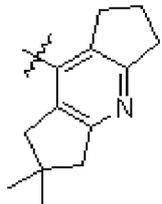
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



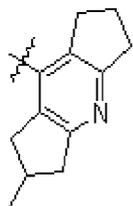
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



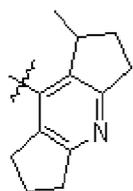
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



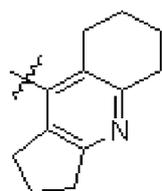
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



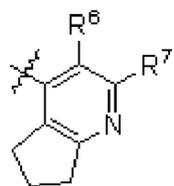
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



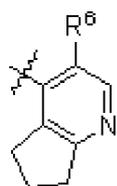
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



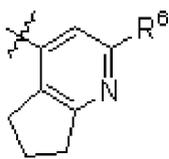
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



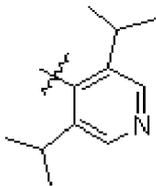
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



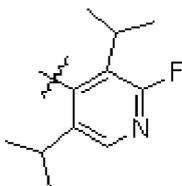
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



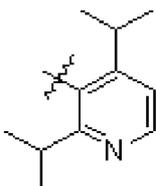
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



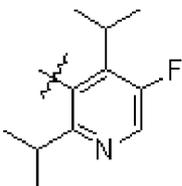
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



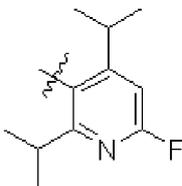
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



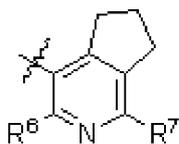
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



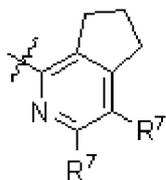
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



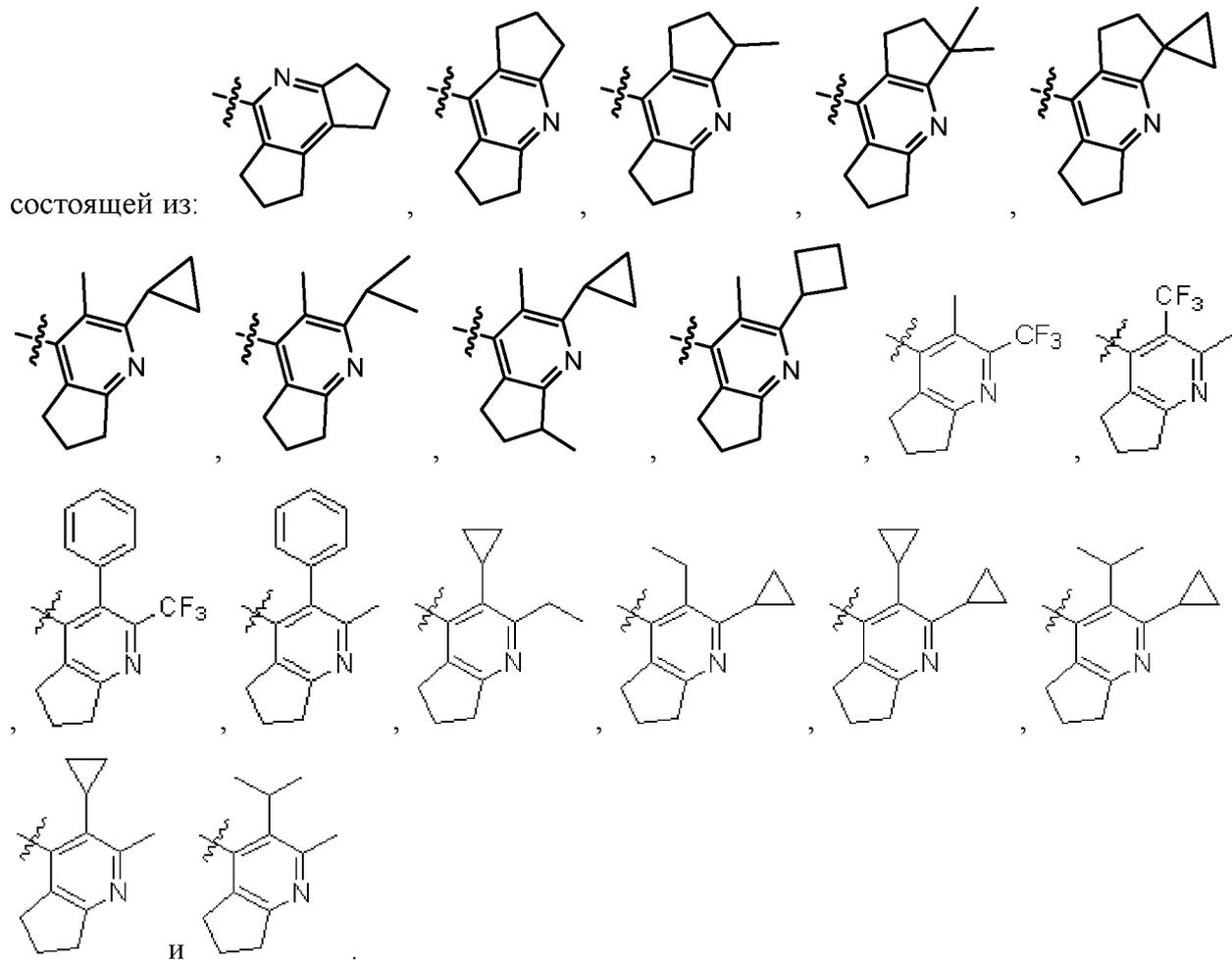
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



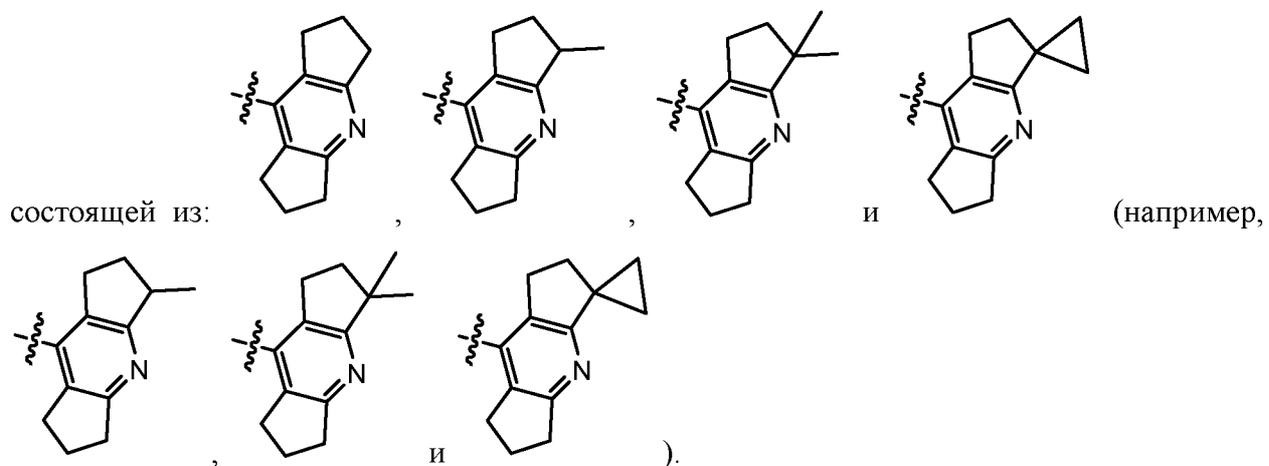
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

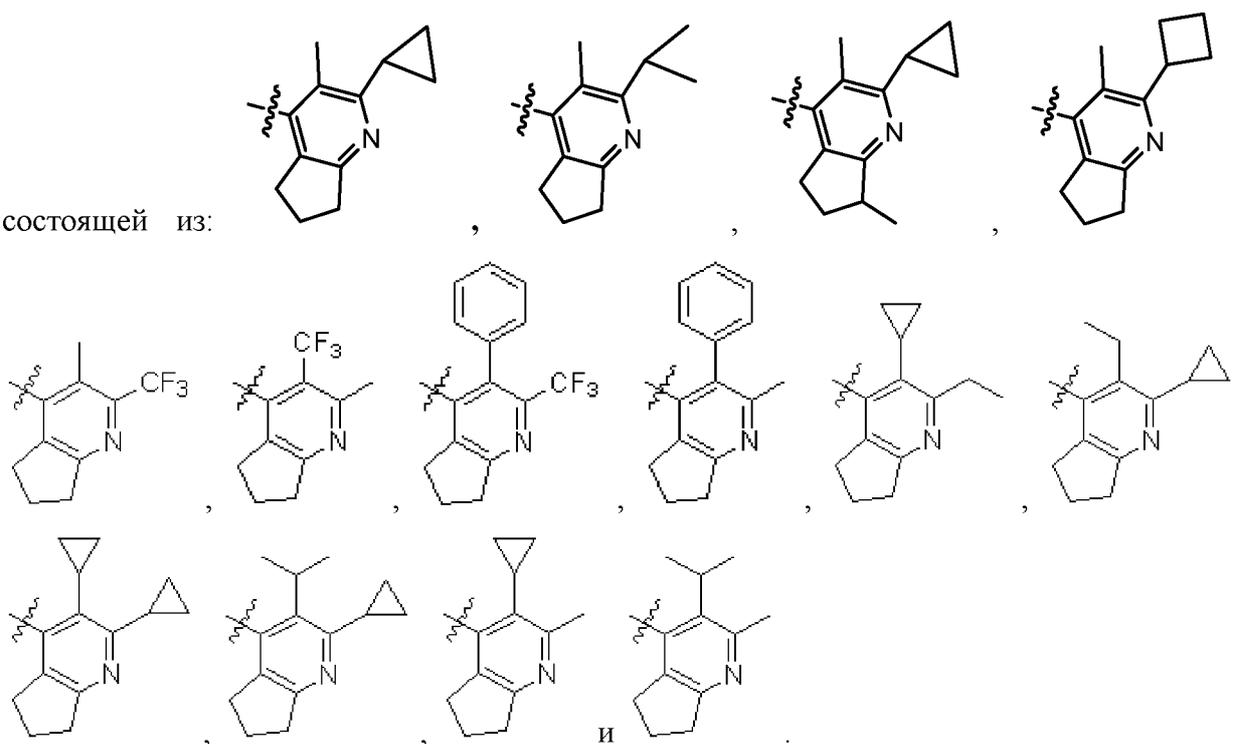


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,



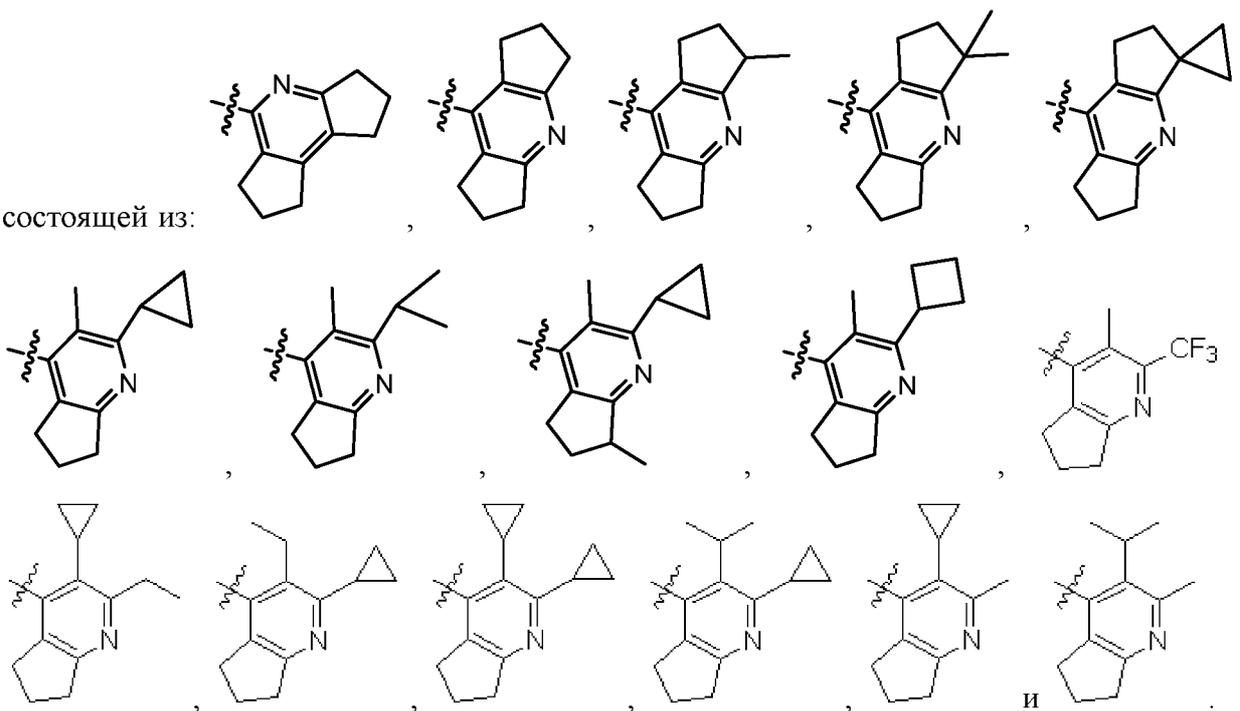
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

состоящей из:

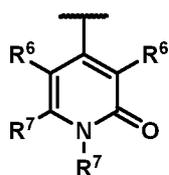


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

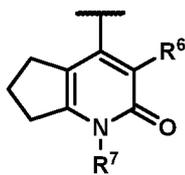
состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

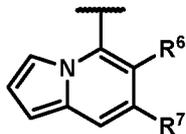


В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В

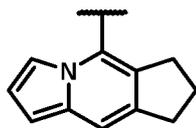


представляет собой

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

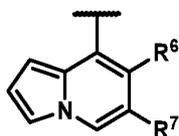


В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В

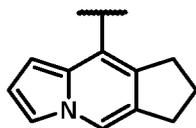


представляет собой

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В



представляет собой

Кольцо В, если формула АА соответствует формуле АА-3

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил или его N-оксид (например, 2-пиридил или его N-оксид, 3-пиридил или его N-оксид или 4-пиридил или его N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил-N-оксид (например, 2-пиридил-N-оксид, 3-пиридил-N-оксид или 4-пиридил-N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиримидинил или его N-оксид (например, 4-пиримидинил или его N-оксид или 5-пиримидинил или его N-оксид).

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридазинил.

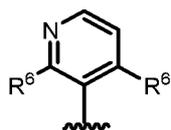
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиразинил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой триазинил.

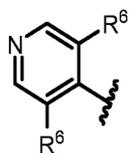
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой одно из колец, раскрытых в данном документе ниже, замещенное, как раскрыто в данном документе ниже, где в каждом случае связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией

, соединяет В с группой NHC(O) формулы АА.

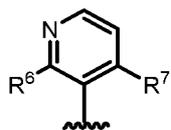
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



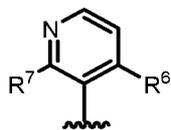
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



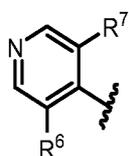
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



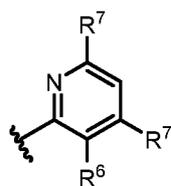
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



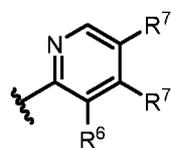
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



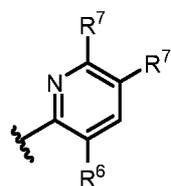
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



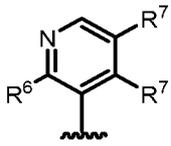
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



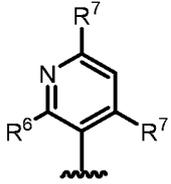
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



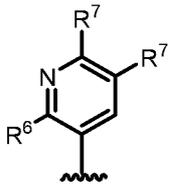
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



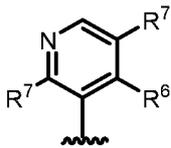
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



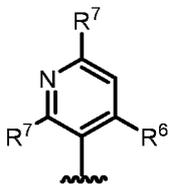
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



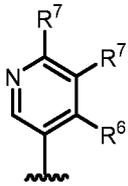
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



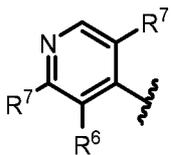
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



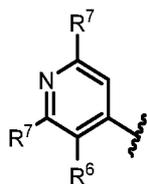
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



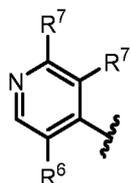
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



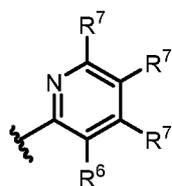
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



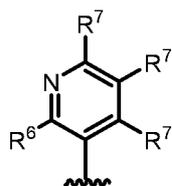
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



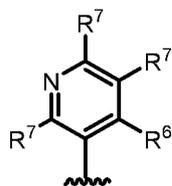
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



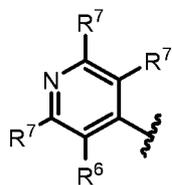
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



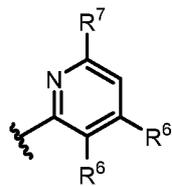
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



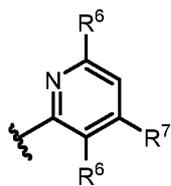
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



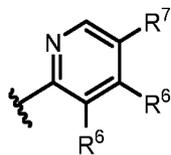
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



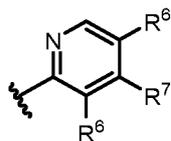
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



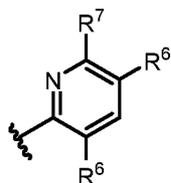
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



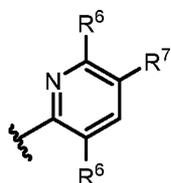
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



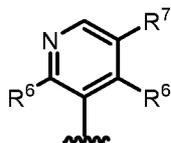
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



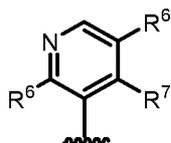
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



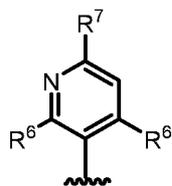
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



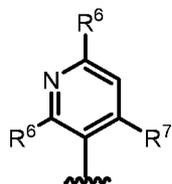
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



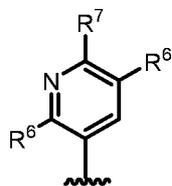
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



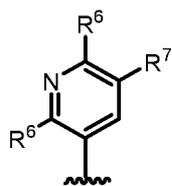
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



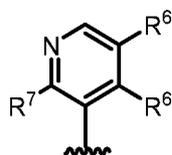
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



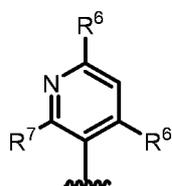
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



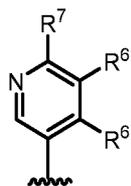
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



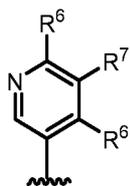
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



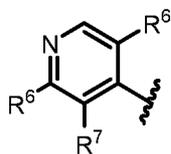
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



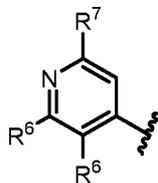
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



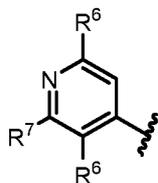
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



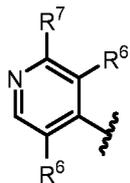
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



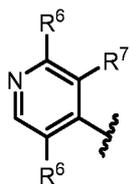
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



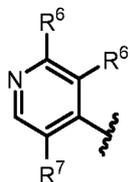
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



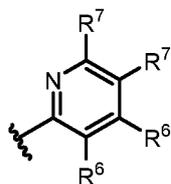
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



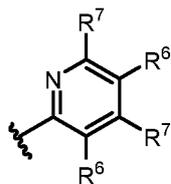
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



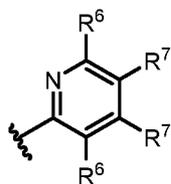
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



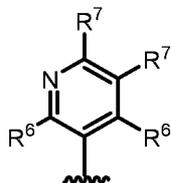
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



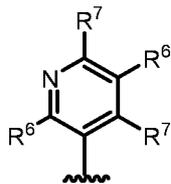
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



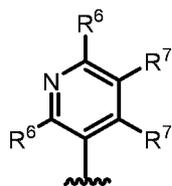
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



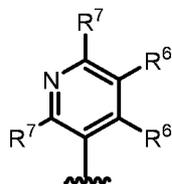
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



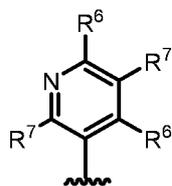
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



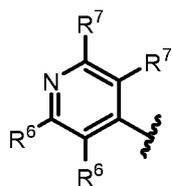
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



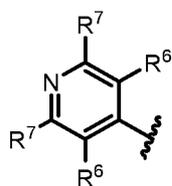
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



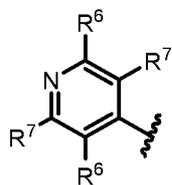
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



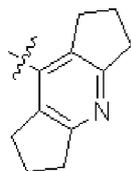
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



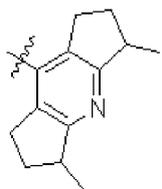
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



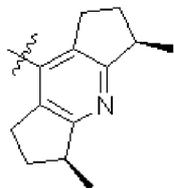
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



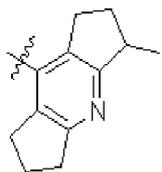
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



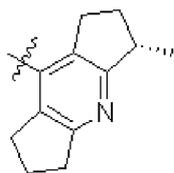
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



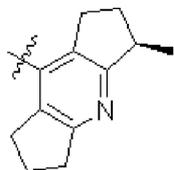
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



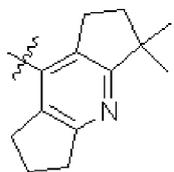
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



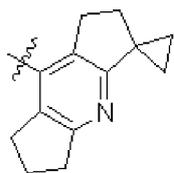
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



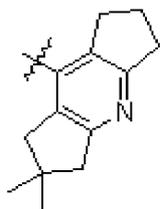
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



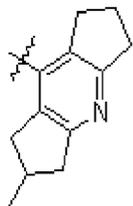
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



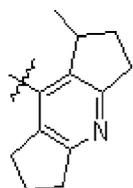
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



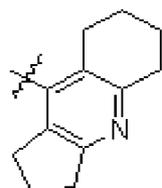
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



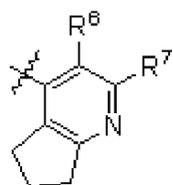
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



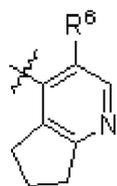
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



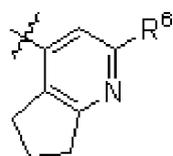
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



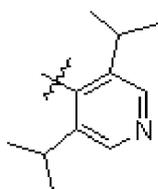
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



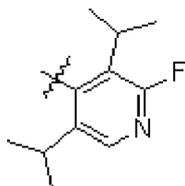
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



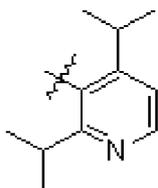
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



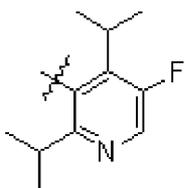
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



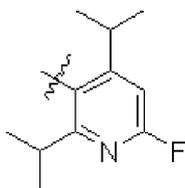
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



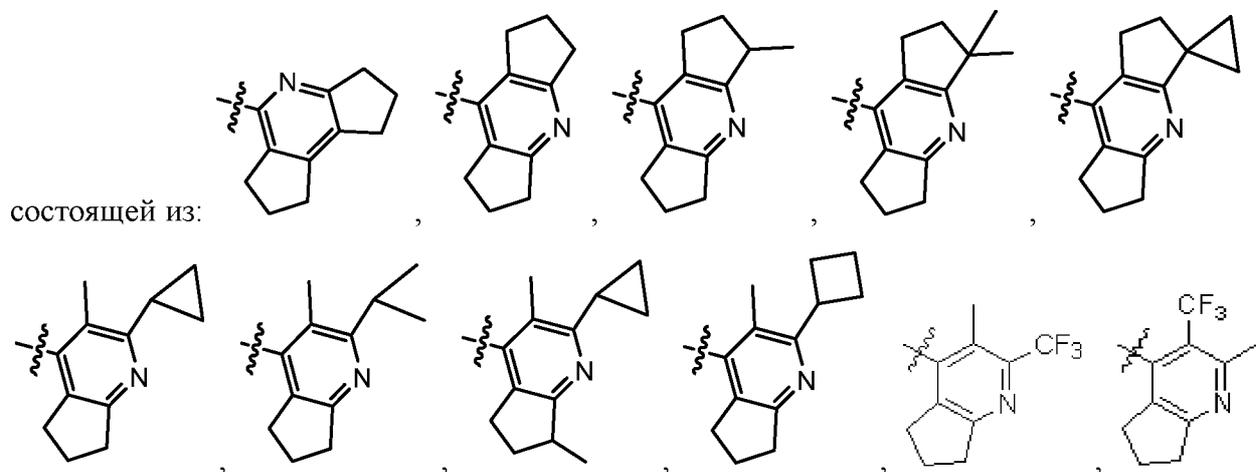
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

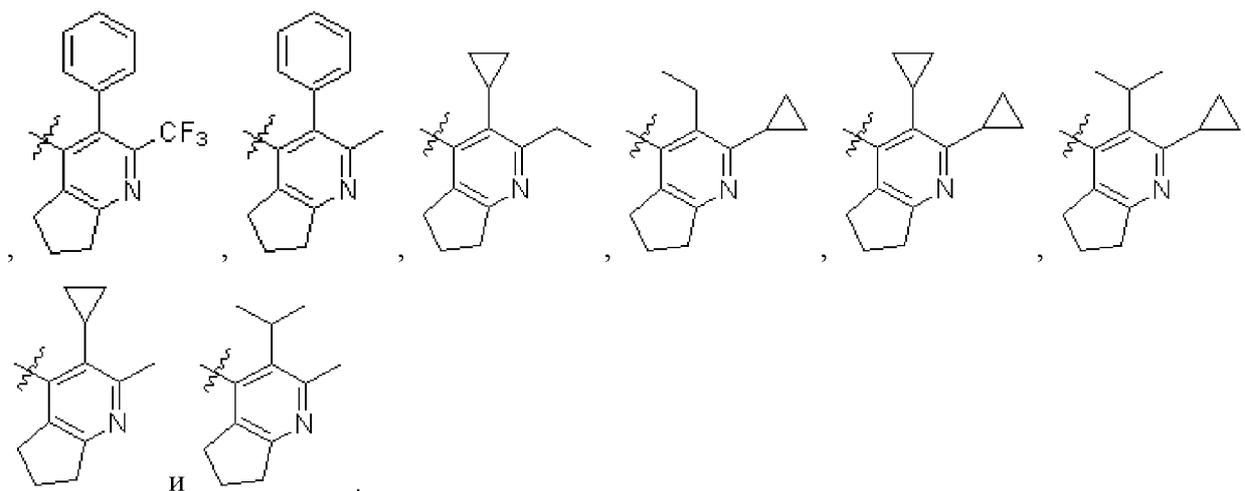


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

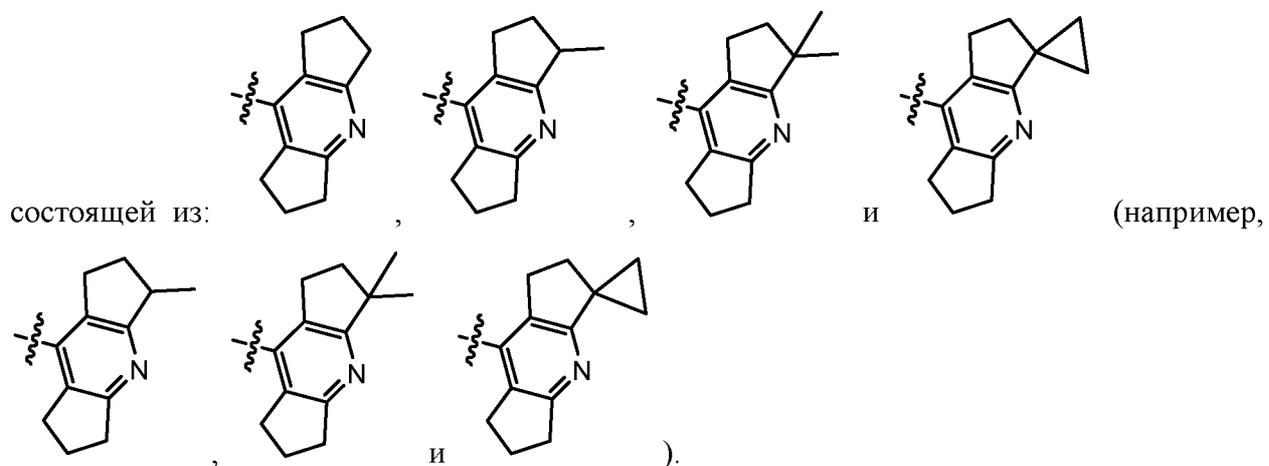


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

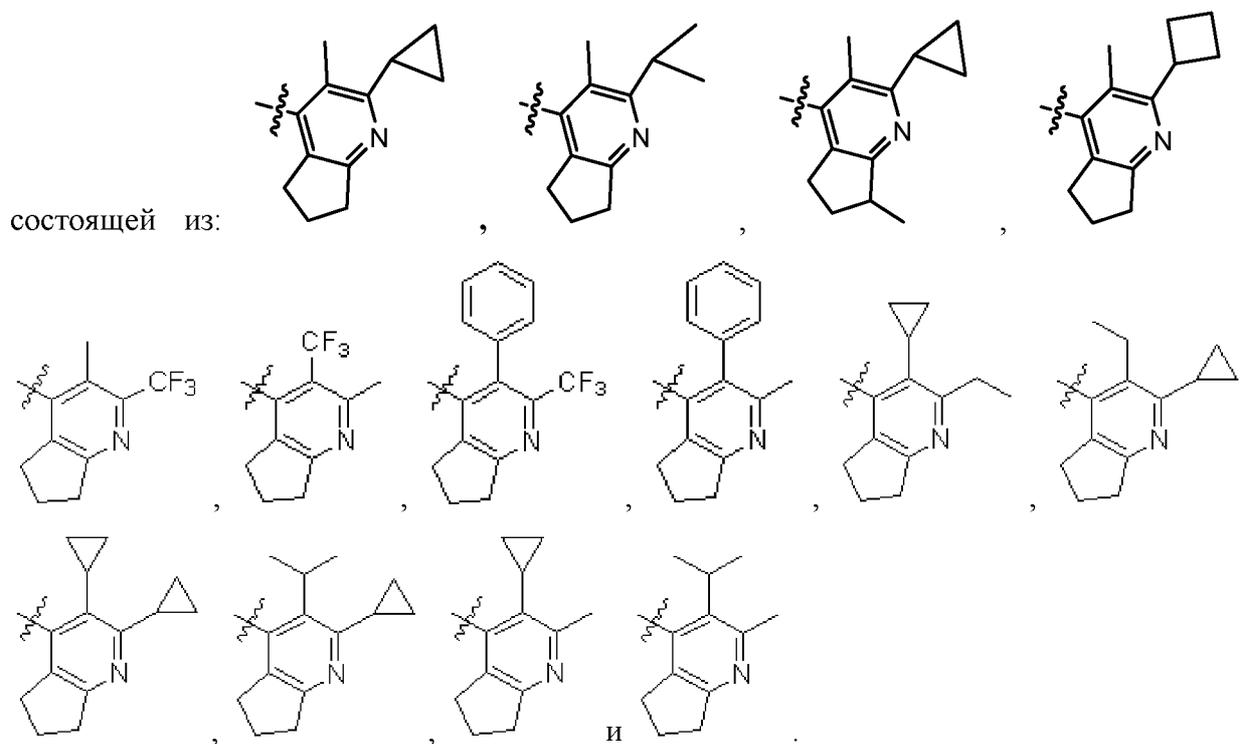




В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

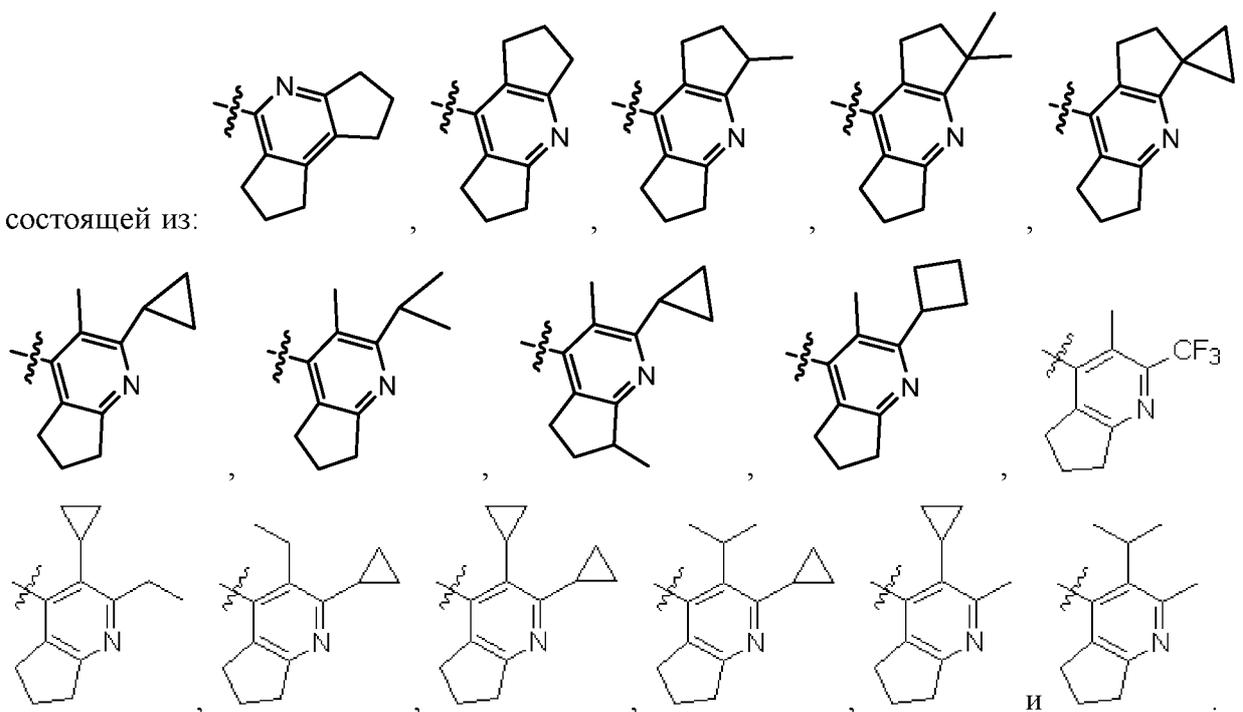


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В выбрано из группы,

состоящей из:



Кольцо В', если формула АА соответствует формуле АА-4

В некоторых вариантах осуществления В' представляет собой 2-пиридил или 3-пиридил или N-оксид одного из них.

В некоторых вариантах осуществления В' представляет собой 2-пиридил.

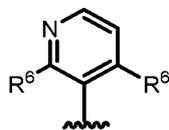
В некоторых вариантах осуществления В' представляет собой 3-пиридил.

В некоторых вариантах осуществления В' представляет собой 2-пиридил-N-оксид.

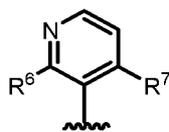
В некоторых вариантах осуществления В' представляет собой 3-пиридил-N-оксид.

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

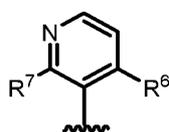
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



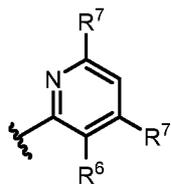
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



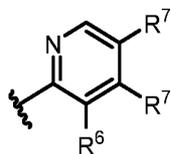
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



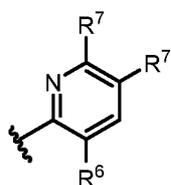
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



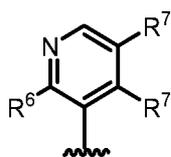
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



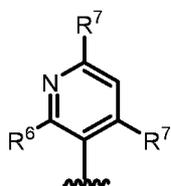
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



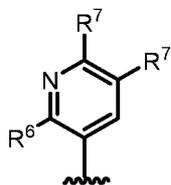
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



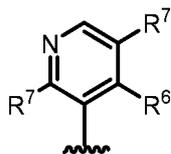
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



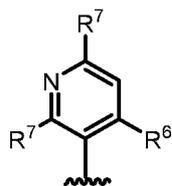
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



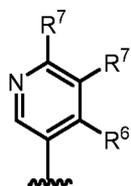
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



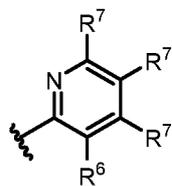
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



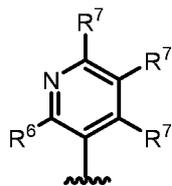
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



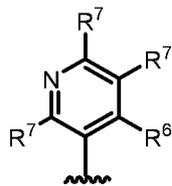
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



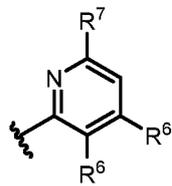
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



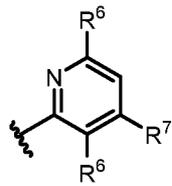
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



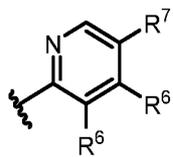
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



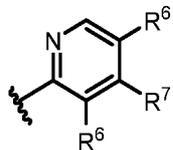
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



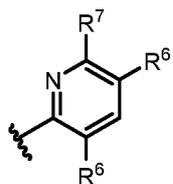
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



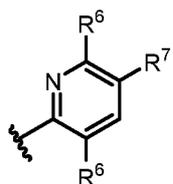
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



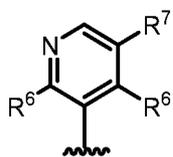
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



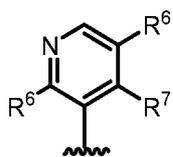
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



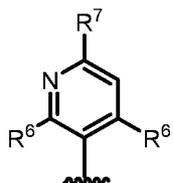
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



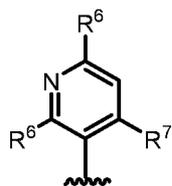
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



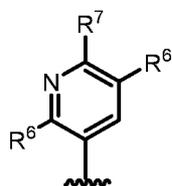
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



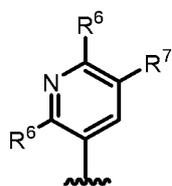
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



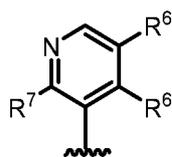
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



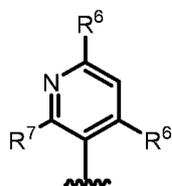
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



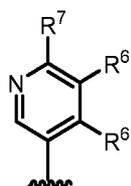
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



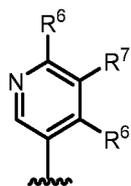
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



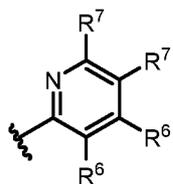
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



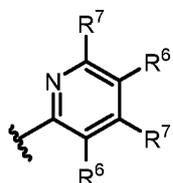
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



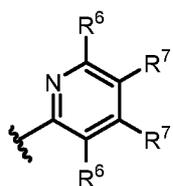
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



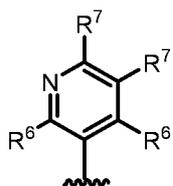
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



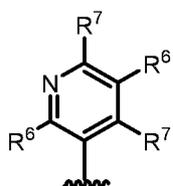
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



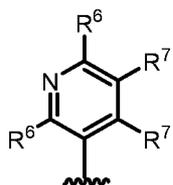
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



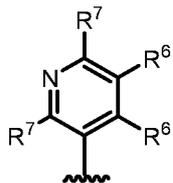
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



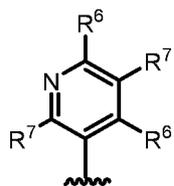
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



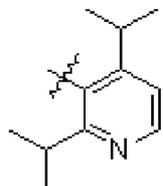
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



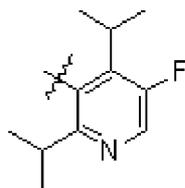
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



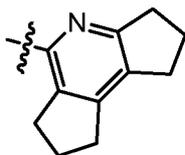
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



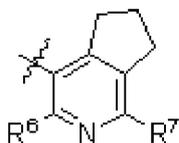
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



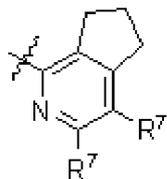
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



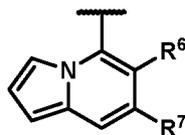
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой

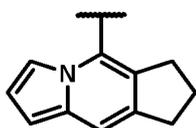


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой

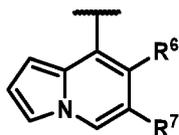


В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В'

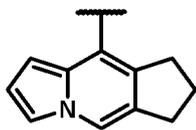
представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В' представляет собой



В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В'



представляет собой

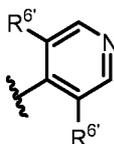
Кольцо В''

В некоторых вариантах осуществления В'' представляет собой 4-пиридил.

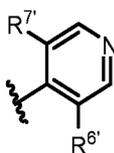
В некоторых вариантах осуществления В'' представляет собой 4-пиридил-N-оксид.

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

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



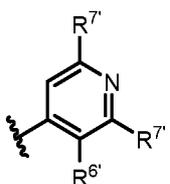
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



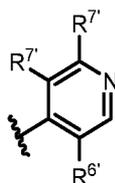
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



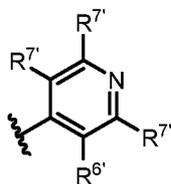
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



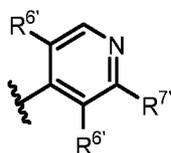
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



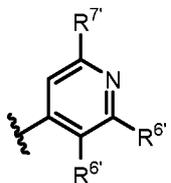
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



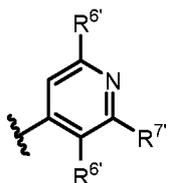
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



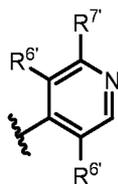
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



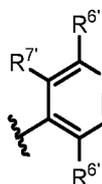
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



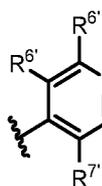
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



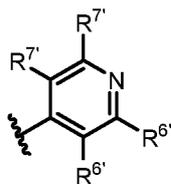
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



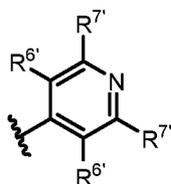
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



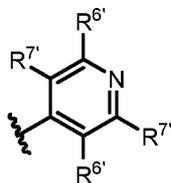
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



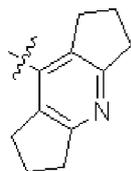
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



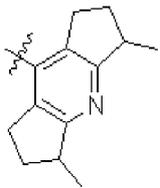
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



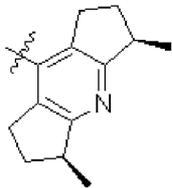
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



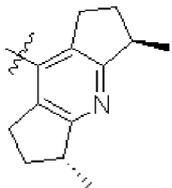
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой



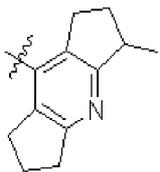
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



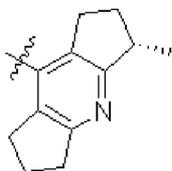
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



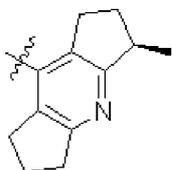
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



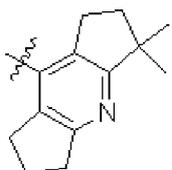
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



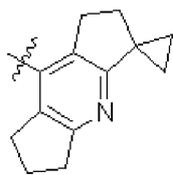
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



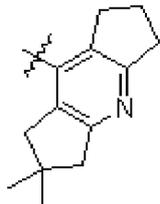
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



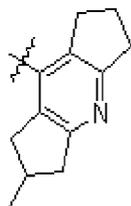
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



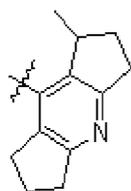
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



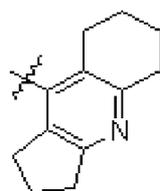
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



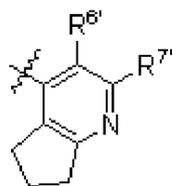
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



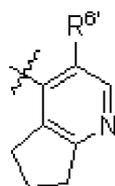
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



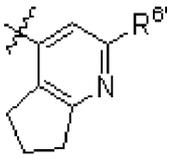
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



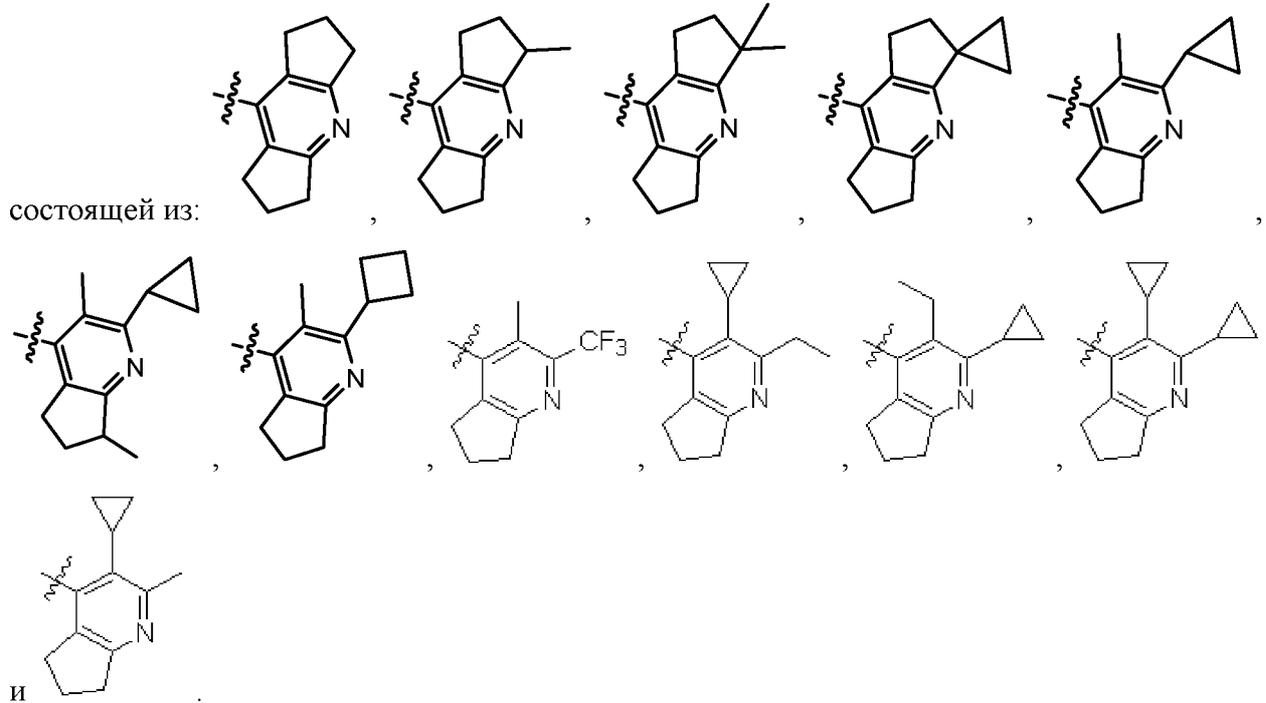
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



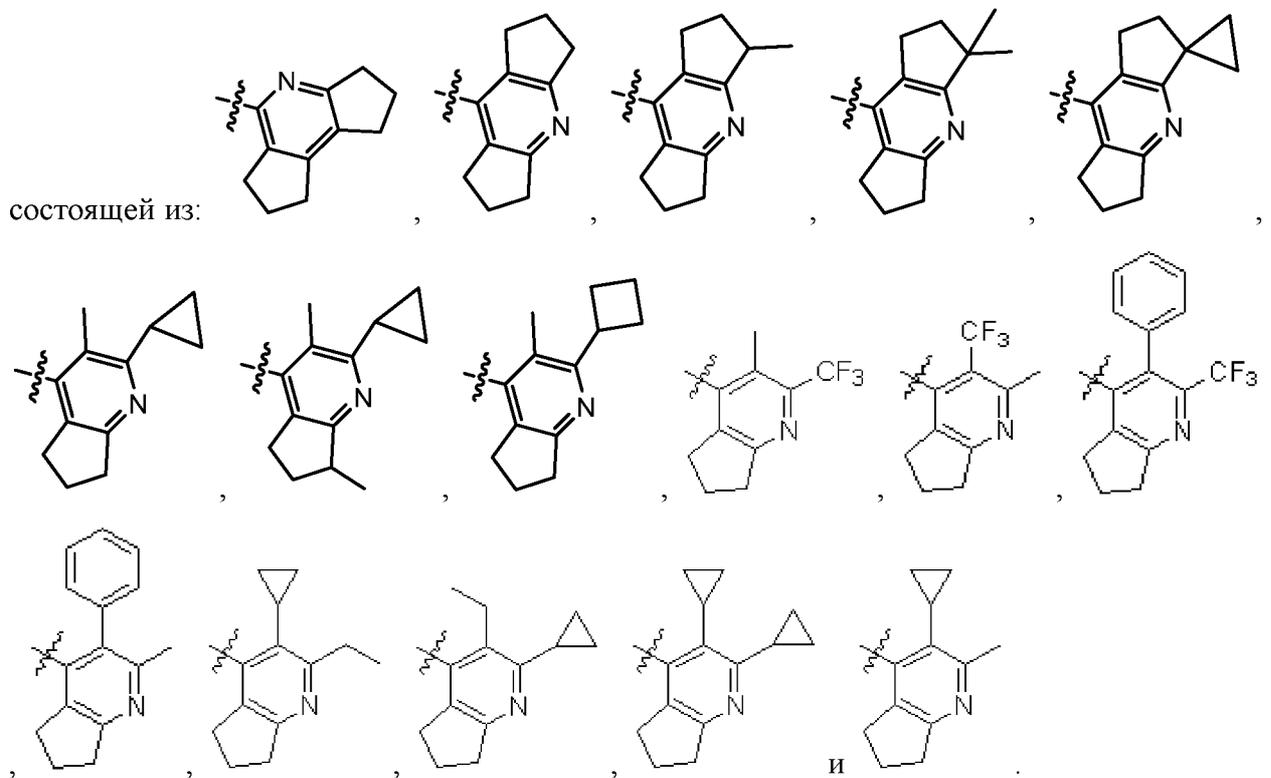
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В" представляет собой



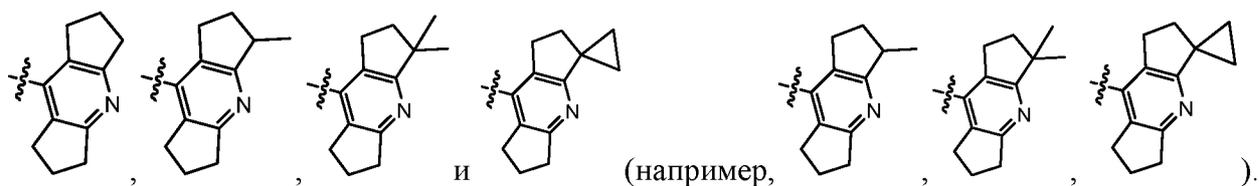
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' выбрано из группы,



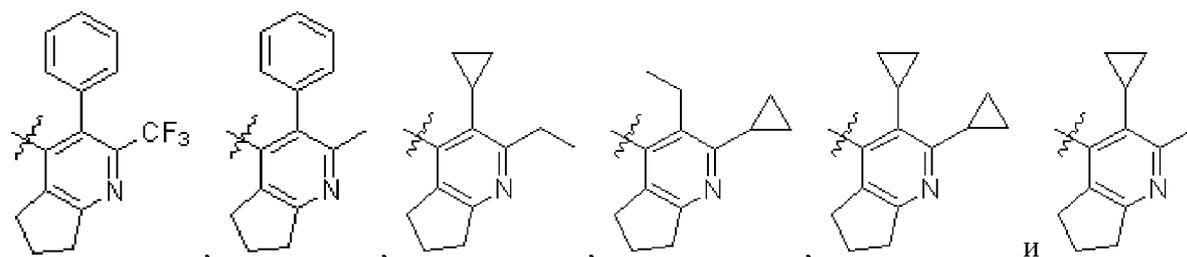
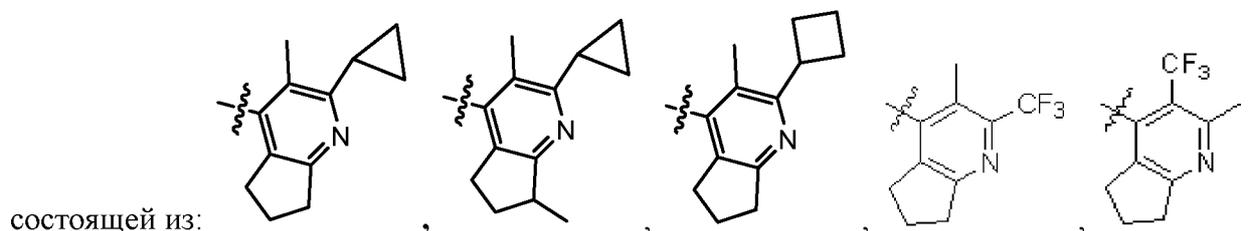
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' выбрано из группы,



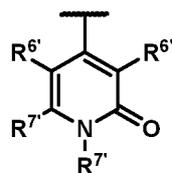
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' выбрано из группы, состоящей из:



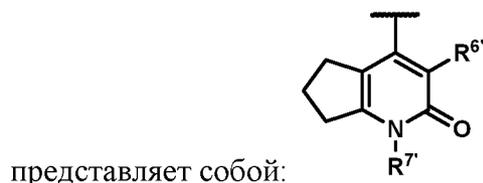
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' выбрано из группы,



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В'' представляет собой:



В некоторых из данных вариантов осуществления замещенное кольцо В''



Группы, представляющие собой R⁶, R^{6'}, R^{6''}, R⁷ и R^{7'}

Группы, представляющие собой R⁶ и R⁷

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C₂-C₆алкенила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-

C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из C₂-C₆алкила, C₂-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкокси, I, CN, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила и C₂-C₆алкенила,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R⁶ или R⁷, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксид, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из C₂-C₆алкила, C₂-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, I, CN, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-

членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкила}$, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенила}$,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN , оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{OCO}(\text{5-10-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(\text{3-7-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{NHCO}(\text{5-10-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(\text{3-7-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арилокси}$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$; и при этом $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$ или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил}$, 5-10-членный гетероарил, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арил}$, $\text{NHCO}(\text{5-10-членный-гетероарил})$ и $\text{NHCO}(\text{3-7-членный-гетероциклоалкил})$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ и $\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$;

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно $\text{C}_4\text{-C}_8\text{карбоциклическое}$ кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O , NH , NR^{13} , S , $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, NR^8R^9 , $\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$ и CONR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{галогеналкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкокси}$, I , CN , NO_2 , $\text{COC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{OCO}(\text{5-10-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(\text{3-7-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкила}$ и 3-10-членного гетероциклоалкила и $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенила}$,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN , оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{OCO}(\text{5-10-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(\text{3-7-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{NHCO}(\text{5-10-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(\text{3-7-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арилокси}$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$; и при этом $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими

из гидроксила, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из C₂-C₆алкила, C₂-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, I, CN, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C₂-C₆алкенила,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R⁶ или R⁷, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1

или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксид, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкил, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкил, C₃-C₇циклоалкил, галоген и C₆-C₁₀арила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкил, галоген, C₃-C₇циклоалкил и C₆-C₁₀арила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкил и C₃-C₇циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метил, изопропил, циклопропил, фтор и фенил. Например, каждый R⁶ представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкил, C₃-C₇циклоалкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆алкоксид, C₁-C₆галогеналкоксид, галоген, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкил; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкил, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, CN, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксид, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкил, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкил, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкил, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкил, C₃-C₇циклоалкил, галоген и C₆-C₁₀арила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из метил, изопропил, циклопропил, фтор и фенил.

В некоторых вариантах осуществления одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксид, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкил, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно

независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, C_6 - C_{10} арильной и $CONR^8R^9$.

В определенных вариантах осуществления (если одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, C_6 - C_{10} арильной и $CONR^8R^9$) C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими оксо-, CH_3 или гидроксидными. Например, C_5 -карбоциклическое кольцо замещено одним CH_3 . Например, C_5 -карбоциклическое кольцо геминально замещено двумя CH_3 .

В определенных вариантах осуществления (если одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, C_6 - C_{10} арильной и $CONR^8R^9$) C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_7 -карбоциклическое кольцо, причем C_7 -карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 галогеналкильной, C_3 - C_7 циклоалкильной, галогенной и C_6 - C_{10} арильной, или

одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, C_6 - C_{10} арильной и $CONR^8R^9$.

Группы, представляющие собой $R^{6''}$ и R^7 , если формула AA соответствует формуле AA-1

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: R^{6''} выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR^{8R9}, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C₂-C₆алкенила,

где R^{6''} необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR^{8R9}, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и

где C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R^{6''}, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксидов, C₆-C₁₀арила или NR^{8R9}, или где R^{6''} необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R^{6''} и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOH, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9};

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 каждый R^{6''} независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкила; CONR^{8R9} и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR^{8R9}, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, галогена, C_3 - C_7 циклоалкила и C_6 - C_{10} арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила. Например, каждый $R^{6''}$ представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁- C_6 алкила, ОСОС₆- C_{10} арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 алкила, NHCOC₆- C_{10} арила, NHCOC(5-10-членный-гетероарил), NHCOC(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 алкинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 каждый R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, NO₂, СОС₁- C_6 алкила, СО₂ C_1 - C_6 алкила, СО₂ C_3 - C_8 циклоалкила, ОСОС₁- C_6 алкила, ОСОС₆- C_{10} арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁- C_6 алкила, N(C_1 - C_6 алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁- C_6 алкила, S(O)₂ C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 алкенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 одна пара из $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид,

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 одна пара из $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы AA-1 (если одна пара из $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$) C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими из оксо, CH_3 или гидрокси. Например, C_5 -карбоциклическое кольцо замещено одним CH_3 . Например, C_5 -карбоциклическое кольцо геминально замещено двумя CH_3 .

В определенных вариантах осуществления соединения формулы AA-1 (если одна пара из $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$) C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_7 -карбоциклическое кольцо, причем C_7 -карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: $R^{6''}$ выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, NO_2 , $COOC_1$ - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил)₂, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C_2 - C_6 алкенила,

где $R^{6''}$ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 алкинила, C_6 - C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила; и при этом C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, которыми замещен $R^{6''}$, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксид, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где $R^{6''}$ необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: $R^{6''}$ выбран из C_2 - C_6 алкила, C_2 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, I, NO_2 , COC_1 - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C_2 - C_6 алкенила,

где $R^{6''}$ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, Cl, Br, I, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 алкинила, C_6 - C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила; и при этом C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, которыми замещен $R^{6''}$, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксид, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где $R^{6''}$ необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

R^7 выбран из C_2 - C_6 алкила, C_2 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, I, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $CONR^8R^9$,

SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C₂-C₆алкенила,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R⁶ или R⁷, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксидов, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R^{6''} и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, гидроксиметил, галогенов, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 R^{6''} выбран из C₂-C₆алкила, C₂-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкокси, I, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C₂-C₆алкенила,

где R^{6''} необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, Cl, Br, I, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R^{6''}, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксидов, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R^{6''} необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим

кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

R⁷ выбран из C₂-C₆алкила, C₂-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкокси, I, CN, NO₂, СОС₁-C₆алкила, СО₂C₁-C₆алкила, СО₂C₃-C₈циклоалкила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C₂-C₆алкенила,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R⁶ или R⁷, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R^{6''} и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{6''} и R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₃-C₇циклоалкила, галогена и C₆-C₁₀арила, или

одна пара из R^{6''} и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по

меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксид, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкил, C₆-C₁₀арил и CONR⁸R⁹.

Группы, представляющие собой R⁶ и R⁷, если формула AA соответствует формуле AA-2

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из C₂-C₆алкил, C₂-C₆галогеналкил, C₂-C₆алкоксид, C₁-C₆галогеналкоксид, I, CN, NO₂, COC₁-C₆алкил, CO₂C₁-C₆алкил, CO₂C₃-C₈циклоалкил, OCOC₁-C₆алкил, OCOC₆-C₁₀арил, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арил, 5-10-членного гетероарил, NH₂, NHC₁-C₆алкил, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкил, S(O)₂C₁-C₆алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, и 3-10-членного гетероциклоалкил, и C₂-C₆алкенил,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галоген, CN, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксид, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкил, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членного гетероарил, OCOC₁-C₆алкил, OCOC₆-C₁₀арил, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкил и S(O)₂C₁-C₆алкил; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкоксид, которыми замещен R⁶ или R⁷, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксид, C₆-C₁₀арил или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галоген, C₁-C₆алкил и OC₁-C₆алкил;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галоген, оксо, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксид, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкил, C₆-C₁₀арил и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из C₂-C₆алкил, C₂-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкоксид, I, CN,

NO_2 , $\text{COC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, и $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилокси и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила; и при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$ и $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно $\text{C}_4\text{-C}_8$ карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, галогена, CN, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{CO-C}_1\text{-C}_6$ алкила; CONR^8R^9 и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, CONR^8R^9 , 4-6-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(4\text{-}6\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(4\text{-}6\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, галогена, C₃-C₇циклоалкила и C₆-C₁₀арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, галогена и C₆-C₁₀арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и C₃-C₇циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила. Например, каждый R⁶ представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOС₁-C₆алкила, NHCOС₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOС₂-C₆алкинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, галогена и C₆-C₁₀арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо

образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₁-C₆алкоксидной, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, C₆-C₁₀арильной и CONR⁸R⁹.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы AA-2 (если одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₁-C₆алкоксидной, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, C₆-C₁₀арильной и CONR⁸R⁹) C₄-C₈карбоциклическое кольцо представляет собой C₅-карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими из оксо-, CH₃ или гидроксидной. Например, C₅-карбоциклическое кольцо замещено одним CH₃. Например, C₅-карбоциклическое кольцо геминально замещено двумя CH₃.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы AA-2 (если одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₁-C₆алкоксидной, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, C₆-C₁₀арильной и CONR⁸R⁹) C₇-карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкильной, C₁-C₆галогеналкильной, C₃-C₇циклоалкильной, галогенной и C₆-C₁₀арильной, или

одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₁-C₆алкоксидной, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, C₆-C₁₀арильной и CONR⁸R⁹.

Группы, представляющие собой R⁶ и R⁷, если формула AA соответствует формуле

AA-3

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_2 - C_6 алкила, C_2 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, I, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 алкинила, C_6 - C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила; и при этом C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O) $_2$, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_2 - C_6 алкила, C_2 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, I, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 -

C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OSO(5-10-членный-гетероарил)$, $OSO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCOC_1-C_6$ алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCOC_2-C_6$ алкинила, C_6-C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1-C_6$ алкила; и при этом C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C_6-C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $CO-C_1-C_6$ алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OSO(5-10-членный-гетероарил)$, $OSO(4-6-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCOC_1-C_6$ алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил)$ и $NHCOC_2-C_6$ алкинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, галогена, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_3-C_7 циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и

фенила. Например, каждый R^6 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10-членный-гетероарил)$, $OSO(4-6-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCO_1$ - C_6 алкила, $NHCO_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил)$ и $NHCO_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметил-, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметил-, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы AA-3 (если одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O)

и $S(O)_2$, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, C_6 - C_{10} арильной и $CONR^8R^9$) C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими из оксо-, CH_3 или гидроксидной. Например, C_5 -карбоциклическое кольцо замещено одним CH_3 . Например, C_5 -карбоциклическое кольцо геминально замещено двумя CH_3 .

В определенных вариантах осуществления соединения формулы AA-3 (если одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, $S(O)$ и $S(O)_2$, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, C_6 - C_{10} арильной и $CONR^8R^9$) C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_7 -карбоциклическое кольцо, причем C_7 -карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 галогеналкильной, C_3 - C_7 циклоалкильной, галогенной и C_6 - C_{10} арильной, или

одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, $S(O)$ и $S(O)_2$, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, C_6 - C_{10} арильной и $CONR^8R^9$.

Группы, представляющие собой R^6 и R^7 , если формула AA соответствует формуле AA-4

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4 каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_2 - C_6 алкильной, C_2 - C_6 галогеналкильной, C_2 - C_6 алкоксидной, C_1 - C_6 галогеналкоксидной, I, CN, NO_2 , SO_2C_1 - C_6 алкильной, CO_2C_1 - C_6 алкильной, CO_2C_3 - C_8 циклоалкильной, $OSOC_1$ - C_6 алкильной, $OSOC_6$ - C_{10} арильной, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арильной, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкильной, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкильной, $S(O)_2C_1$ - C_6 алкильной, C_3 - C_{10} циклоалкильной, и 3-10-членного гетероциклоалкильной, и C_2 - C_6 алкенильной,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R⁶ или R⁷, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксидов, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, гидроксиметил, галогенов, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4 каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из C₂-C₆алкила, C₂-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкокси, I, CN, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C₂-C₆алкенила,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R⁶ или R⁷, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксидов, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOС₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и ОС₁-C₆алкила;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9}.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4 каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, СО-C₁-C₆алкила; CONR^{8R9} и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR^{8R9}, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOС₁-C₆алкила, NHCOС₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOС₂-C₆алкинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4 каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, галогена, C₃-C₇циклоалкила и C₆-C₁₀арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4 каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4 каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, СО-C₁-C₆алкила; CONR^{8R9} и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR^{8R9}, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOС₁-C₆алкила, NHCOС₆-C₁₀арила,

NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOС₂-С₆алкинила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4 каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₃-С₇циклоалкила, галогена и С₆-С₁₀арила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4 каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₁-С₆галогеналкила, С₃-С₇циклоалкила, галогена и С₆-С₁₀арила, или

одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно С₄-С₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметила, галогена, оксо, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-С₆алкила, С₆-С₁₀арила и CONR^{8R9}.

Группы, представляющие собой R^{6'} и R^{7'}, если формула AA соответствует формуле AA-5

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый из R^{6'} и R^{7'} независимо выбран из неразветвленного С₁-С₆алкила, С₁-С₆галогеналкила, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-С₆алкила, CO₂С₁-С₆алкила, CO₂С₃-С₈циклоалкила, OCOC₁-С₆алкила, OCOC₆-С₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), С₆-С₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-С₆алкила, N(С₁-С₆алкил)₂, CONR^{8R9}, SF₅, SC₁-С₆алкила, S(O₂)С₁-С₆алкила, С₃-С₁₀циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и С₂-С₆алкенила,

где каждый из R^{6'} и R^{7'} необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, оксо, С₁-С₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-С₆алкила, CONR^{8R9}, 3-7-членного гетероциклоалкила, С₆-С₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-С₆алкила, OCOC₆-С₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), С₆-С₁₀арилокси и S(O₂)С₁-С₆алкила; и при этом С₁-С₆алкокси, которым замещены R^{6'} или R^{7'}, необязательно замещен одним или несколькими из гидроксид, С₆-С₁₀арила или NR^{8R9}, или где R^{6'} или R^{7'} необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, С₆-С₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными

из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R^{6'} и R^{7'} при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галоген, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOH, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9}.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый из R^{6'} и R^{7'} независимо выбран из неразветвленного C₂-C₆алкила, C₂-C₆галогеналкила, C₂-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, I, CN, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR^{8R9}, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C₂-C₆алкенила,

где каждый из R^{6'} и R^{7'} необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галоген, CN, оксо, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR^{8R9}, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкокси, которым замещены R^{6'} или R^{7'}, необязательно замещен одним или несколькими из гидроксид, C₆-C₁₀арила или NR^{8R9}, или где R^{6'} или R^{7'} необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R^{6'} и R^{7'} при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галоген, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9}.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый из R^{6'} и

R^7 независимо выбран из неразветвленного C_2 - C_6 алкила, C_2 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, I, CN, NO_2 , $CO-C_1$ - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 алкинила, C_6 - C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила; и при этом C_1 - C_6 алкокси, которым замещены R^6 или R^7 , необязательно замещен одним или несколькими из гидроксидов, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O) $_2$, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, гидроксиметил, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $CO-C_1$ - C_6 алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом неразветвленный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -

членный-гетероциклоалкил) и $\text{NHCO}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкила}$, галогена и $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ и $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкила}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из метила, циклопропила, фтора и фенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкокси}$, галогена, CN, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{CO-C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$; CONR^8R^9 и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкил}$ и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, CONR^8R^9 , 4-6-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(4\text{-}6\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCO}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{NHCO}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(4\text{-}6\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $\text{NHCO}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкила}$, галогена и $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из метила, циклопропила, фтора и фенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно $\text{C}_4\text{-C}_8\text{карбоциклическое}$ кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, NR^8R^9 , $\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$ и CONR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно $\text{C}_4\text{-C}_8\text{карбоциклическое}$ кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметильной, галогенной, оксо, $\text{C}_1\text{-}$

C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы AA-5 (если одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$) C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими из оксо, CH_3 или гидрокси. Например, C_5 -карбоциклическое кольцо замещено одним CH_3 . Например, C_5 -карбоциклическое кольцо геминально замещено двумя CH_3 .

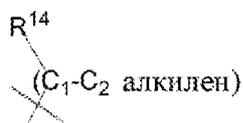
В определенных вариантах осуществления соединения формулы AA-5 (если одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$) C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_7 -карбоциклическое кольцо, причем C_7 -карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила, или

одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

Группа, представляющая собой R^3

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и



, где C_1-C_2 алкиленовая группа необязательно замещена посредством оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления R^3 является отличным от водорода.

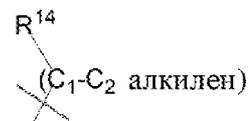
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гидроксигруппу.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил.



В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

при этом C_1-C_2 алкиленовая группа необязательно замещена посредством оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CH_2R^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-C(O)R^{14}$. В некоторых из данных вариантов осуществления R^3 представляет собой CHO . В некоторых других из данных вариантов осуществления R^3 представляет собой $C(O)C_1-C_6$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CH_2CH_2R^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CHR^{14}CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CH_2C(O)R^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-C(O)CH_2R^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $CO_2C_1-C_6$ алкил (например, CO_2t-Bu).

Группа, представляющая собой R^{14}

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10} арил, при этом каждый C_1-C_6 алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен 1 или 2 R^6 .

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6-C_{10} арил, где каждый C_1-C_6 алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен посредством 1 или 2 R^6 .

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, необязательно независимо замещенный

1 или 2 R⁶.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁴ представляет собой моноциклический или бициклический C₆-C₁₀арил, необязательно независимо замещенный 1 или 2 R⁶.

Фрагмент S(=O)(NHR³)=N-

В некоторых вариантах осуществления атом серы во фрагменте S(=O)(NHR³)=N- характеризуется стереохимической конфигурацией (S).

В некоторых вариантах осуществления атом серы во фрагменте S(=O)(NHR³)=N- характеризуется стереохимической конфигурацией (R).

Группа, представляющая собой R¹⁰

В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой этил.

Группы, представляющие собой R⁸ и R⁹

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, (C=NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ и CONR¹¹R¹²; при этом C₁-C₆алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкокси, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₇циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, (C=NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ и CONR¹¹R¹²; при этом C₁-C₆алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкокси, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₇циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁸ и R⁹ в каждом случае представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁸ в каждом случае представляет собой водород, и каждый R⁹ в каждом случае представляет собой C₁-C₆алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁸ в каждом случае представляет собой водород, и каждый R⁹ в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R⁸ в каждом случае представляет собой водород, и каждый R⁹ в каждом случае представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁸ и R⁹ в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R⁸ и R⁹ в каждом случае

представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов кислорода в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов азота в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления один из R^8 и R^9 представляет собой $C(O)R^{13}$; R^{13} представляет собой $-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$; и $a1$ равняется 0.

В некоторых из данных вариантов осуществления другой из R^8 и R^9 представляет собой водород.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления NR^8R^9 выбран из группы, состоящей из $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$ и $NHCOC_2-C_6$ алкинила.

В некоторых вариантах осуществления один из R^8 и R^9 представляет собой $C(O)R^{13}$; R^{13} представляет собой C_1-C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления NR^8R^9 выбран из группы, состоящей из NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, $N(C_1-C_6алкил)_2$, $NHCOC_1-C_6$ алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCOC_2-C_6$ алкинила, $NHCOOC_1-C_6$ алкила и $NH(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления NR^8R^9 выбран из группы, состоящей из NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, $N(C_1-C_6алкил)_2$, $NHCOC_1-C_6$ алкил, $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCOC_2-C_6$ алкинила и $NHCOOC_1-C_6$ алкила.

Группа, представляющая собой R^{13}

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой C_6-C_{10} арил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой 5-10-членный

гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой $-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$.

В некоторых из данных вариантов осуществления $a1$ равняется 0. В определенных вариантах осуществления Z^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой C_6-C_{10} арил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой 5-10-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления $C(O)R^{13}$ выбран из $CO-C_6$ алкила, $CO-C_6-C_{10}$ арила и $CO(5-10-членный-гетероарил)$.

Группы, представляющие собой R^{11} и R^{12}

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11} и R^{12} в каждом случае представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} в каждом случае представляет собой водород, и каждый R^{12} в каждом случае представляет собой C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} в каждом случае представляет собой водород, и каждый R^{12} в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} в каждом случае представляет собой водород, и каждый R^{12} в каждом случае представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11} и R^{12} в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11} и R^{12} в каждом случае представляет собой этил.

Группа, представляющая собой R^{15}

В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой $-(Z^4-Z^5)_{a2}-Z^6$.

В определенных вариантах осуществления $a2$ равняется 1-5.

В определенных вариантах осуществления группа Z^4 , непосредственно присоединенная к R^1 или R^2 , представляет собой -O-.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^4 независимо представляет собой -O- или -NH-, при условии, что группа Z^4 , непосредственно присоединенная к R^1 или R^2 , представляет собой -O-.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^4 представляет собой -O-.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^5 независимо представляет собой C_2-C_6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидроксила. В некоторых данных вариантах осуществления каждый Z^5 независимо представляет собой C_2-C_4 - (например, C_2-C_3 - (например, C_2 - или C_3 -)) алкилен.

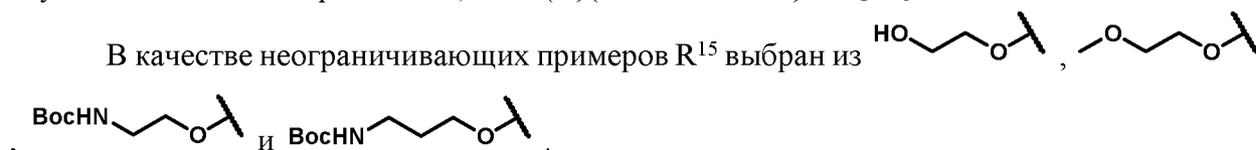
В определенных вариантах осуществления Z^6 представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления Z^6 представляет собой $\text{NHC(O)}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси})$.

В определенных вариантах осуществления Z^6 представляет собой $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил.

В определенных вариантах осуществления Z^6 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси.

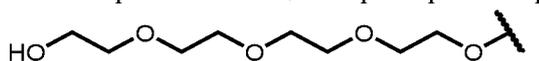
В определенных вариантах осуществления R^{15} : $a_2=1$; и Z^4 представляет собой O. В некоторых из данных вариантов осуществления Z^5 представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_4$ - (например, $\text{C}_2\text{-C}_3$ - (например, C_2 - или C_3 -)) алкилен. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления Z^6 выбран из OH, $\text{NHC(O)}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси})$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси.



В определенных вариантах осуществления R^{15} : $a_2=1$; и каждый Z^4 представляет собой O. В некоторых из данных вариантов осуществления Z^5 представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_4$ - (например, $\text{C}_2\text{-C}_3$ - (например, C_2 - или C_3 -)) алкилен. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления Z^6 выбран из OH, $\text{NHC(O)}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси})$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В некоторых других из вышеперечисленных вариантов осуществления: Z^6 представляет



В определенных вариантах осуществления R^{15} : $a_2 \geq 2$ (например, a_2 равняется 3 или 4); каждый Z^4 представляет собой O; и каждый Z^5 представляет собой этилен. В некоторых из данных вариантов осуществления Z^6 представляет собой OH. В некоторых других вариантах осуществления Z^6 представляет собой $\text{NHC(O)}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси})$ (например, Вос). В качестве неограничивающего примера R^{15} представляет собой



Неограничивающие комбинации

В некоторых вариантах осуществления кольцо **A** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два или более гетероатомов (например, два), каждый из которых независимо выбран из N, O и S (например, N и S); **m** равняется 1; и **n** равняется 0 или 1. В некоторых из данных вариантов осуществления кольцо **A** представляет собой тиазолил (например, тиазол-5-ил) или пиразолил (например, пиразол-3-ил).

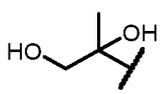
В определенных вариантах осуществления (если кольцо **A** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S (например, N и S); **m** равняется 1; и **n** равняется 0 или 1), **R**¹ представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ - (например, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, NR^8R^9 и галогена (например, гидроксид). В некоторых из данных вариантов осуществления **n** равняется 1; и **R**² представляет собой галоген (например, F). В некоторых других вариантах

осуществления n равняется 1; и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один атом серы в кольце и необязательно один или несколько атомов азота в кольце; m равняется 1; и n равняется 0 или 1. В некоторых из данных вариантов осуществления кольцо A представляет собой тиофенил или тиазолил (например, тиазолил (например, тиазол-5-ил)).

В определенных вариантах осуществления (если кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один атом серы в кольце; m равняется 1; и n равняется 0 или 1), R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, NR^8R^9 и галогена (например, гидрокси). В некоторых из данных вариантов осуществления n равняется 1; и R^2 представляет собой галоген (например, F). В некоторых других вариантах осуществления n равняется 1; и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой тиазолил (например, тиазол-5-ил); m равняется 1; и n равняется 0 или 1. В некоторых из данных вариантов осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси (например, 1, 2 или 3 (например, 1 или 2)). Например, R^1

представляет собой  или . В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления n равняется 1; и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси. В некоторых других вариантах осуществления n равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиразолил; m равняется 1; и n равняется 0 или 1. В некоторых из данных вариантов осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 - (например, C_2 - C_4 -) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, 0, 1, 2 или 3 (например, 0, 2 или 3)). В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^2 представляет собой галоген (например, F).

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиазолил (например, 2-тиазолил или 5-тиазолил); m равняется 1; n равняется 0 или 1; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный посредством гидрокси (например, 2-гидрокси-2-пропил); и R^2 , если присутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксилом (например, метил, гидроксиметил или гидроксиэтил).

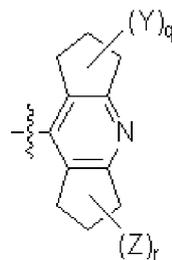
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой пиразолил (например, 3-пиразолил); m равняется 1; n равняется 0; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, фтора).

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой фенил; m равняется 1;

n равняется 0 или 1; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный посредством NR^8R^9 (например, диметиламино); и R^2 , если присутствует, представляет собой галоген (например, фтор).

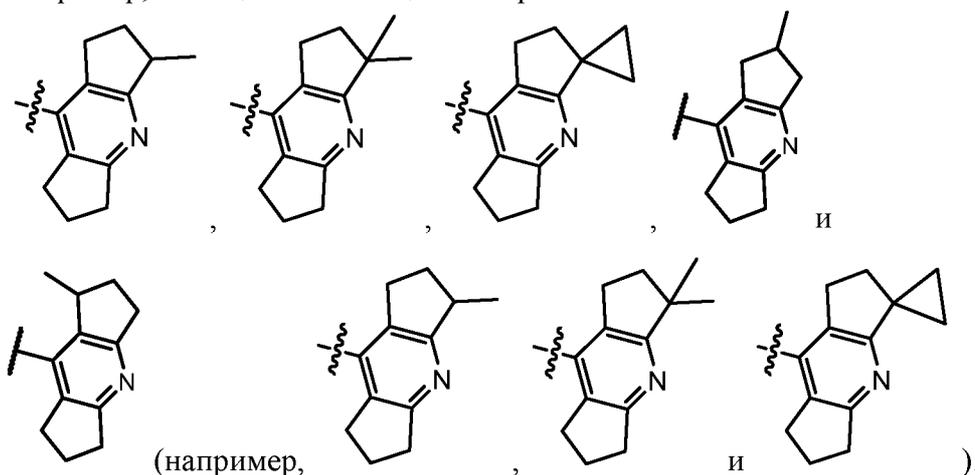
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); m равняется 1; n равняется 0; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксилем или оксо (например, изопропил, 2-гидрокси-2-пропил или 1-пропаноил).

В некоторых вариантах осуществления одной или нескольких формул, описанных в

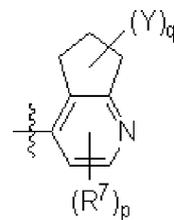


данном документе, замещенное кольцо B представляет собой $(Y)_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидроксильной группы; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо. В некоторых из данных вариантов осуществления q равняется 0; и r равняется 1 или 2.

Например, замещенное кольцо B выбрано из:



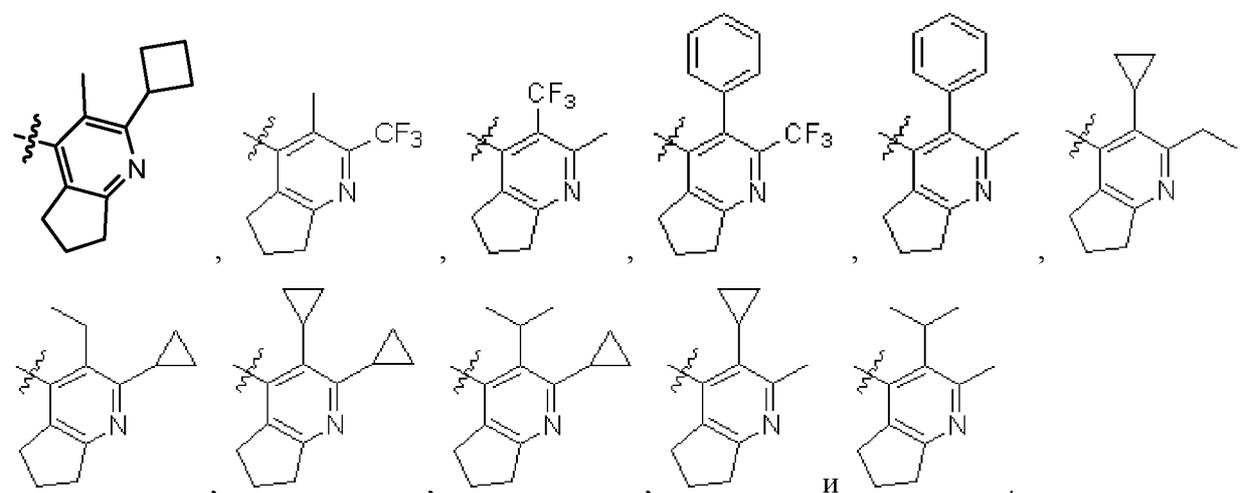
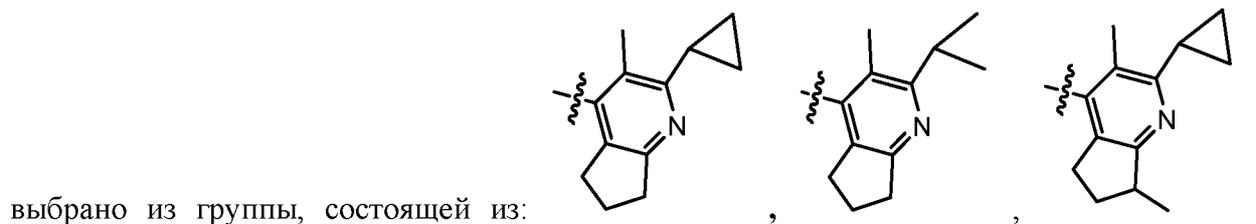
В некоторых вариантах осуществления одной или нескольких формул, описанных в



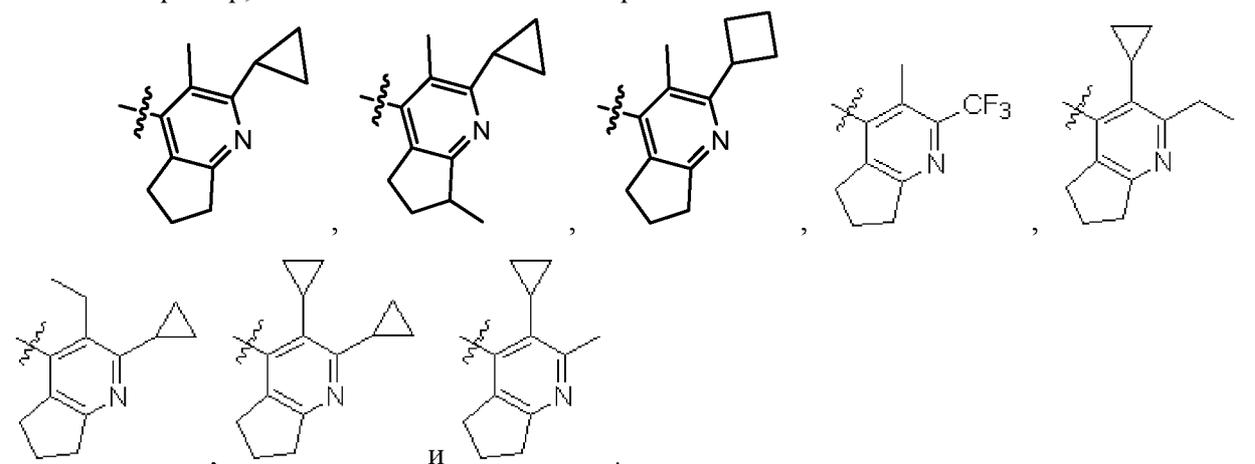
данном документе, замещенное кольцо B представляет собой $(R^7)_p$; R^7 выбран из

C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_6 - C_{10} арила (например, фенила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо. В некоторых из данных вариантов осуществления q равняется 0.

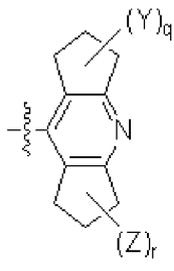
В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо **B**



Например, замещенное кольцо **B** выбрано из:

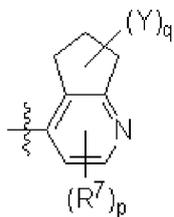


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо **B** представляет собой



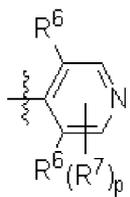
; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидроксигруппы; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



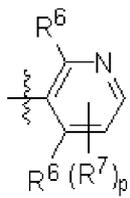
; R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_6 - C_{10} арила (например, фенила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидроксигруппы; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



; каждый R^6 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

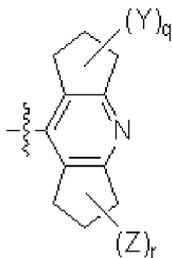
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



; каждый R^6 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

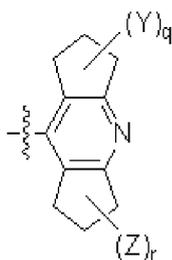
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой тиазолил (например, 2-тиазолил или 5-тиазолил); m равняется 1; n равняется 0 или 1; R^1 представляет собой C_1 -

C_6 алкил, необязательно замещенный посредством гидроксигруппы (например, 2-гидрокси-2-пропил); R^2 , если присутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой (например, метил, гидроксиметил или гидроксипропил);



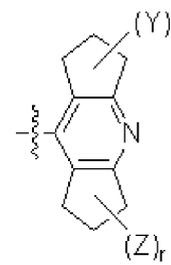
замещенное кольцо В представляет собой $(Y)_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидроксигруппы; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пиразолил (например, 3-пиразолил); m равняется 1; n равняется 0; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, фтора); замещенное кольцо В



представляет собой $(Z)_r$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидроксигруппы; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой фенил; m равняется 1; n равняется 0 или 1; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный посредством NR^8R^9 (например, диметиламино); R^2 , если присутствует, представляет собой



галоген (например, фтор); замещенное кольцо В представляет собой $(Y)_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидроксигруппы; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-членного гетероарила, содержащего 2 или более гетероатомов, 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR^1 , и 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$; m равняется 1; n равняется 1; R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, $S(O)$ и $S(O)_2$; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, $S(O)$ и $S(O)_2$ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксогруппы, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксогруппы, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

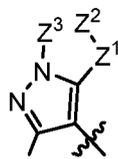
представляет собой пиразолил; m равняется 1; n равняется 1; R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, S(O₂) C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, S(O₂) C_6 - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой имидазолил; m равняется 1; n равняется 1; R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, S(O₂) C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, S(O₂) C_6 - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены

одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой тиофенил; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, причем карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

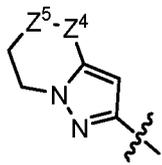
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой R^x , где R^x выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила (например, метила); Z¹ выбран из группы, состоящей из O, NH и -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; Z² выбран из группы, состоящей из NH и -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; Z³ выбран из группы, состоящей из -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰, -CH₂CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰, и -CH₂CH₂CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; R²⁰ выбран из группы, состоящей из гидроксид, галогена (например, фтора), оксо, C₁-C₆алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного одним R²¹, C₁-C₆алкокси (например, метокси, этокси или изопропокси), необязательно замещенного одним R²¹, NR⁸R⁹, 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или пирролидинила), необязательно замещенного одним R²¹, или одна пара из R²⁰ при одном и том же атоме, взятых вместе с атомом, соединяющим их, независимо образует моноциклическое C₃-C₄карбоциклическое кольцо или моноциклическое 3-4-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом O, необязательно замещенный посредством OS(O)₂Ph; R²¹ выбран из группы, состоящей из галогена (например, фтора), NR⁸R⁹, C₂-

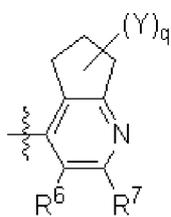
C_6 алкинила (например, этинила) и C_1 - C_6 алкокси (например, метокси); R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила (например, метила или этила), COR^{13} и CO_2R^{13} ; R^{13} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила (например, метила или *трет*-бутила) и C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила).

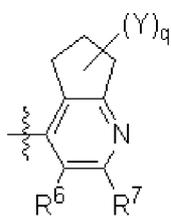
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



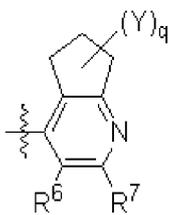
представляет собой , где Z^4 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-C(O)-$ и NH ; Z^5 выбран из группы, состоящей из O , NH , $N-CH_3$ и $-CH_2-$.

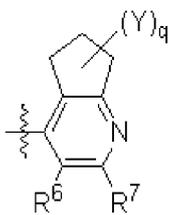
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



; R^6 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила или циклобутила); или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами (например, метилом); q равняется 0, 1 или 2; каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила); или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

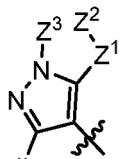
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА-1 замещенное



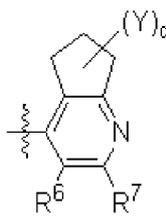
кольцо В представляет собой ; R^6 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила или циклобутила); или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами (например, метилом); q равняется 0, 1 или 2; каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила); или если два Y присоединены к одному и тому же атому

углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



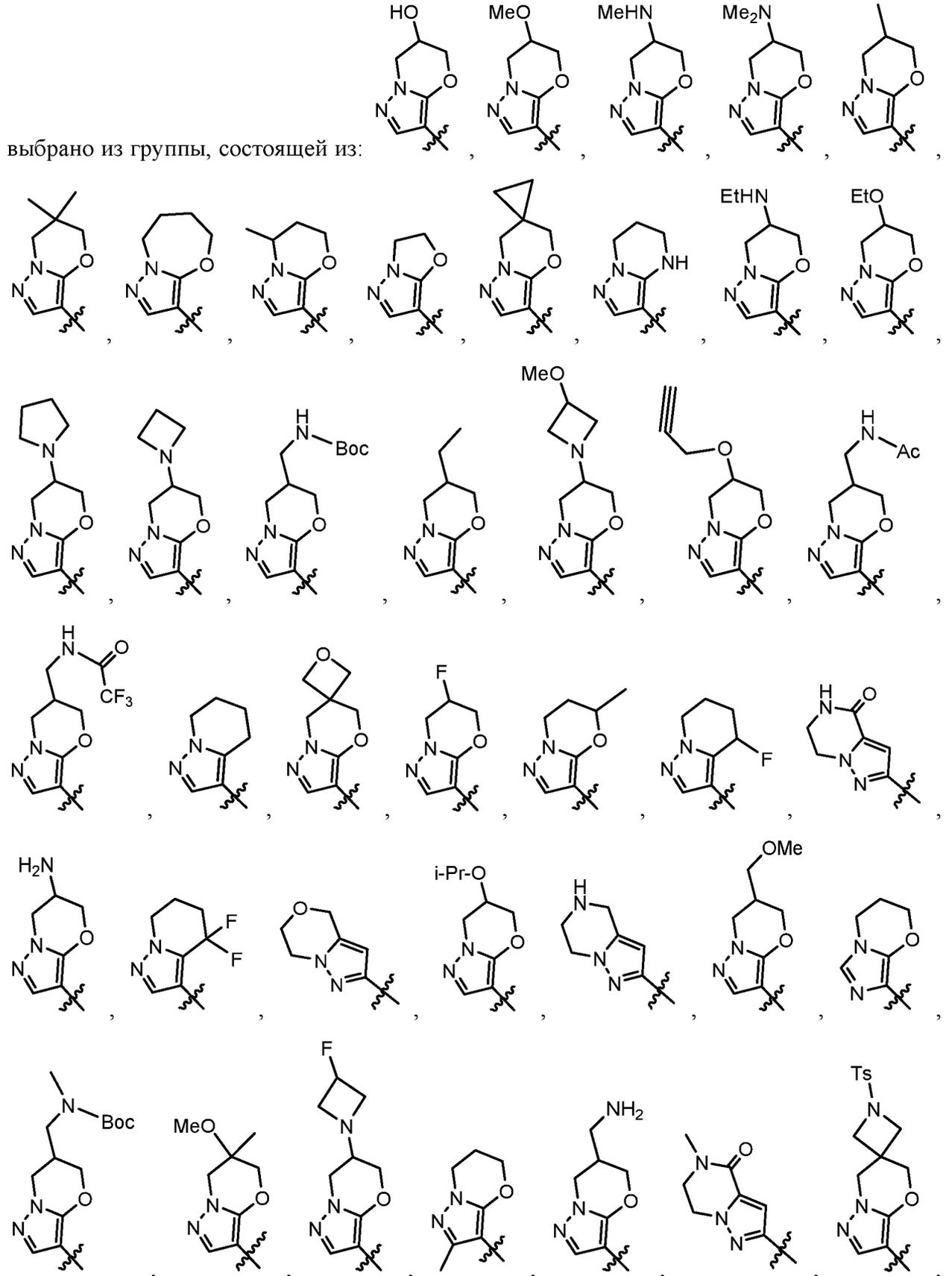
представляет собой R^x , где R^x выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_6 алкила (например, метила); Z^1 выбран из группы, состоящей из O, NH и $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; Z^2 выбран из группы, состоящей из NH и $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; Z^3 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} , $-CH_2CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} , и $-CH_2CH_2CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; R^{20} выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена (например, фтора), оксогруппы, C_1 - C_6 алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного одним R^{21} , C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси или изопропокси), необязательно замещенного одним R^{21} , NR^8R^9 , 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или пирролидинила), необязательно замещенного одним R^{21} , или одна пара из R^{20} при одном и том же атоме, взятых вместе с атомом, соединяющим их, независимо образует моноциклическое C_3 - C_4 карбоциклическое кольцо или моноциклическое 3-4-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом O, необязательно замещенный посредством $OS(O)_2Ph$; R^{21} выбран из группы, состоящей из галогена (например, фтора), NR^8R^9 , C_2 - C_6 алкинила (например, этинила) и C_1 - C_6 алкокси (например, метокси); R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила (например, метила или этила), COR^{13} и CO_2R^{13} ; R^{13} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила (например, метила или *tert*-бутила) и C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила), и

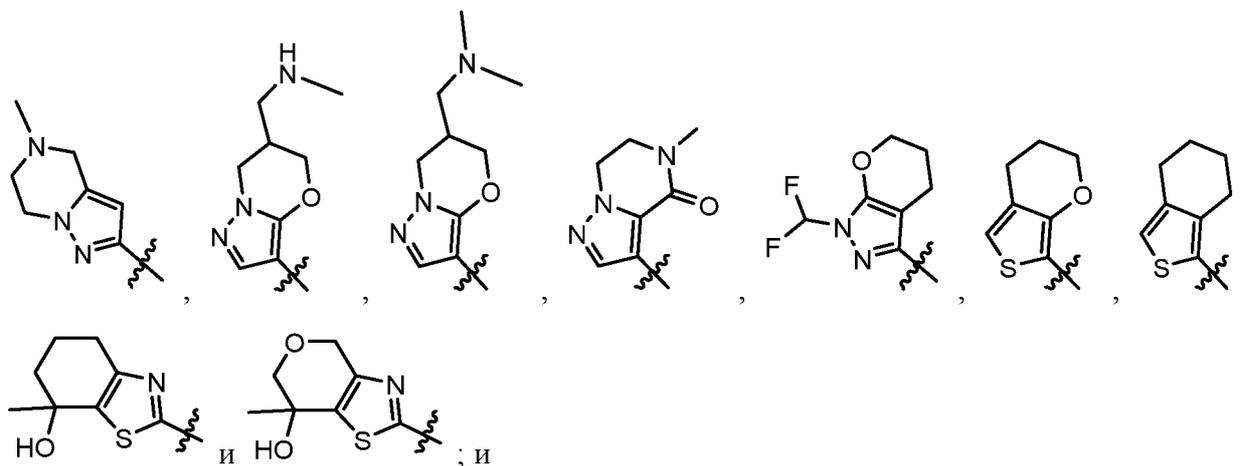


замещенное кольцо В представляет собой R^6 R^7 ; R^6 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила или циклобутила); или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами (например, метилом); q равняется 0, 1 или 2; каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила); или если два Y присоединены к одному и тому же атому

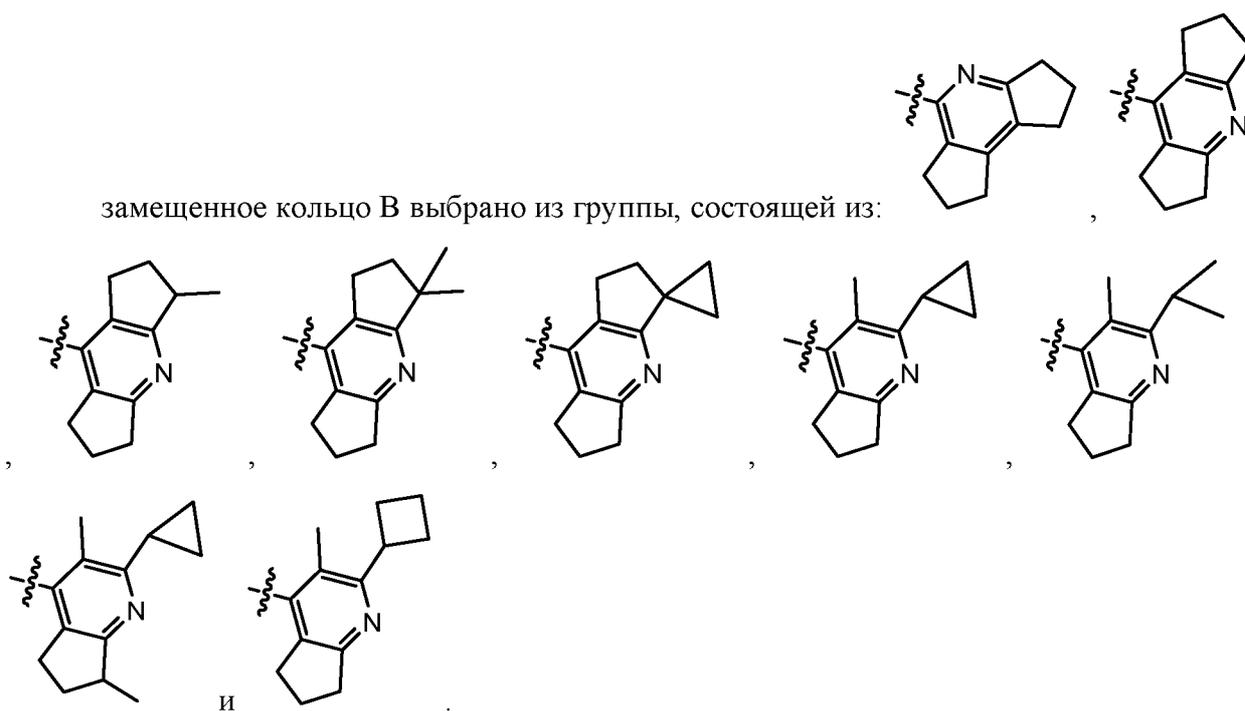
углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А





замещенное кольцо В выбрано из группы, состоящей из:



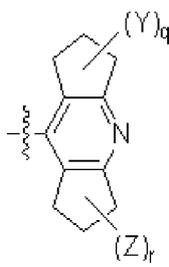
[4A]

В некоторых вариантах осуществления кольцо **A** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S (например, N и S (например, кольцо **A** представляет собой пиразолил (например, пиразол-3-ил) или тиазолил (например, тиазол-5-ил));

m равняется 1; **n** равняется 0 или 1;

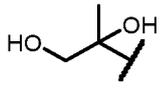
R¹ представляет собой C₁-C₆- (например, C₂-C₄-) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид и галогена;

R² представляет собой галоген или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксид;



замещенное кольцо **B** представляет собой $(Y)_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

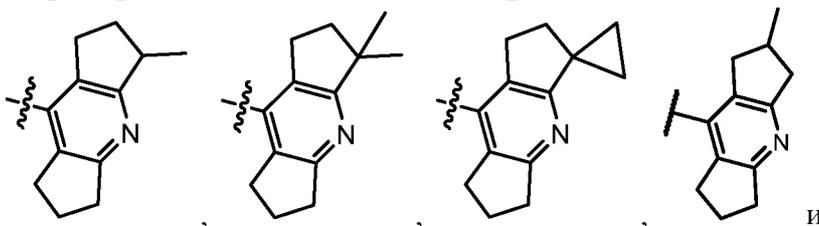
В определенных вариантах осуществления [4A] кольцо **A** представляет собой тиазолил (например, тиазол-5-ил). В некоторых из данных вариантов осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 - (например, C_2 - C_4 -) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси (например, 1, 2 или 3 (например, 1 или 2)). Например, R^1

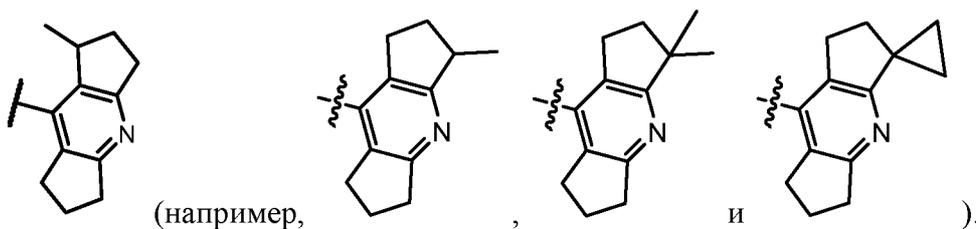
представляет собой  или . В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления n равняется 1; и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси. В некоторых других вариантах осуществления n равняется 0.

В определенных вариантах осуществления [4A] кольцо **A** представляет собой пирозолил. В некоторых из данных вариантов осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, 0, 1, 2 или 3 (например, 0, 2 или 3)). В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^2 представляет собой галоген (например, F).

В определенных вариантах осуществления [4A]: q равняется 0; и r равняется 1 или 2.

Например, замещенное кольцо **B** выбрано из:



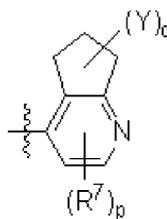
**[4B]**

В некоторых вариантах осуществления кольцо **A** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два или более (например, два) гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S (например, N и S (например, кольцо **A** представляет собой пиразолил (например, пиразол-3-ил) или тиазолил (например, тиазол-5-ил));

m равняется 1; **n** равняется 0 или 1;

R¹ представляет собой C₁-C₆- (например, C₂-C₄-) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси и галогена;

R² представляет собой галоген или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси; и



замещенное кольцо **B** представляет собой ; **R⁷** выбран из C₁-C₆алкила (например, метила, этила или изопропила), C₆-C₁₀арила (например, фенила) и C₃-C₁₀циклоалкила (например, циклопропила); **p** равняется 0, 1 или 2; **q** равняется 0, 1 или 2; где каждый **Y** независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидрокси; или если два **Y** присоединены к одному и тому же атому углерода, то два **Y**, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В определенных вариантах осуществления **[4B]**: кольцо **A** представляет собой тиазолил (например, тиазол-5-ил). В некоторых из данных вариантов осуществления **R¹** представляет собой C₁-C₆- (например, C₂-C₄-) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси (например, 1, 2 или 3 (например, 1 или 2)). Например, **R¹**

представляет собой или . В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления **n** равняется 1; и **R²** представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси. В некоторых других вариантах осуществления **n** равняется 0.

В определенных вариантах осуществления **[4B]**: кольцо **A** представляет собой пиразолил. В некоторых из данных вариантов осуществления **R¹** представляет собой C₁-

C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, 0, 1, 2 или 3 (например, 0, 2 или 3)). В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^2 представляет собой галоген (например, F).

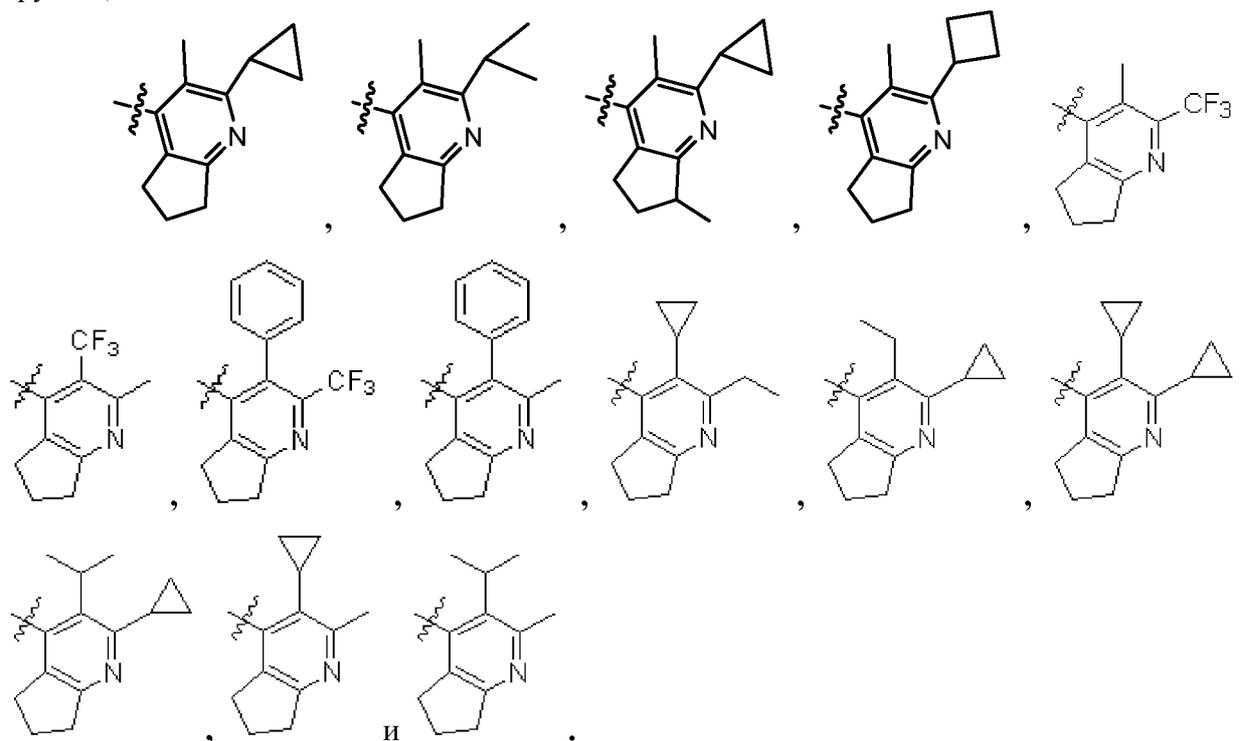
В некоторых из вариантов осуществления [4В]: p равняется 1 или 2.

В некоторых из данных вариантов осуществления p равняется 2.

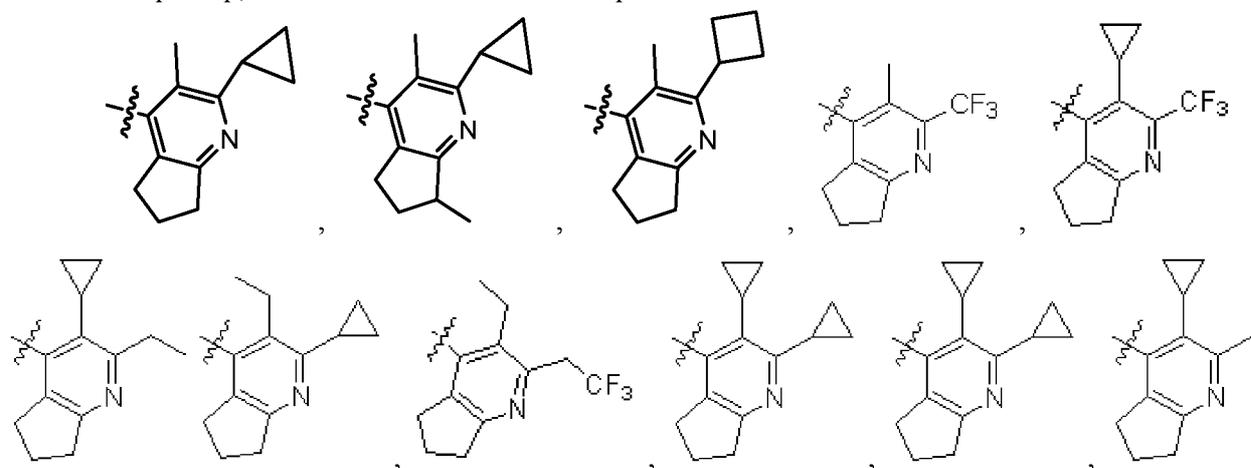
В некоторых других вариантах осуществления p равняется 1; и R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила).

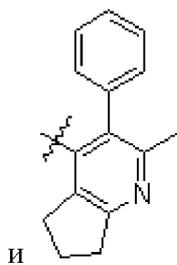
В определенных вариантах осуществления [4В]: q равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления [4В] замещенное кольцо В выбрано из группы, состоящей из:



Например, замещенное кольцо В выбрано из:





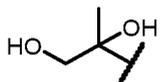
В некоторых вариантах осуществления формулы AA-1 кольцо **A'** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два или более гетероатомов (например, два), каждый из которых независимо выбран из N, O и S (например, N и S); **m** равняется 1; и **n** равняется 0 или 1. В некоторых из данных вариантов осуществления кольцо **A'** представляет собой тиазолил (например, тиазол-5-ил) или пиразолил (например, пиразол-3-ил).

В определенных вариантах осуществления (если кольцо **A'** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S (например, N и S); **m** равняется 1; и **n** равняется 0 или 1), **R¹** представляет собой C₁-C₆- (например, C₂-C₄-) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, NR⁸R⁹ и галогена (например, гидрокси). В некоторых из данных вариантов осуществления **n** равняется 1; и **R²** представляет собой галоген (например, F). В некоторых других вариантах осуществления **n** равняется 1; и **R²** представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы AA-1 кольцо **A'** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один атом серы в кольце и необязательно один или несколько атомов азота в кольце; **m** равняется 1; и **n** равняется 0 или 1. В некоторых из данных вариантов осуществления кольцо **A'** представляет собой тиофенил или тиазолил (например, тиазолил (например, тиазол-5-ил)).

В определенных вариантах осуществления (если кольцо **A'** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один атом серы в кольце; **m** равняется 1; и **n** равняется 0 или 1), **R¹** представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, NR⁸R⁹ и галогена (например, гидрокси). В некоторых из данных вариантов осуществления **n** равняется 1; и **R²** представляет собой галоген (например, F). В некоторых других вариантах осуществления **n** равняется 1; и **R²** представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления кольцо **A'** представляет собой тиазолил (например, тиазол-5-ил); **m** равняется 1; и **n** равняется 0 или 1. В некоторых из данных вариантов осуществления **R¹** представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси (например, 1, 2 или 3 (например, 1 или 2)). Например, **R¹**

представляет собой  или . В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления n равняется 1; и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси. В некоторых других вариантах осуществления n равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A' представляет собой пиразолил; m равняется 1; и n равняется 0 или 1. В некоторых из данных вариантов осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 - (например, C_2 - C_4 -) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, 0, 1, 2 или 3 (например, 0, 2 или 3)). В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^2 представляет собой галоген (например, F).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: A' представляет собой тиазолил (например, 2-тиазолил или 5-тиазолил); m равняется 1; n равняется 0 или 1; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный посредством гидрокси (например, 2-гидрокси-2-пропил); и R^2 , если присутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксилом (например, метил, гидроксиметил или гидроксиэтил).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: A' представляет собой пиразолил (например, 3-пиразолил); m равняется 1; n равняется 0; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, фтора).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: A' представляет собой фенил; m равняется 1; n равняется 0 или 1; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный посредством NR^8R^9 (например, диметиламино); и R^2 , если присутствует, представляет собой галоген (например, фтор).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно замещенное кольцо A' выбрано из группы, состоящей из 5-членного гетероарила, содержащего 2 или более гетероатомов, 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR^1 , и 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$; m равняется 1; n равняется 1; R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, $S(O)$ и $S(O)_2$; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, $S(O)$ и $S(O)_2$ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота,

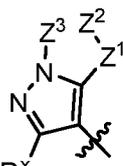
присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN , $COOC_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно замещенное кольцо A' представляет собой пиразолил; m равняется 1; n равняется 1; R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN , $COOC_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно замещенное кольцо A' представляет собой имидазолил; m равняется 1; n равняется 1; R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то

гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и b) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, где C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

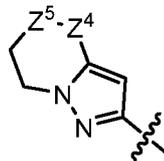
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно

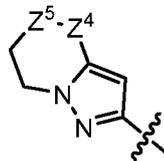


замещенное кольцо A¹ представляет собой R^x , где R^x выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила (например, метила); Z¹ выбран из группы, состоящей из O, NH и -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; Z² выбран из группы, состоящей из NH и -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; Z³ выбран из группы, состоящей из -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰, -CH₂CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰, и -CH₂CH₂CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; R²⁰ выбран из группы, состоящей из гидроксид, галогена (например, фтора), оксо, C₁-C₆алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного одним R²¹, C₁-C₆алкокси (например, метокси, этокси или изопропокси), необязательно замещенного одним R²¹, NR⁸R⁹, 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или пирролидинила), необязательно замещенного одним R²¹, или одна пара из R²⁰ при одном и том же атоме, взятых вместе с атомом, соединяющим их, независимо образует моноциклическое C₃-C₄карбоциклическое кольцо или моноциклическое 3-4-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом O, необязательно замещенный посредством OS(O)₂Ph; R²¹ выбран из группы, состоящей из галогена (например, фтора), NR⁸R⁹, C₂-C₆алкинила (например, этинила) и C₁-C₆алкокси (например, метокси); R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁-

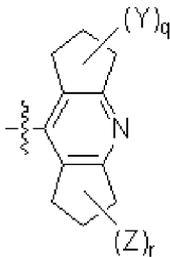
C₆алкила (например, метила или этила), COR¹³ и CO₂R¹³; R¹³ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила (например, метила или *трет*-бутила) и C₁-C₆галогеналкила (например, трифторметила).

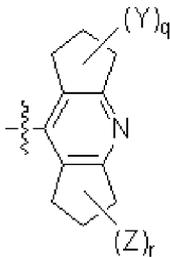
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно



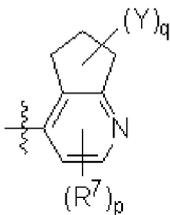
замещенное кольцо A' представляет собой , где Z⁴ выбран из группы, состоящей из -CH₂-, -C(O)- и NH; Z⁵ выбран из группы, состоящей из O, NH, N-CH₃ и -CH₂-.

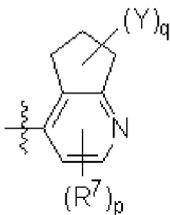
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 замещенное



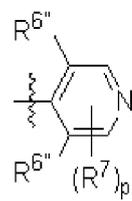
кольцо B представляет собой ; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидрокси; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

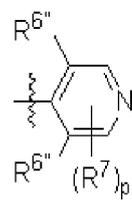
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 замещенное



кольцо B представляет собой ; R⁷ выбран из C₁-C₆алкила (например, метила, этила или изопропила), C₆-C₁₀арила (например, фенила) и C₃-C₁₀циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидрокси; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

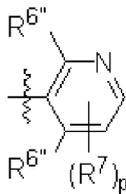
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 замещенное



кольцо B представляет собой ; каждый R^{6''} независимо выбран из C₁-C₆алкила

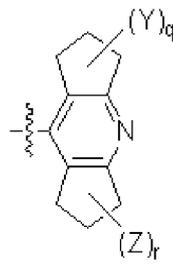
(например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 замещенное



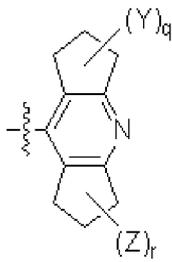
кольцо В представляет собой $(R^7)_p$; каждый $R^{6''}$ независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: A' представляет собой тиазолил (например, 2-тиазолил или 5-тиазолил); m равняется 1; n равняется 0 или 1; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный посредством гидрокси (например, 2-гидрокси-2-пропил); R^2 , если присутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой (например, метил, гидроксиметил или



гидроксиэтил); замещенное кольцо В представляет собой $(Z)_r$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

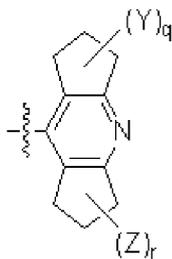
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: A' представляет собой пиазолил (например, 3-пиазолил); m равняется 1; n равняется 0; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, фтора);



замещенное кольцо В представляет собой $(Z)_r$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и

гидрокси; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1: A' представляет собой фенил; m равняется 1; n равняется 0 или 1; R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный посредством NR⁸R⁹ (например, диметиламино); и R², если присутствует, представляет собой галоген (например, фтор); замещенное кольцо В



представляет собой $(Y)_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидрокси; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно замещенное кольцо A' выбрано из группы, состоящей из 5-членного гетероарила, содержащего 2 или более гетероатомов, 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR¹, и 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом S(O)(NHR³)=N; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими

заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₂-C₆алкенильной, C₂-C₆алкинильной, C₁-C₆алкоксидной, OC₃-C₁₀циклоалкильной, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкильной, S(O₂)C₆-C₁₀ариленной, C₆-C₁₀ариленной, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкильной, 3-10-членного гетероциклоалкильной и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкильный, C₁-C₆алкоксидный, S(O₂)C₆-C₁₀арильный, C₆-C₁₀арильный, 5-10-членный гетероарильный, C₃-C₁₀циклоалкильный и 3-10-членный гетероциклоалкильный необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, C₁-C₆алкильной, C₂-C₆алкенильной, C₂-C₆алкинильной, C₃-C₁₀циклоалкильной, C₁-C₆алкоксидной, оксо-, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, C₆-C₁₀ариленной и CONR⁸R⁹.

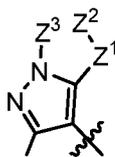
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно замещенное кольцо А' представляет собой пиразолил; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₂-C₆алкенильной, C₂-C₆алкинильной, C₁-C₆алкоксидной, OC₃-C₁₀циклоалкильной, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкильной, S(O₂)C₆-C₁₀ариленной, C₆-C₁₀ариленной, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкильной, 3-10-членного гетероциклоалкильной и CONR⁸R⁹, где C₁-C₆алкильный, C₁-C₆алкоксидный, S(O₂)C₆-C₁₀арильный, C₆-C₁₀арильный, 5-10-членный гетероарильный, C₃-C₁₀циклоалкильный и 3-10-членный гетероциклоалкильный необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, C₁-C₆алкильной, C₂-C₆алкенильной, C₂-C₆алкинильной, C₃-C₁₀циклоалкильной, C₁-C₆алкоксидной, оксо-, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, C₆-C₁₀ариленной и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно замещенное кольцо А' представляет собой имидазолил; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов

или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR^{8R⁹}, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^{8R⁹}, где C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR^{8R⁹}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R⁹}.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно замещенное кольцо A' представляет собой тиофенил; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, причем карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR^{8R⁹}, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^{8R⁹}, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR^{8R⁹}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R⁹}.

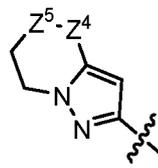
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно

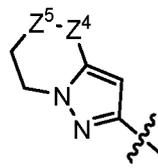


замещенное кольцо A' представляет собой R^x, где R^x выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила (например, метила); Z¹ выбран из группы, состоящей из O, NH и -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; Z² выбран из группы, состоящей из NH и -CH₂-,

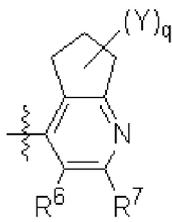
необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; Z^3 выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} , и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; R^{20} выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена (например, фтора), оксо-, C_1 - C_6 алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного одним R^{21} , C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси или изопропокси), необязательно замещенного одним R^{21} , NR^8R^9 , 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или пирролидинила), необязательно замещенного одним R^{21} , или одна пара из R^{20} при одном и том же атоме, взятых вместе с атомом, соединяющим их, независимо образует моноциклическое C_3 - C_4 карбоциклическое кольцо или моноциклическое 3-4-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом O, необязательно замещенный посредством $\text{OS}(\text{O})_2\text{Ph}$; R^{21} выбран из группы, состоящей из галогена (например, фтора), NR^8R^9 , C_2 - C_6 алкинила (например, этинила) и C_1 - C_6 алкокси (например, метокси); R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила (например, метила или этила), COR^{13} и CO_2R^{13} ; R^{13} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила (например, метила или *трет*-бутила) и C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила).

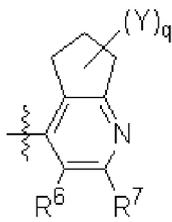
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно



замещенное кольцо A' представляет собой , где Z^4 выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ и NH ; Z^5 выбран из группы, состоящей из O, NH , $\text{N}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-$.

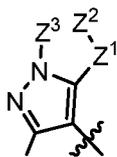
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 замещенное



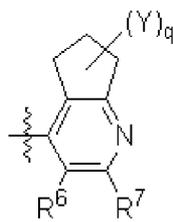
кольцо B представляет собой ; R^6 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила или циклобутила); или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами (например, метилом); q равняется 0, 1 или 2; каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила); или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА-1 необязательно

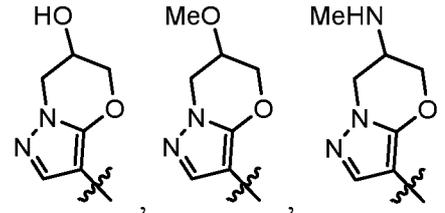


замещенное кольцо А¹ представляет собой R^x , где R^x выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_6 алкила (например, метила); Z^1 выбран из группы, состоящей из О, NH и $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; Z^2 выбран из группы, состоящей из NH и $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; Z^3 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} , $-CH_2CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} , и $-CH_2CH_2CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; R^{20} выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена (например, фтора), оксогруппы, C_1 - C_6 алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного одним R^{21} , C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси или изопропокси), необязательно замещенного одним R^{21} , NR^8R^9 , 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или пирролидинила), необязательно замещенного одним R^{21} , или одна пара из R^{20} при одном и том же атоме, взятых вместе с атомом, соединяющим их, независимо образует моноциклическое C_3 - C_4 карбоциклическое кольцо или моноциклическое 3-4-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом О, необязательно замещенный посредством $OS(O)_2Ph$; R^{21} выбран из группы, состоящей из галогена (например, фтора), NR^8R^9 , C_2 - C_6 алкинила (например, этинила) и C_1 - C_6 алкокси (например, метокси); R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила (например, метила или этила), COR^{13} и CO_2R^{13} ; R^{13} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила (например, метила или *трет*-бутила) и C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила), и

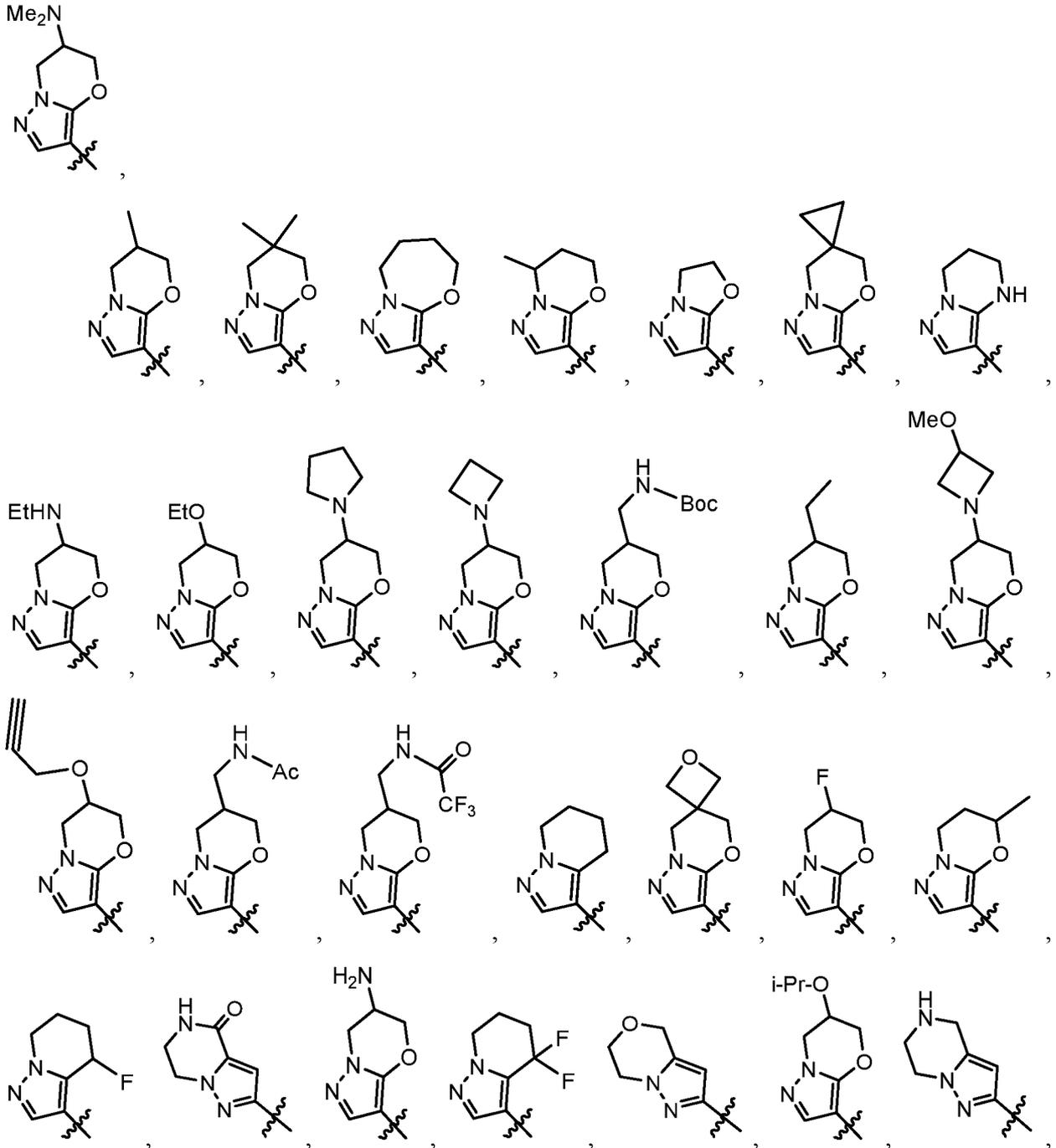


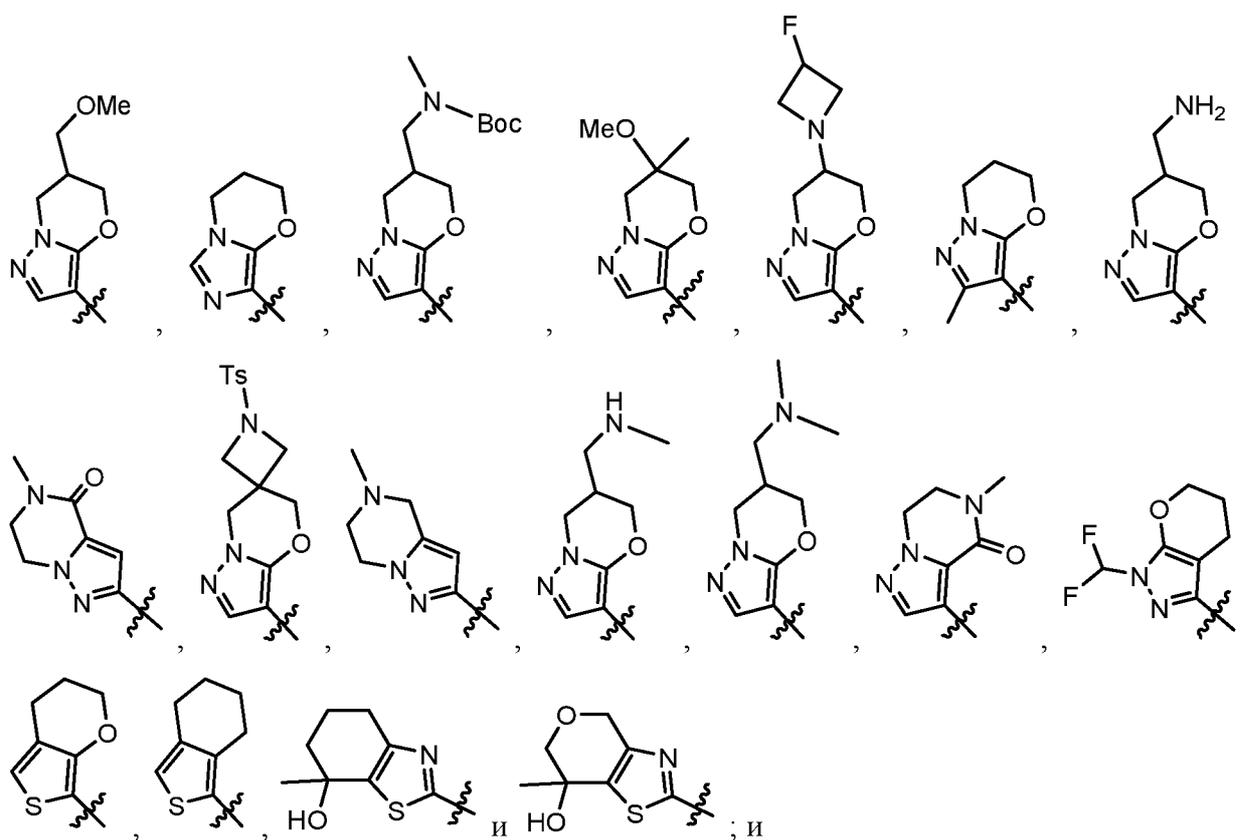
замещенное кольцо В представляет собой R^6 ; R^6 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила); R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила или циклобутила); или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_5 -карбоциклическое кольцо необязательно замещенное одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами (например, метилом); q равняется 0, 1 или 2; каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила); или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1 необязательно

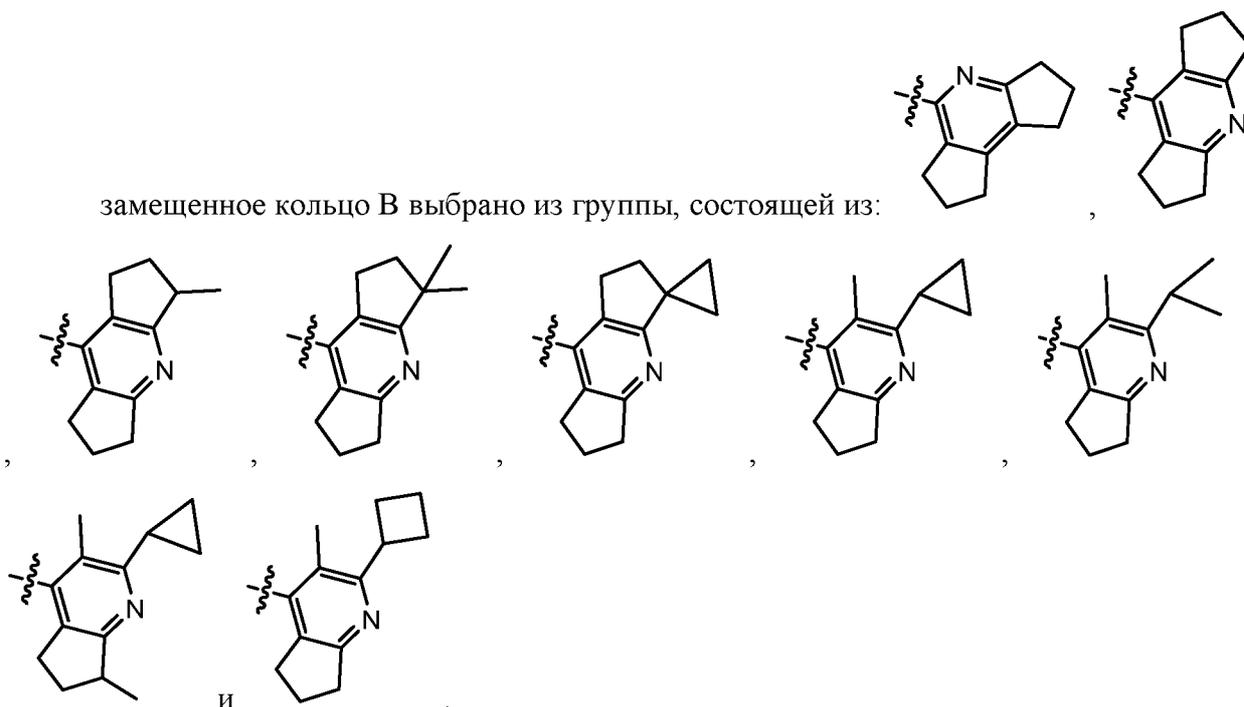


замещенное кольцо A' выбрано из группы, состоящей из:





замещенное кольцо В выбрано из группы, состоящей из:



[4C]

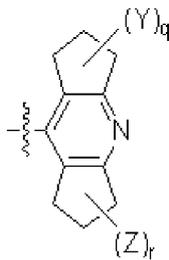
В некоторых вариантах осуществления кольцо **A'** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S (например, N и S (например, кольцо **A'** представляет собой пиразолил (например, пиразол-3-ил) или тиазолил (например, тиазол-5-ил));

m равняется 1; **n** равняется 0 или 1;

R¹ представляет собой C₁-C₆- (например, C₂-C₄-) алкил, необязательно замещенный

одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов и галогенов;

R^2 представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксидов;



замещенное кольцо **B** представляет собой $(Y)_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидроксидов; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

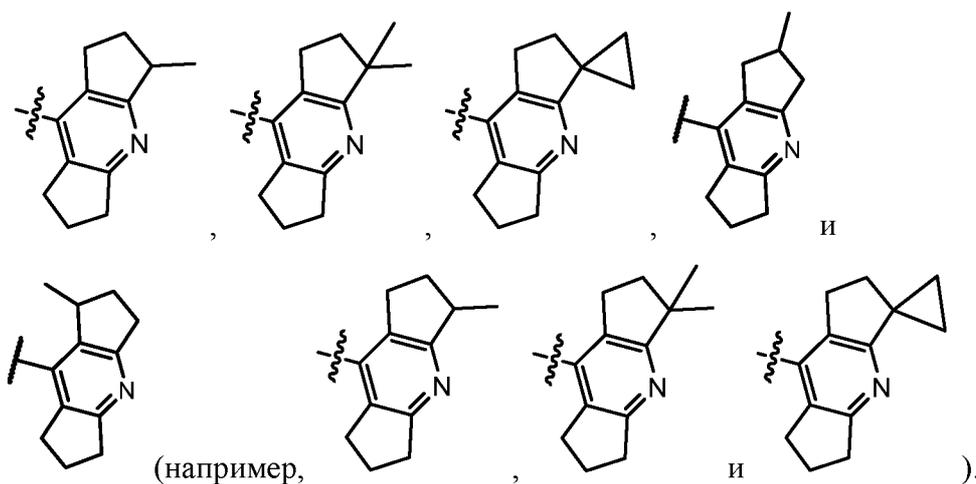
В определенных вариантах осуществления [4C] кольцо **A'** представляет собой тиазолил (например, тиазол-5-ил). В некоторых из данных вариантов осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 - (например, C_2 - C_4 -) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксидов (например, 1, 2 или 3 (например, 1 или 2)). Например, R^1

представляет собой или . В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления n равняется 1; и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксидов. В некоторых других вариантах осуществления n равняется 0.

В определенных вариантах осуществления [4C] кольцо **A'** представляет собой пиразолил. В некоторых из данных вариантов осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, 0, 1, 2 или 3 (например, 0, 2 или 3)). В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^2 представляет собой галоген (например, F).

В определенных вариантах осуществления [4C]: q равняется 0; и r равняется 1 или 2.

Например, замещенное кольцо **B** выбрано из:

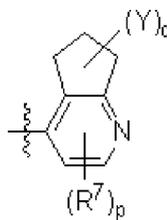
**[4D]**

В некоторых вариантах осуществления кольцо **A'** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два или более (например, два) гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S (например, N и S (например, кольцо **A'** представляет собой пиразолил (например, пиразол-3-ил) или тиазолил (например, тиазол-5-ил));

m равняется 1; **n** равняется 0 или 1;

R¹ представляет собой C₁-C₆- (например, C₂-C₄-) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы и галогена;

R² представляет собой галоген или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами; и



замещенное кольцо **B** представляет собой $(R^7)_p$; **R⁷** выбран из C₁-C₆алкила (например, метила, этила или изопропила), C₆-C₁₀арила (например, фенила) и C₃-C₁₀циклоалкила (например, циклопропила); **p** равняется 0, 1 или 2; **q** равняется 0, 1 или 2; где каждый **Y** независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидроксигруппы; или если два **Y** присоединены к одному и тому же атому углерода, то два **Y**, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В определенных вариантах осуществления **[4D]** кольцо **A'** представляет собой тиазолил (например, тиазол-5-ил). В некоторых из данных вариантов осуществления **R¹** представляет собой C₁-C₆- (например, C₂-C₄-) алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксигруппами (например, 1, 2 или 3 (например, 1 или 2)). Например, **R¹**

представляет собой или . В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления **n** равняется 1; и **R²** представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно

замещенный одним или несколькими гидрокси. В некоторых других вариантах осуществления n равняется 0.

В определенных вариантах осуществления [4D] кольцо A' представляет собой пиразолил. В некоторых из данных вариантов осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, 0, 1, 2 или 3 (например, 0, 2 или 3)). В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления R^2 представляет собой галоген (например, F).

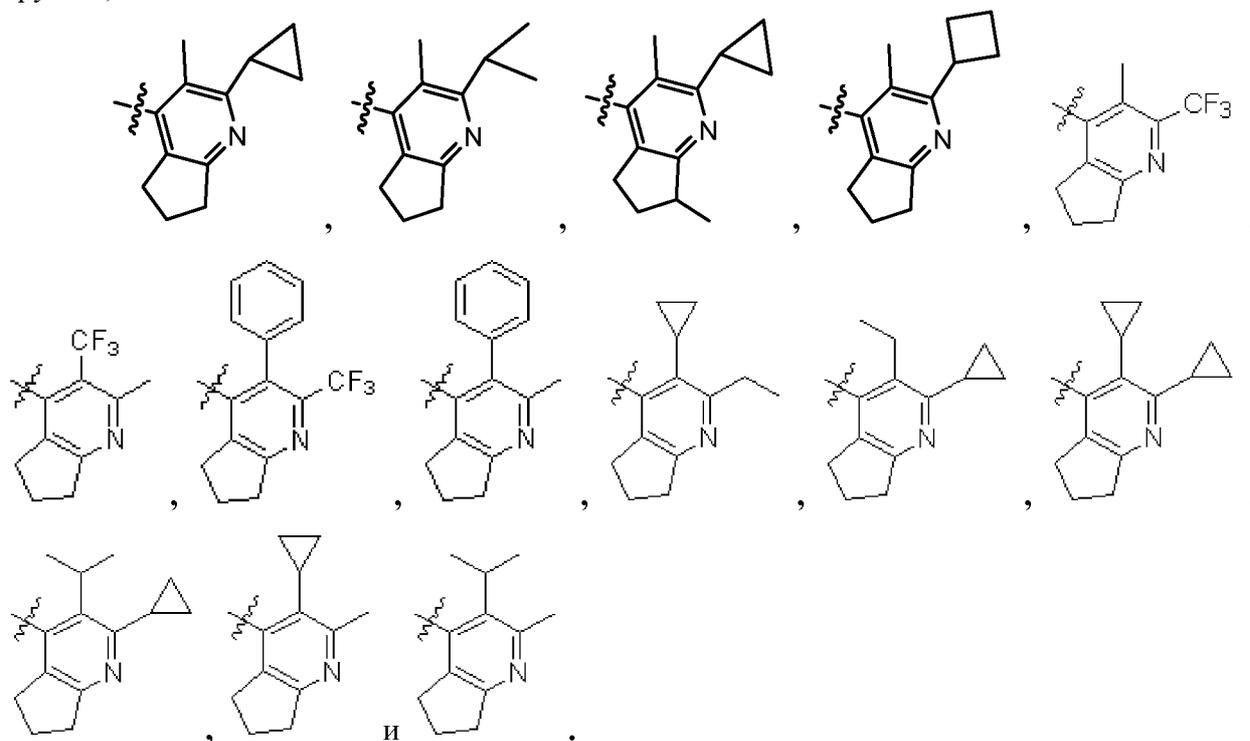
В определенных вариантах осуществления [4D]: p равняется 1 или 2.

В некоторых из данных вариантов осуществления p равняется 2.

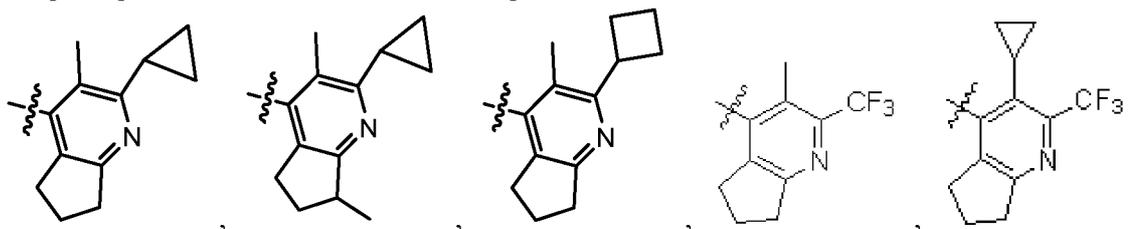
В некоторых других вариантах осуществления p равняется 1; и R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила).

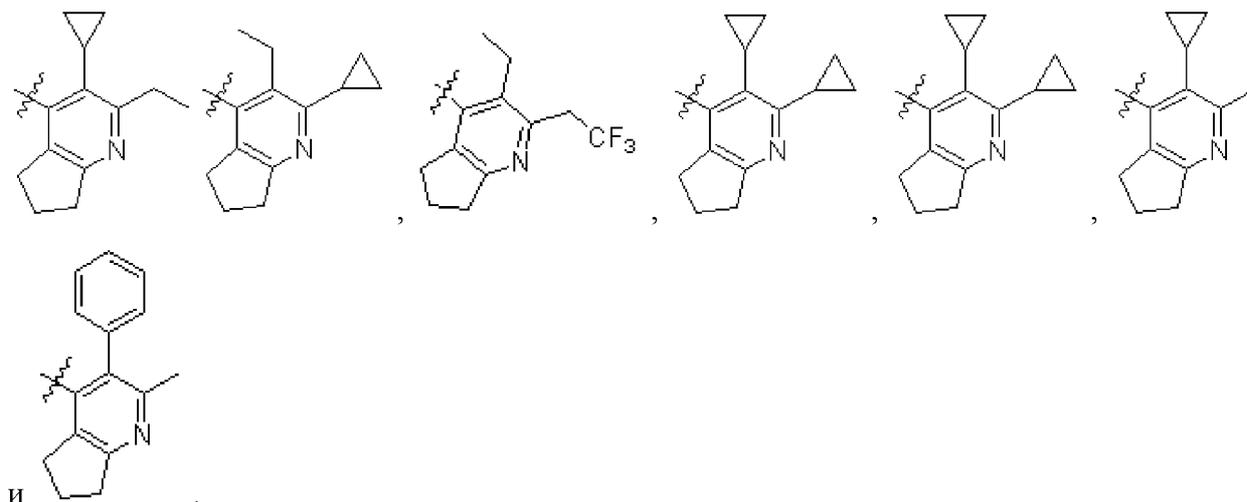
В определенных вариантах осуществления [4D]: q равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления [4D] замещенное кольцо B выбрано из группы, состоящей из:



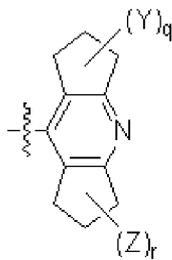
Например, замещенное кольцо B выбрано из:





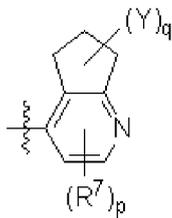
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2: A'' представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); m' равняется 1; n' равняется 0; и R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидроксилем или оксо (например, изопропил, 2-гидрокси-2-пропил или 1-пропаноил).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 замещенное



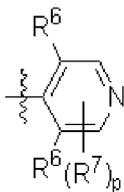
кольцо В представляет собой $(Y)_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидрокси; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 замещенное



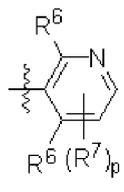
кольцо В представляет собой $(R^7)_p$; R⁷ выбран из C₁-C₆алкила (например, метила, этила или изопропила), C₆-C₁₀арила (например, фенила) и C₃-C₁₀циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидрокси; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 замещенное



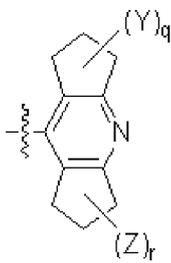
кольцо В представляет собой $R^6(R^7)_p$; каждый R^6 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2 замещенное



кольцо В представляет собой $R^6(R^7)_p$; каждый R^6 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

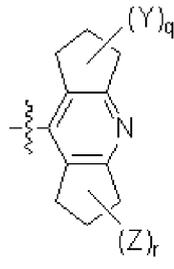
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-2: A'' представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); m' равняется 1; n' равняется 0; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой или оксо (например, изопропил, 2-гидрокси-2-пропил или 1-пропаноил); замещенное кольцо В представляет



собой $(Y)_q(Z)_r$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидроксильной группы; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

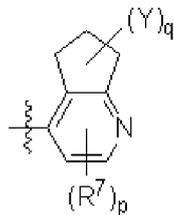
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3: A'' представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); m'' равняется 1; n'' равняется 1; R^1 представляет собой C_2 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой или оксо (например, 2-гидрокси-2-пропил); и R^2 представляет собой C_2 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой или оксо (например, 2-гидрокси-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 замещенное



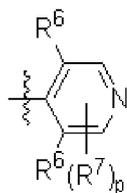
кольцо В представляет собой $(Z)_r$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА-3 замещенное



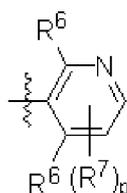
кольцо В представляет собой $(R^7)_p$; R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_6 - C_{10} арила (например, фенила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА-3 замещенное



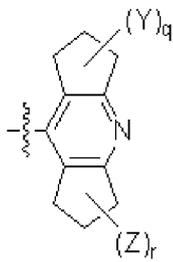
кольцо В представляет собой $(R^7)_p$; каждый R^6 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА-3 замещенное



кольцо В представляет собой $(R^7)_p$; каждый R^6 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

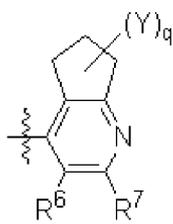
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3: A" представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); m" равняется 1; n" равняется 1; R^{1'} представляет собой C₂-C₆алкил, необязательно замещенный гидроксилем или оксо (например, 2-гидрокси-2-пропил); R^{2'} представляет собой C₂-C₆алкил, необязательно замещенный гидроксилем или оксо (например, 2-гидрокси-2-пропил); замещенное кольцо В



представляет собой $(Y)_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидроксильной группы; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 необязательно замещенное кольцо A" представляет собой тиофенил; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, причем карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксильной группы, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O)₂C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O)₂C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксильной группы, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

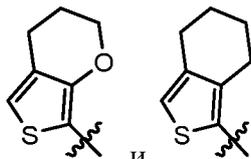
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-3 замещенное



кольцо В представляет собой R^6 R^7 ; R⁶ выбран из C₁-C₆алкила (например, метила);

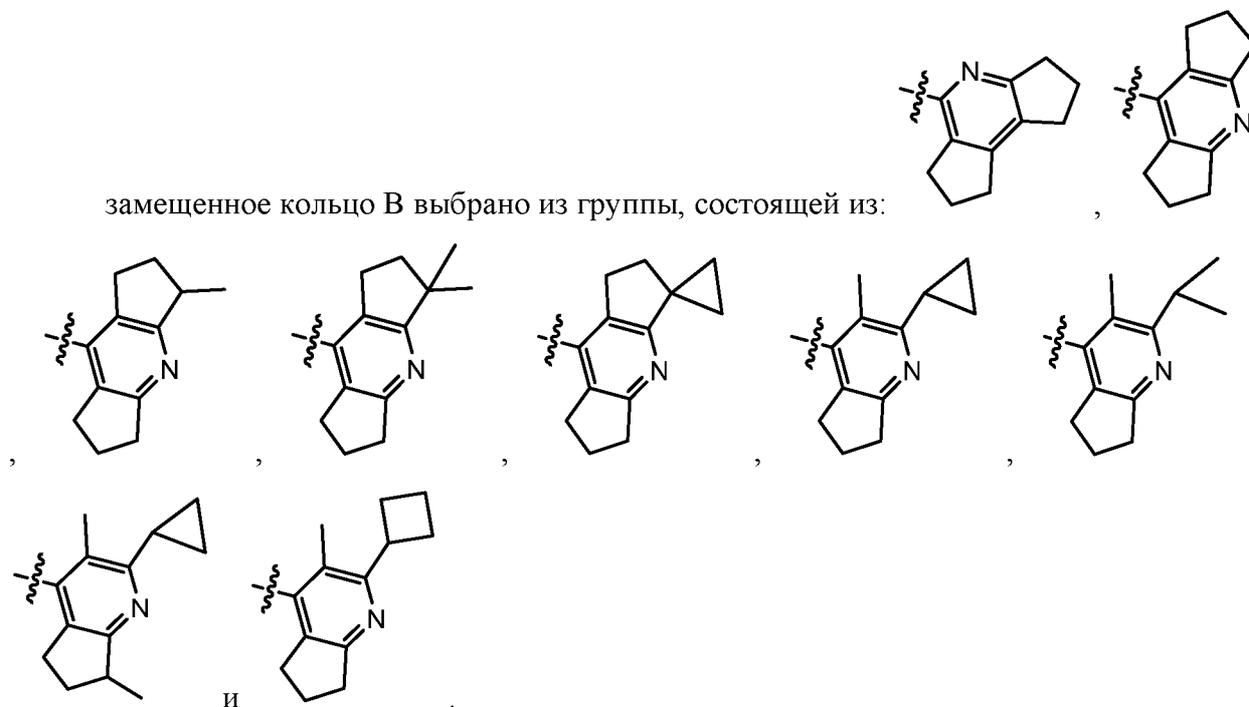
R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила или циклобутила); или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_5 -карбоциклическое кольцо необязательно замещенное одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами (например, метилом); q равняется 0, 1 или 2; каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила); или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A''



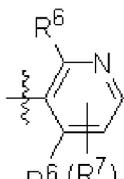
выбрано из группы, состоящей из: ; и ; и

замещенное кольцо B выбрано из группы, состоящей из:



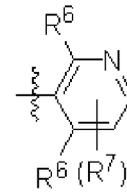
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4: A'' представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксилом или оксо (например, метил или 2-гидрокси-2-пропил); и $R^{2''}$ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4 замещенное



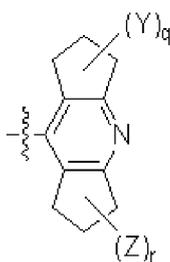
кольцо B' представляет собой ; каждый R^6 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-4: A'' представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой или оксо (например, метил или 2-гидрокси-2-пропил); R^{2''}



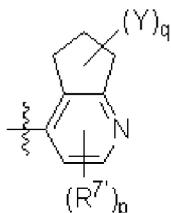
представляет собой метил; замещенное кольцо B' представляет собой R⁶ (R⁷)_p; каждый R⁶ независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, изопропила); каждый R⁷ независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 замещенное



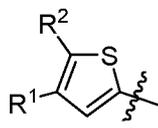
кольцо B'' представляет собой (Y)_q (Z)_r; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидроксильной группы; или где если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-5 замещенное



кольцо B'' представляет собой (Y)_q (R^{7'})_p; R^{7'} выбран из неразветвленного C₁-C₆алкила (например, метила или этила), C₆-C₁₀арила (например, фенила) и C₃-C₁₀циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидроксильной группы; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

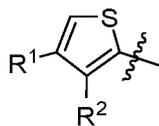
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо A

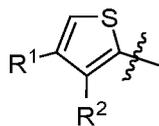


представляет собой R¹ R²; R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами,

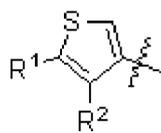
соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₂-C₆алкенильной, C₂-C₆алкинильной, C₁-C₆алкоксидной, ОС₃-C₁₀циклоалкильной, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкильной, OS(O₂)C₆-C₁₀ариленной, S(O₂)C₆-C₁₀ариленной, C₆-C₁₀ариленной, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкильной, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксидный, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, C₁-C₆алкильной, C₂-C₆алкенильной, C₂-C₆алкинильной, C₃-C₁₀циклоалкильной, C₁-C₆алкоксидной, оксо-, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, C₆-C₁₀ариленной и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



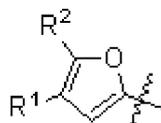
представляет собой  ; R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₂-C₆алкенильной, C₂-C₆алкинильной, C₁-C₆алкоксидной, ОС₃-C₁₀циклоалкильной, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкильной, OS(O₂)C₆-C₁₀ариленной, S(O₂)C₆-C₁₀ариленной, C₆-C₁₀ариленной, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкильной, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкоксидный, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, C₁-C₆алкильной, C₂-C₆алкенильной, C₂-C₆алкинильной, C₃-C₁₀циклоалкильной, C₁-C₆алкоксидной, оксо-, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, C₆-C₁₀ариленной и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



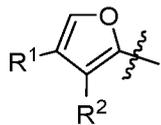
представляет собой R^1 R^2 ; R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, COOC_1 - C_6 алкила, $\text{OS(O}_2\text{)C}_6$ - C_{10} арила, $\text{S(O}_2\text{)C}_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $\text{S(O}_2\text{)C}_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и CONR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



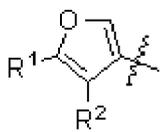
представляет собой R^1 R^2 ; R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, COOC_1 - C_6 алкила, $\text{OS(O}_2\text{)C}_6$ - C_{10} арила, $\text{S(O}_2\text{)C}_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $\text{S(O}_2\text{)C}_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и CONR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

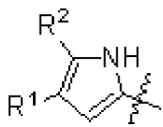
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 -

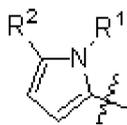
C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4-C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, OC_3-C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1-C_6$ алкила, $OS(O_2)C_6-C_{10}$ арила, $S(O_2)C_6-C_{10}$ арила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, $S(O_2)C_6-C_{10}$ арил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_{10} циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

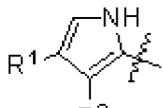
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

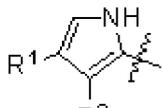


представляет собой ; R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4-C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к атому азота, присоединенному к R^1), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, OC_3-C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1-C_6$ алкила, $OS(O_2)C_6-C_{10}$ арила, $S(O_2)C_6-C_{10}$ арила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, $S(O_2)C_6-C_{10}$ арил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или

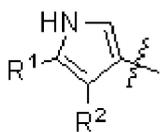
несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

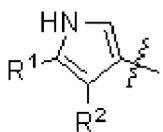
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

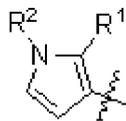
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный

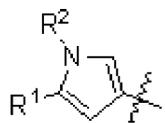
гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к атому азота, присоединенному к R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

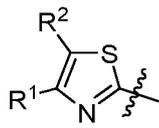
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к атому азота, присоединенному к R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN,

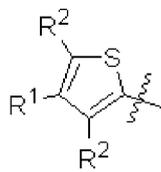
COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

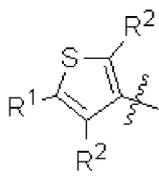
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

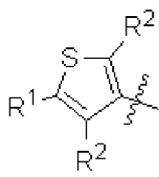


представляет собой R^1 и R^2 ; одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых

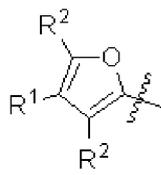
независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

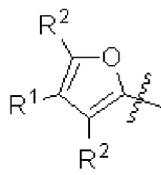
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

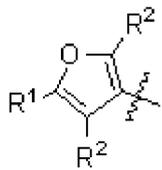
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

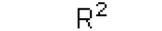


представляет собой ; одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3

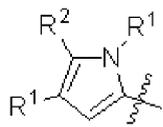
гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо-, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

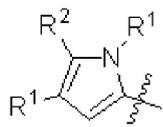
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо-, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

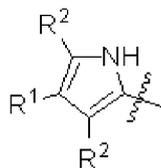
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

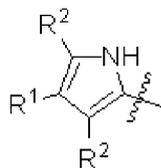


представляет собой ; одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или

бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов представляет собой атом азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому атому азота, присоединенному к R¹), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR^{8R9}, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^{8R9}, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9}.

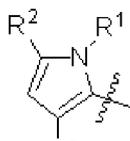
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой  ; одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR^{8R9}, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^{8R9}, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими

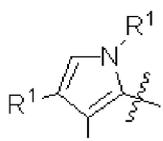
заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к атому азота, присоединенному к R¹), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

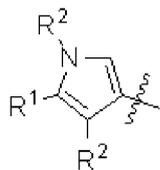
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А

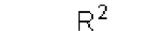


представляет собой ; R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-

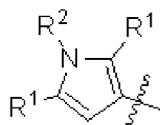
10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и $S(O)_2$; и б) если один из смежных атомов представляет собой атом азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и $S(O)_2$ (в дополнение к вышеупомянутому атому азота, присоединенному к R^2), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А



представляет собой ; одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или

бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR^{8R9}, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^{8R9}, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9}.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA, если кольцо A представляет собой фенил, то каждый из R¹ и R² независимо выбран из C₃-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, F, I, CN, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO-C₆-C₁₀арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₂-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, NHCOOC₁-C₆алкила, NH-(C=NR¹³)NR^{11R12}, CONR^{8R9}, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR^{11R12}, S(O)C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR^{8R9}, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила;

при этом каждый C₁-C₆алкильный заместитель и каждый C₁-C₆алкокси-заместитель C₃-C₇циклоалкила в R¹ или R² или 3-7-членного гетероциклоалкила в R¹ или R² дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксид, галоген, NR^{8R9} или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-

гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и ОС₁-C₆алкила;

или одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄- или C₆-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA, если кольцо A представляет собой пиридил, то каждый из R¹ и R² независимо выбран из C₃-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, F, I, CN, NO₂, СОС₁-C₆алкила, СО-С₆-C₁₀арила, СО(5-10-членный-гетероарил), СО₂С₁-С₆алкила, СО₂С₃-С₈циклоалкила, ОСОС₂-С₆алкила, ОСОС₆-С₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, NHCOOC₁-C₆алкила, NH-(C=NR¹³)NR¹¹R¹², CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆алкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₃-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила;

при этом каждый C₁-C₆алкильный заместитель и каждый C₁-C₆алкокси-заместитель C₃-C₇циклоалкила в R¹ или R² или 3-7-членного гетероциклоалкила в R¹ или R² дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидрокси, галогена, NR⁸R⁹ или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил,

$\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арил}$, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$ и $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ и $\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое $\text{C}_4\text{-}$ или $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкила}$, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкила}$, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил}$, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкил}$ и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$ и CONR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA, если кольцо A представляет собой фенил, то каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из $\text{C}_3\text{алкила}$, $\text{C}_5\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкокси}$, F, I, CN, NO_2 , $\text{COC}_2\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{CO-C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{CO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, $\text{OCOC}_2\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$, $\text{NHCOOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкила}$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкил}$ и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$;

при этом каждый $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкильный}$ заместитель и каждый $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси-}$ заместитель $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкила}$ в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2

дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксиды, галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$ и $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$ необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое $\text{C}_4\text{-}$ или $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, $\text{S}(\text{O})$ и $\text{S}(\text{O})_2$, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксиды, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 ;

если кольцо А представляет собой пиридил, то каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $\text{SOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO-C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{CO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , $\text{NHC}_2\text{-C}_6$ алкила, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{NHCOOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NH}(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{SC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксиды, галогена, CN, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, CONR^8R^9 , 3-5-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6$ алкинила;

при этом каждый C_1 - C_6 алкильный заместитель и каждый C_1 - C_6 алкокси-заместитель C_3 - C_7 циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксид, галогена, NR^8R^9 или оксо;

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

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$; и

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_2 - C_6 алкила, C_2 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, I, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил)₂, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 алкинила, C_6 - C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила; и при этом C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксид, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галоген, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9}.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA-1, если кольцо A' представляет собой фенил, то каждый из R¹ и R² независимо выбран из C₃алкила, C₅-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, F, I, CN, NO₂, COC₂-C₆алкила, CO-C₆-C₁₀арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₂-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, NHCOOC₁-C₆алкила, NH-(C=NR¹³)NR^{11R12}, CONR^{8R9}, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR^{11R12}, S(O)C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR^{8R9}, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила;

при этом каждый C₁-C₆алкильный заместитель и каждый C₁-C₆алкокси-заместитель C₃-C₇циклоалкила в R¹ или R² или 3-7-членного гетероциклоалкила в R¹ или R² дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксид, галоген, NR^{8R9} или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галоген, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами,

соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - или C_6 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, ОС₃- C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , = NR^{10} , CN, COOC₁- C_6 алкила, OS(O₂) C_6 - C_{10} арила, S(O₂) C_6 - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, S(O₂) C_6 - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , = NR^{10} , COOC₁- C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и CONR⁸R⁹;

если кольцо А представляет собой пиридил, то каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, СОС₁- C_6 алкила, СО- C_6 - C_{10} арила, СО(5-10-членный-гетероарил), СО₂ C_1 - C_6 алкила, СО₂ C_3 - C_8 циклоалкила, ОСОС₁- C_6 алкила, ОСОС₆- C_{10} арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₂- C_6 алкила, N(C_1 - C_6 алкил)₂, NHCOC₁- C_6 алкила, NHCOC₆- C_{10} арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂- C_6 алкинила, NHCOOC₁- C_6 алкила, NH-(C= NR^{13}) $NR^{11}R^{12}$, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁- C_6 алкила, S(O₂) C_1 - C_6 алкила, S(O₂) $NR^{11}R^{12}$, S(O) C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , = NR^{10} , COOC₁- C_6 алкила, CONR⁸R⁹, 3-5-членного гетероциклоалкила, 5-членного гетероарила, ОСОС₁- C_6 алкила, ОСОС₆- C_{10} арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 алкила, NHCOC₆- C_{10} арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 алкинила;

при этом каждый C_1 - C_6 алкильный заместитель и каждый C_1 - C_6 алкокси-заместитель C_3 - C_7 циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆- C_{10} арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и ОС₁-C₆алкила;

или одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, OS(O₂)C₆-C₁₀арила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹;

R^{6''} выбран из C₂-C₆алкила, C₂-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкокси, I, NO₂, СОС₁-C₆алкила, СО₂C₁-C₆алкила, СО₂C₃-C₈циклоалкила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C₂-C₆алкенила,

где R^{6''} необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, Cl, Br, I, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R^{6''}, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R^{6''} необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и ОС₁-C₆алкила;

R⁷ выбран из C₂-C₆алкила, C₂-C₆галогеналкила, C₁-C₆галогеналкокси, I, CN, NO₂, СОС₁-C₆алкила, СО₂C₁-C₆алкила, СО₂C₃-C₈циклоалкила, ОСОС₁-C₆алкила, ОСОС₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅,

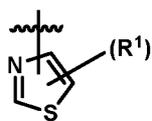
SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C₂-C₆алкенила,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOС₁-C₆алкила, NHCOС₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOС₂-C₆алкинила, C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и при этом C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R⁶ или R⁷, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксидов, C₆-C₁₀арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно сочленен с пяти-семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOС₆-C₁₀арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

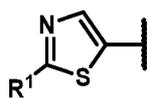
или одна пара из R^{6'} и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, гидроксиметил, галогенов, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления формулы **AA кольцо А** представляет собой



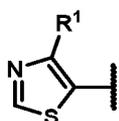
; и R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидроксидов (например, 2-гидроксидов-2-пропил или 1,2-дигидроксидов-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления формулы **AA кольцо А** представляет собой



; и R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидроксидов (например, 2-гидроксидов-2-пропил или 1,2-дигидроксидов-2-пропил).

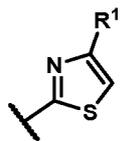
В некоторых вариантах осуществления формулы **AA кольцо А** представляет собой



; и R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими

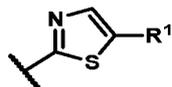
(например, 1-2) гидроксигруппы (например, 2-гидроксигруппы-2-пропил или 1,2-дигидроксигруппы-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



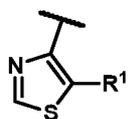
; и **R¹** представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидроксигруппы (например, 2-гидроксигруппы-2-пропил или 1,2-дигидроксигруппы-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



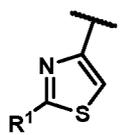
; и **R¹** представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидроксигруппы (например, 2-гидроксигруппы-2-пропил или 1,2-дигидроксигруппы-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



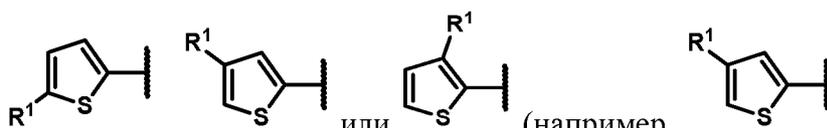
; и **R¹** представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидроксигруппы (например, 2-гидроксигруппы-2-пропил или 1,2-дигидроксигруппы-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



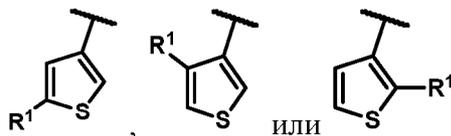
; и **R¹** представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидроксигруппы (например, 2-гидроксигруппы-2-пропил или 1,2-дигидроксигруппы-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



; и **R¹** представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидроксигруппы (например, 2-гидроксигруппы-2-пропил или 1,2-дигидроксигруппы-2-пропил).

В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



; и **R¹** представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидроксигруппы (например, 2-гидроксигруппы-2-пропил или 1,2-дигидроксигруппы-2-пропил).

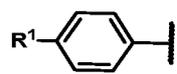
В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



; и **R¹** представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими

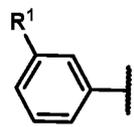
(например, одним) NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой



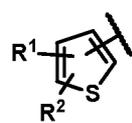
; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой



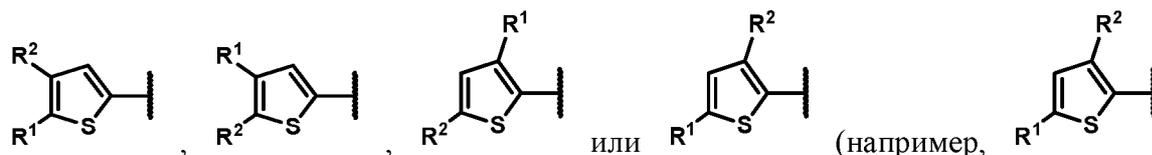
; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой



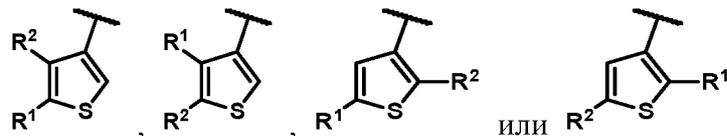
; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидрокси (например, 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил); и R^2 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой



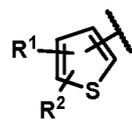
; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидрокси (например, 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил); и R^2 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой



; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидрокси (например, 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил); и R^2 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой

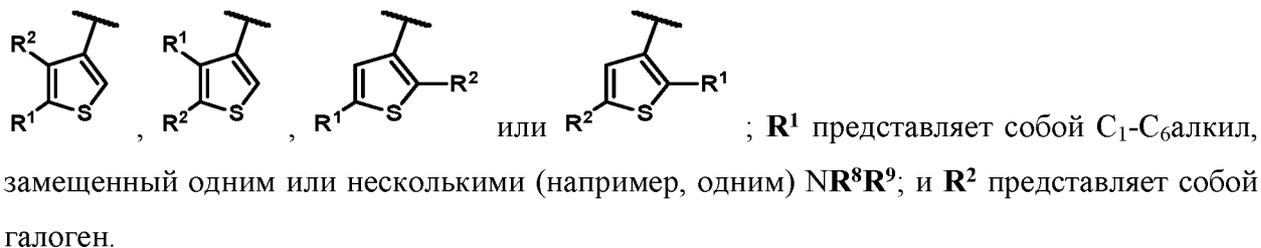


; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, одним) NR^8R^9 ; и R^2 представляет собой галоген.

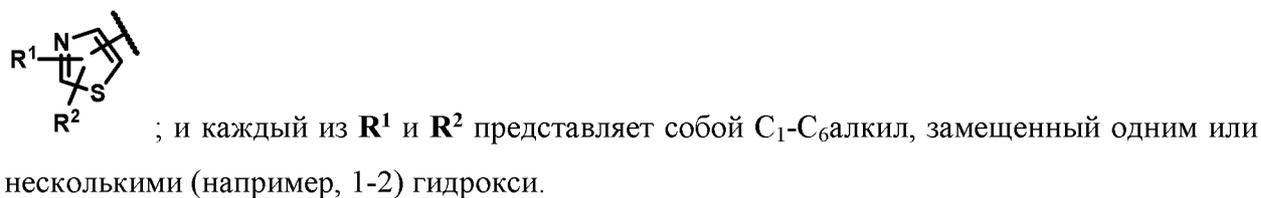
В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой



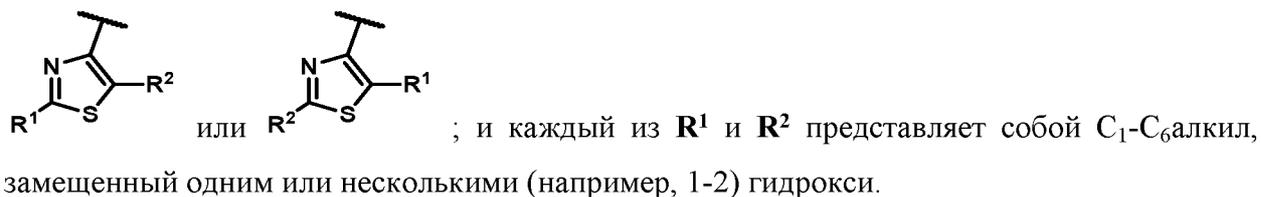
В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



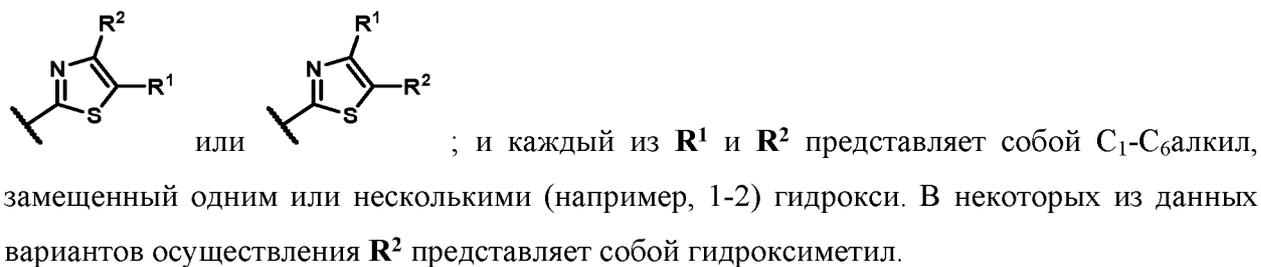
В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



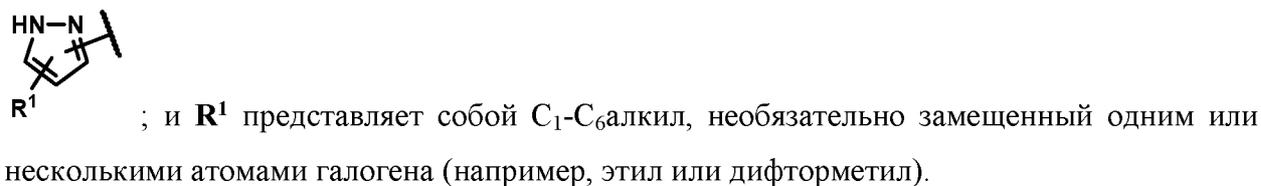
В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



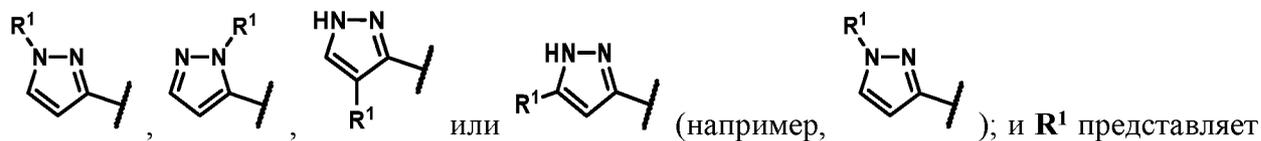
В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой

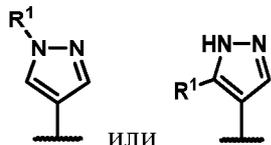


В некоторых вариантах осуществления формулы AA **кольцо А** представляет собой



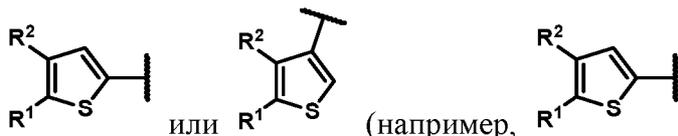
собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, этил или дифторметил).

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой



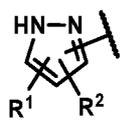
; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, этил или дифторметил).

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой



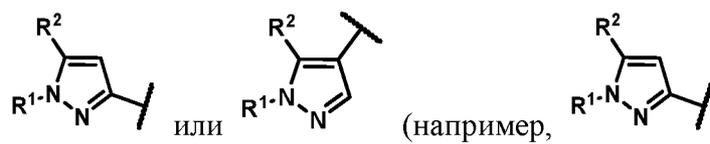
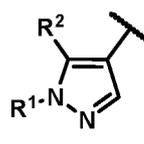
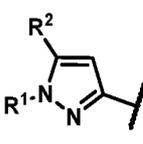
(например, R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо (например, C_5 - или C_6 -карбоциклическое кольцо) или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное (например, 6-членное или 5-членное) гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 (например, 1-2, например, 1) гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S (например, N или O), при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила (например, метила), C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси, изопропоксила), OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или оксетанила) и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена (например, фтора), C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 (например, амино, метиламино или диметиламино), $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой

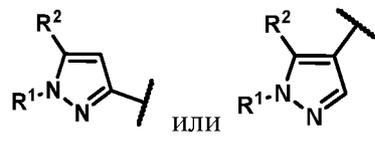
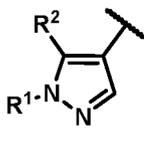
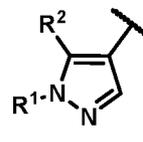


; и каждый из R^1 и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидрокси.

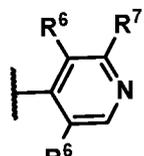
В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой


 или 
 (например, 
); и каждый из **R¹** и **R²** представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или несколькими (например, 1-2) гидроксигруппами.

В некоторых вариантах осуществления формулы АА **кольцо А** представляет собой

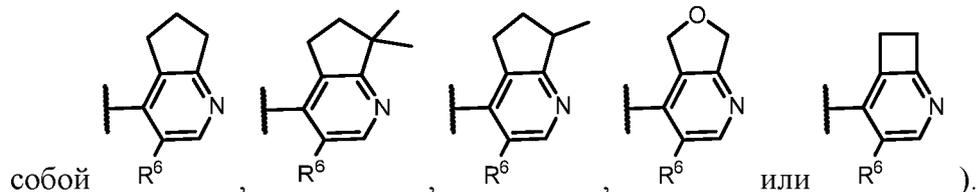

 или 
 (например, 
); и **R¹** и **R²**, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо (например, C₅- или C₆-карбоциклическое кольцо) или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 (например, 1-2, например, 1) гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксогруппы, C₁-C₆алкила (например, метила), C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси (например, метокси, этокси, изопропоксила), OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или оксетанила) и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена (например, фтора), C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксогруппы, NR⁸R⁹ (например, амина, метиламина или диметиламина), =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления формулы АА замещенное кольцо В

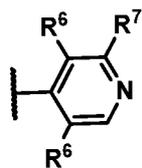

 представляет собой

В некоторых из данных вариантов осуществления **R⁶** и **R⁷** при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C₄-C₇- (например, C₄- или C₅-) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксогруппы, C₁-C₆алкила, C₁-

C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо В представляет



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В выбрано из

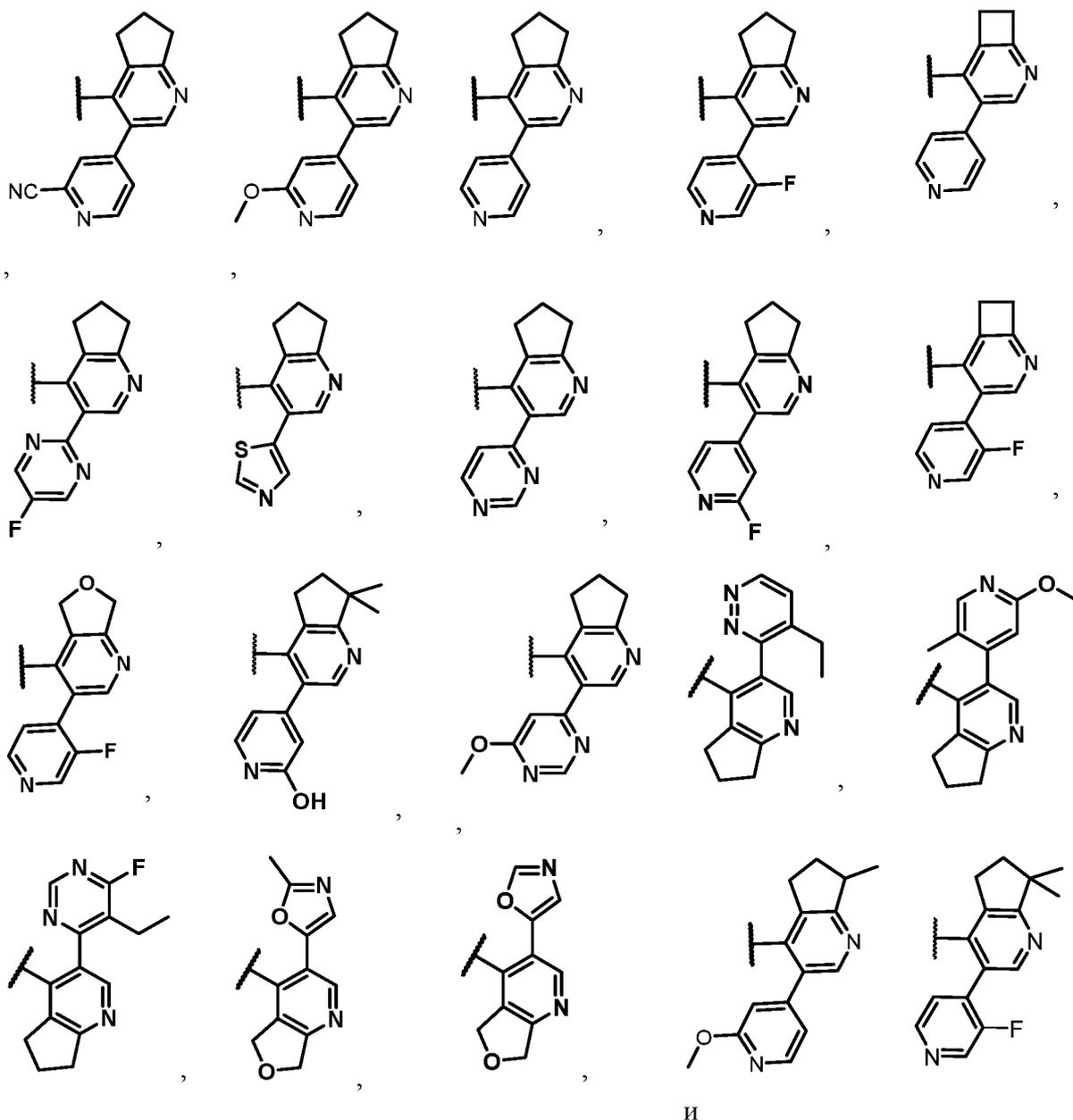


; и R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$):

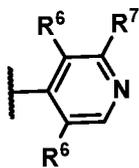
оставшийся R^6 представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ алкила, $OCOC_6-C_{10}$ арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1-C_6$ алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2-C_6$ алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R^6 представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



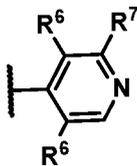
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой R^6) один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

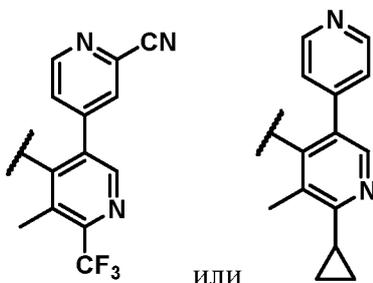
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой ; и один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила):

оставшиеся R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из циано, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_7 циклоалкила.

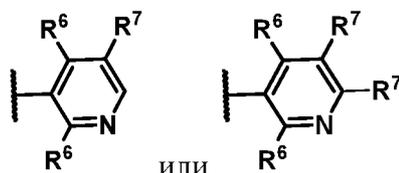
В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления



В представляет собой

или

В некоторых вариантах осуществления формулы AA замещенное кольцо В

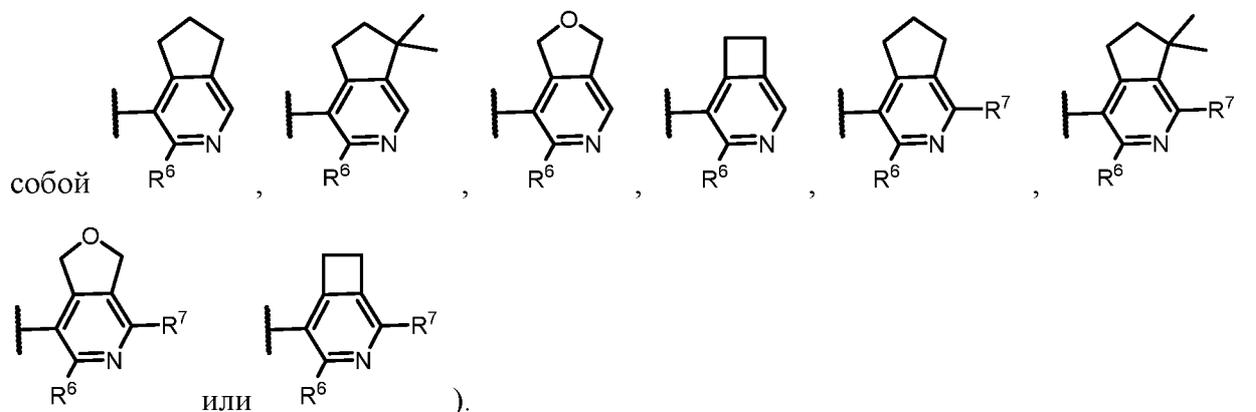


представляет собой

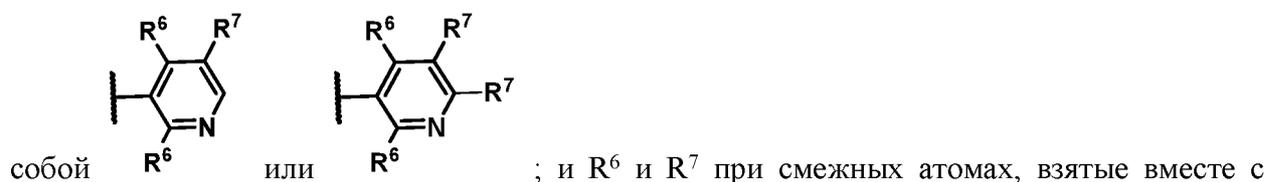
или

В некоторых из данных вариантов осуществления R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо В представляет



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет

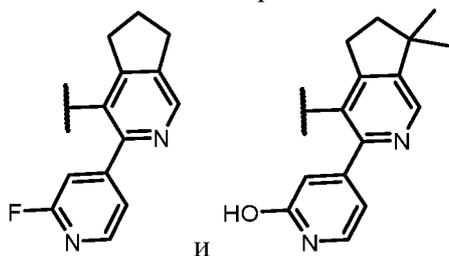


; и R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$):

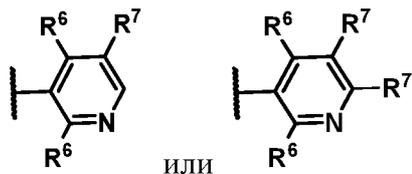
оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогенов, CN, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арил, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкилов, $OCOC_6$ - C_{10} -арил, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкилов, $NHCOC_6$ - C_{10} -арил, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



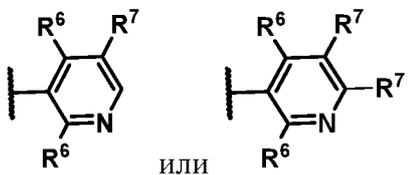
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой) один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

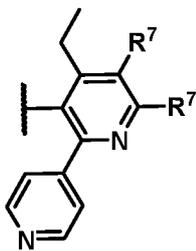
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой ; и один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила):

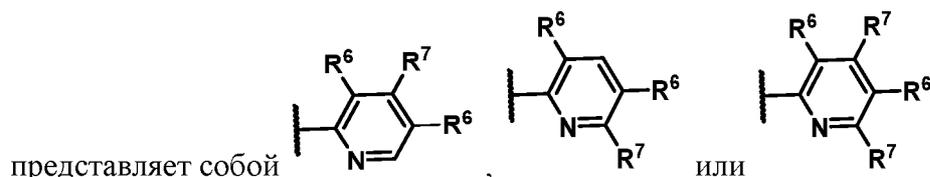
оставшиеся R^6 и каждый R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из циано, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_7 циклоалкила.

В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления



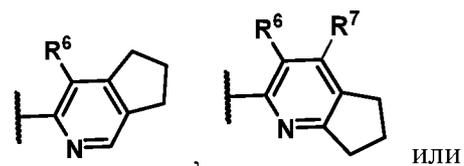
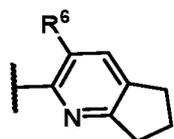
В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления формулы AA замещенное кольцо В



В некоторых из данных вариантов осуществления одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо.

Например, замещенное кольцо В представляет собой



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет

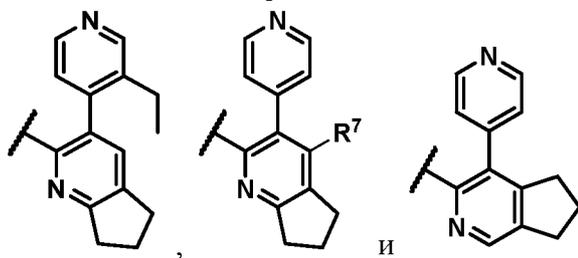
собой представляет собой); и одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹):

оставшийся R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо-, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

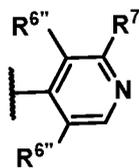
В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси. Например, R⁶ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



(например, R⁷ представляет собой циано или галоген (например, галоген, такой как F)).

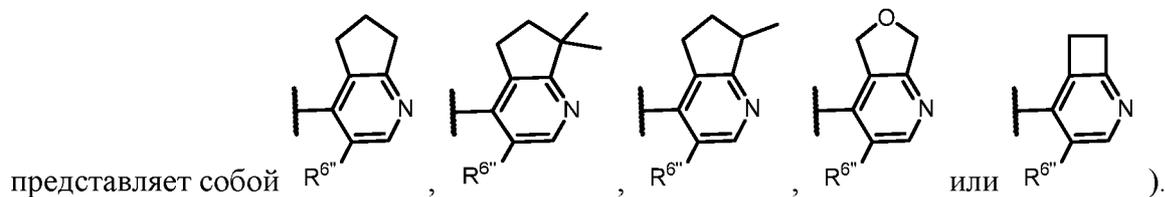
В некоторых вариантах осуществления формулы AA-1 замещенное кольцо В



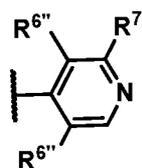
представляет собой

В некоторых из данных вариантов осуществления R^{6''} и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C₄-C₇- (например, C₄- или C₅-) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$. Например, $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо В



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В выбрано из

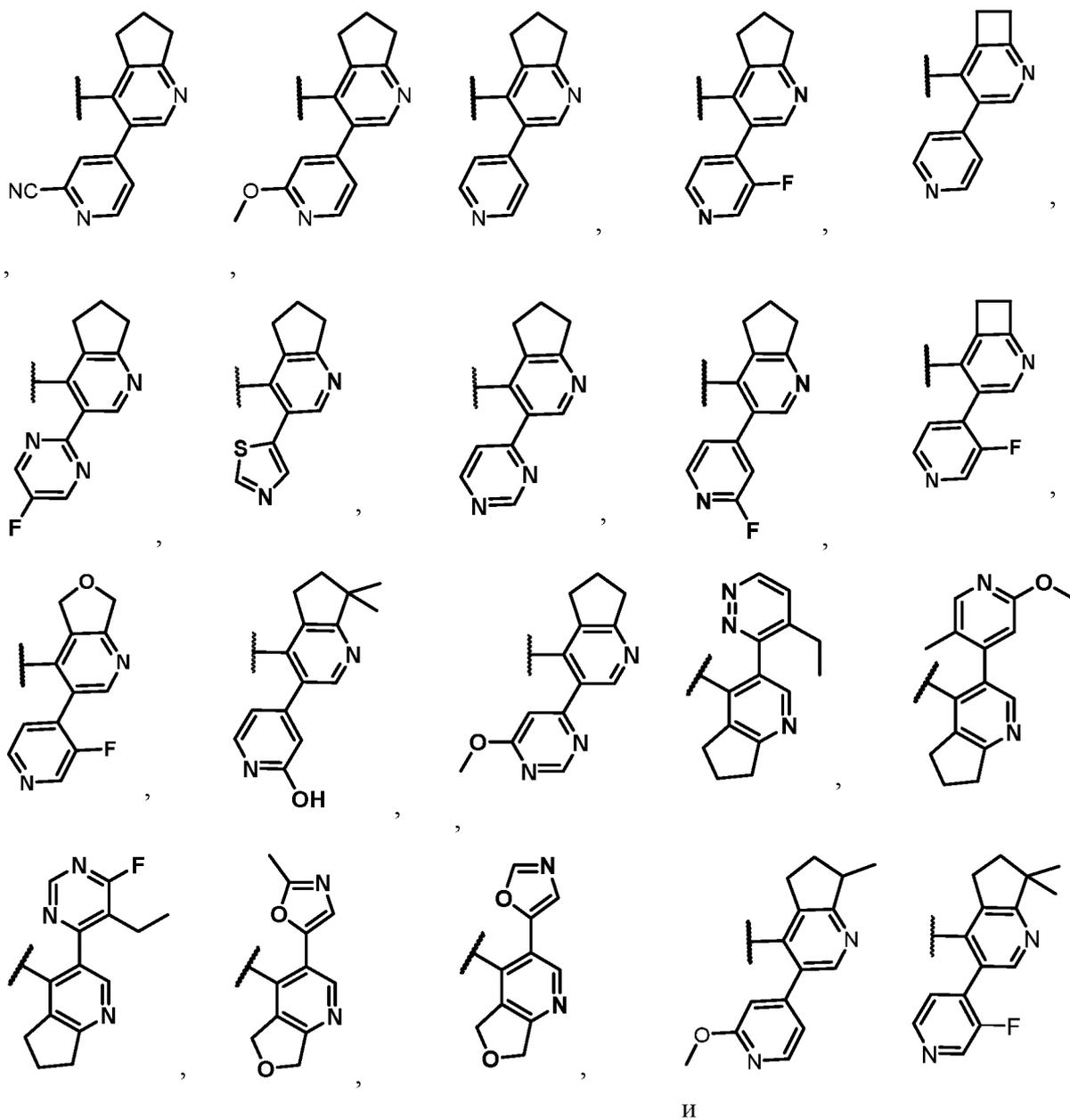


; и $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$):

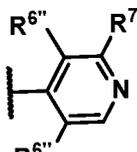
оставшийся $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогенов, CN, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арил, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкилов, $OCOC_6$ - C_{10} -арил, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкилов, $NHCOC_6$ - C_{10} -арил, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси. Например, $R^{6''}$ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или триазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



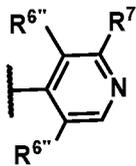
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой $R^{6''}$) один $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления один $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, $R^{6''}$ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

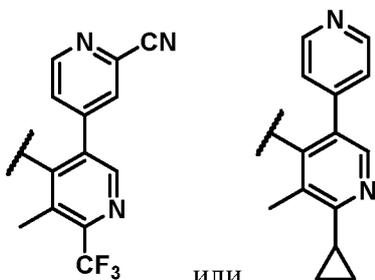
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой $R^{6''}$; и один $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила):

оставшиеся $R^{6''}$ и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_7 циклоалкила.

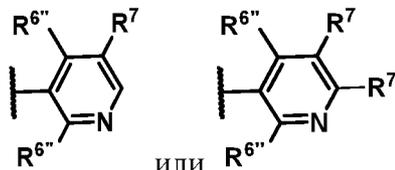
В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления



В представляет собой

или

В некоторых вариантах осуществления формулы AA-1 замещенное кольцо В

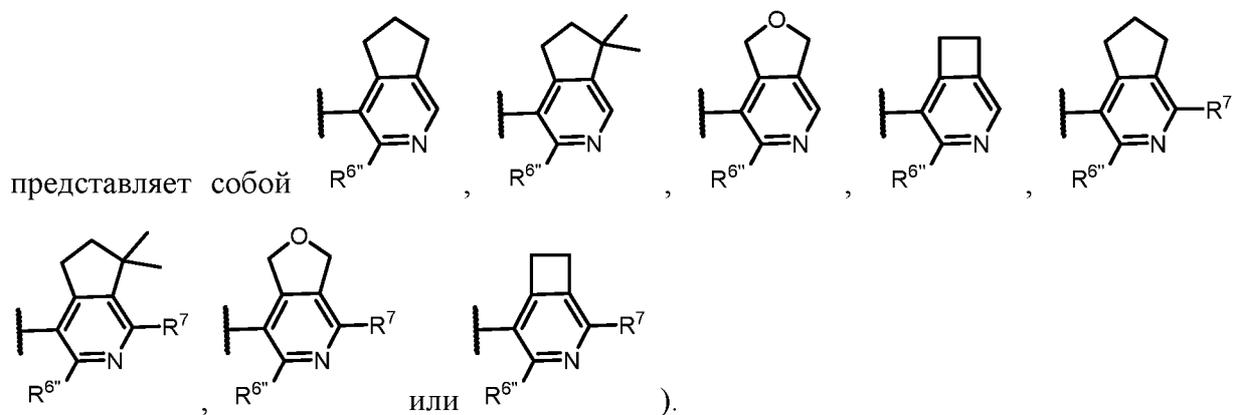


представляет собой

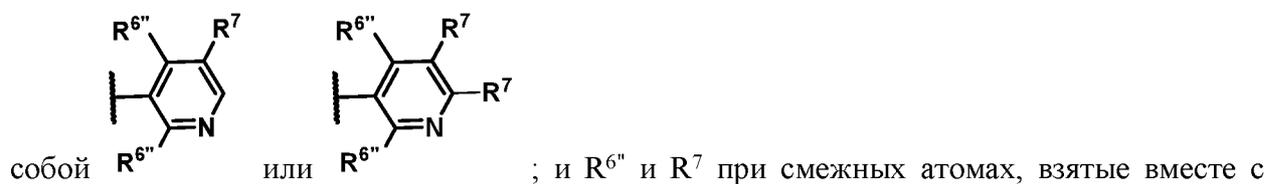
или

В некоторых из данных вариантов осуществления $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$. Например, $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо В



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет

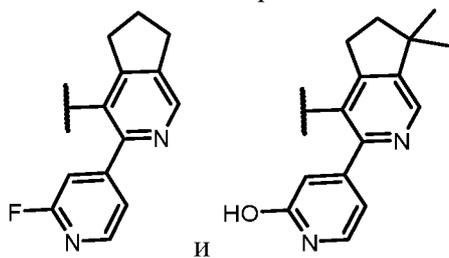


атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$):

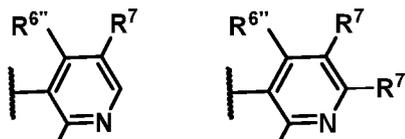
оставшийся $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогенов, CN, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арил, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкилов, $OCOC_6$ - C_{10} -арил, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкилов, $NHCOC_6$ - C_{10} -арил, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси. Например, $R^{6''}$ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



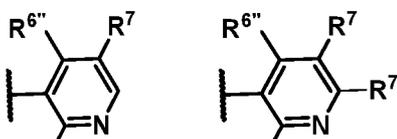
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой $R^{6''}$ или $R^{6''}$) один $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления один $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, $R^{6''}$ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

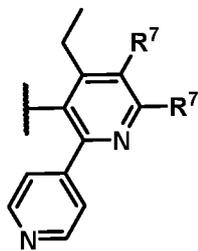
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой $R^{6''}$ или $R^{6''}$; и один $R^{6''}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила):

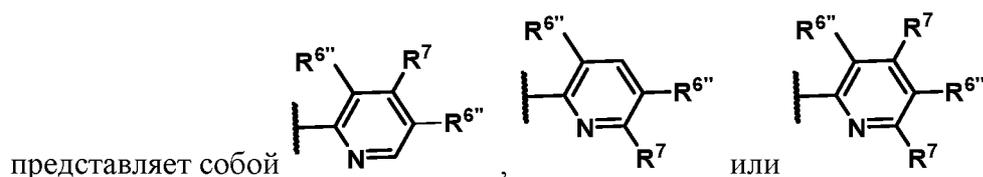
оставшиеся $R^{6''}$ и каждый R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_7 циклоалкила.

В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления



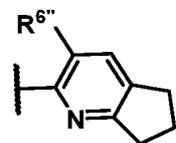
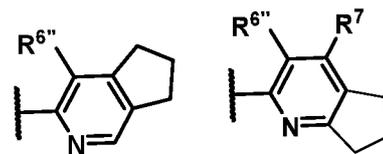
В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления формулы AA-1 замещенное кольцо В

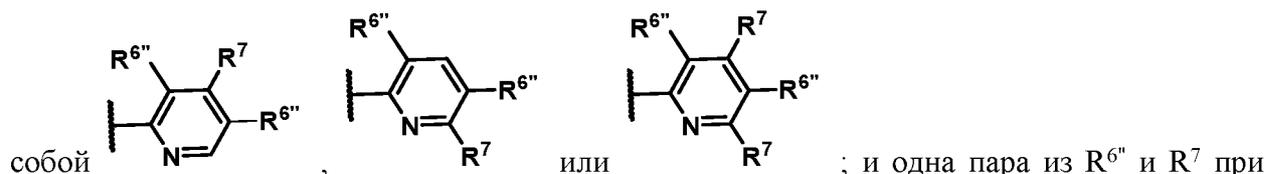


В некоторых из данных вариантов осуществления одна пара из $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$. Например, $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо.

Например, замещенное кольцо В представляет собой



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



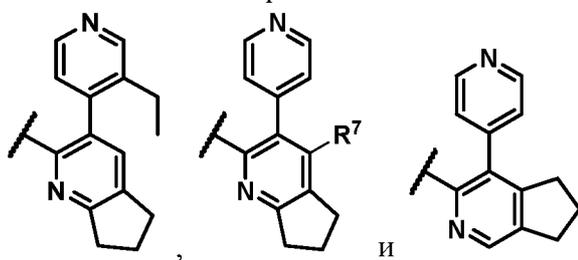
смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое

кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹):

оставшийся R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо-, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

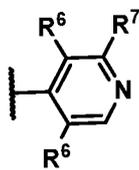
В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси. Например, R⁶ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



(например, R⁷ представляет собой циано или галоген (например, галоген, такой как F)).

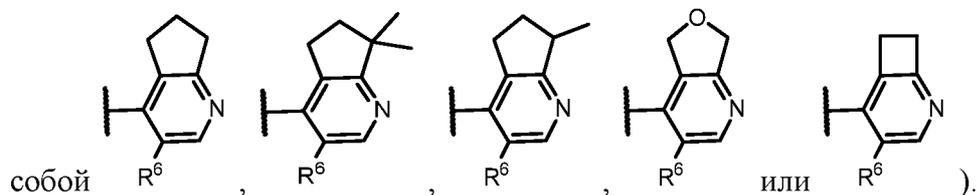
В некоторых вариантах осуществления формулы AA-2 замещенное кольцо В



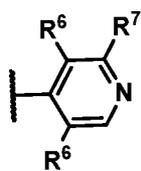
представляет собой

В некоторых из данных вариантов осуществления R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C₄-C₇- (например, C₄- или C₅-) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо В представляет



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В выбрано из

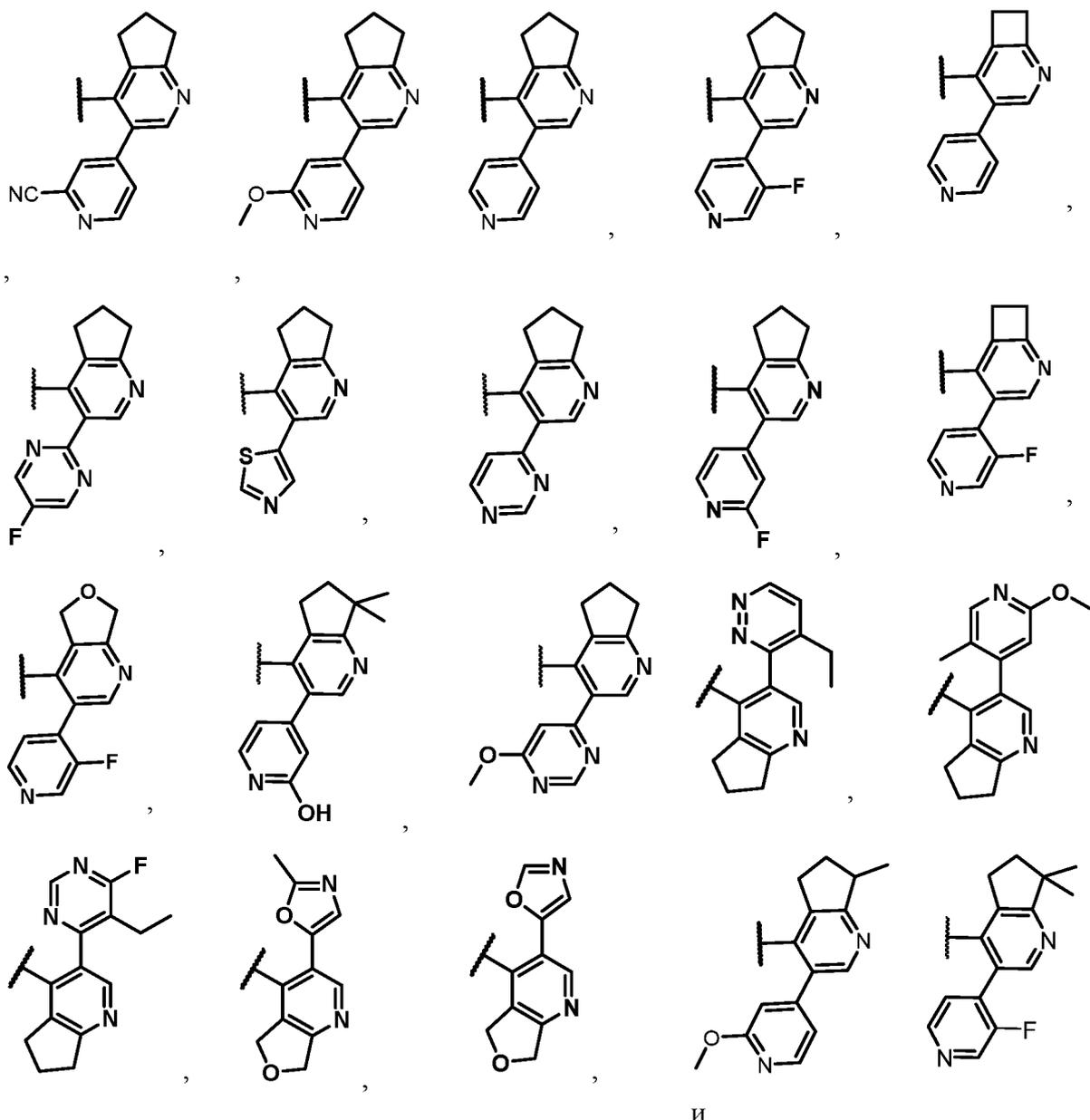


; и R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$):

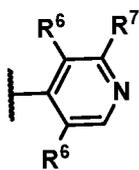
оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогенов, CN, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арил, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкилов, $OCOC_6$ - C_{10} -арил, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкилов, $NHCOC_6$ - C_{10} -арил, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



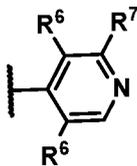
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой R^6) один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксильной, галогенной, CN , оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксильной, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкильного, C_6 - C_{10} арилового, 5-10-членного гетероарилового, $OCOC_1$ - C_6 алкильного, $OCOC_6$ - C_{10} арилового, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкильного, $NHCOC_6$ - C_{10} арилового, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкилового.

В некоторых из данных вариантов осуществления один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

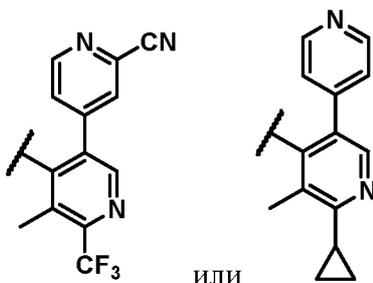
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой ; и один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила):

оставшиеся R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из циано, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_7 циклоалкила.

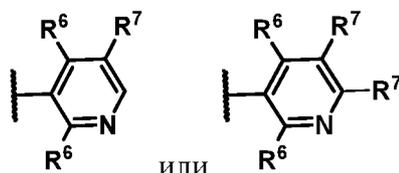
В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления



В представляет собой

или

В некоторых вариантах осуществления формулы AA-2 замещенное кольцо В

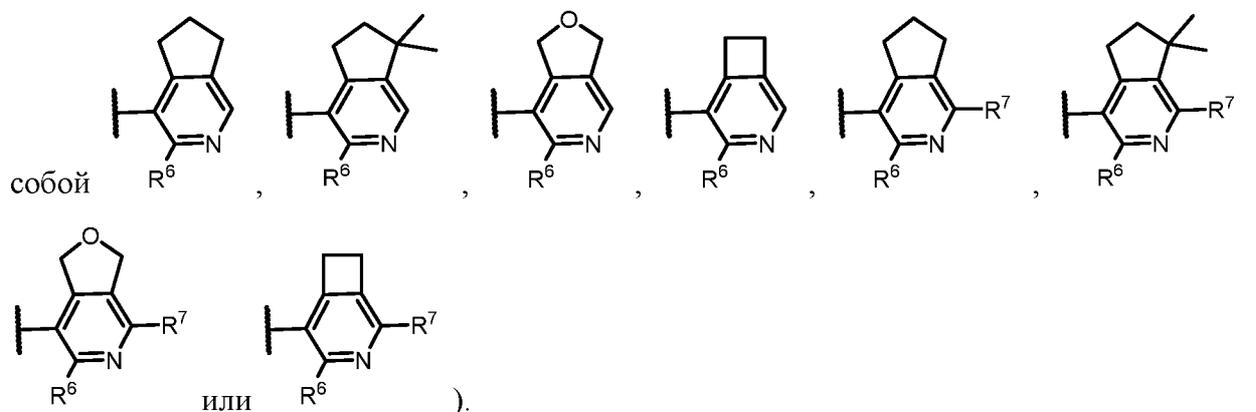


представляет собой

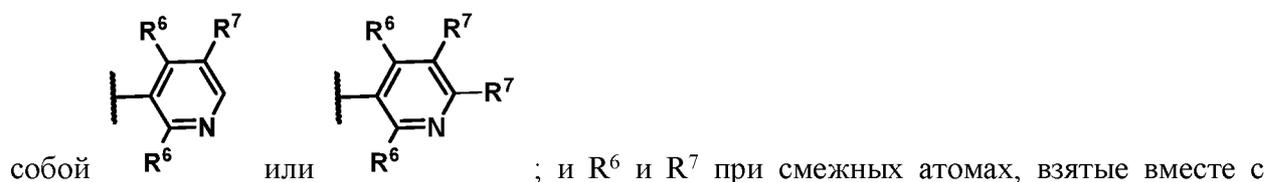
или

В некоторых из данных вариантов осуществления R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо В представляет



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет

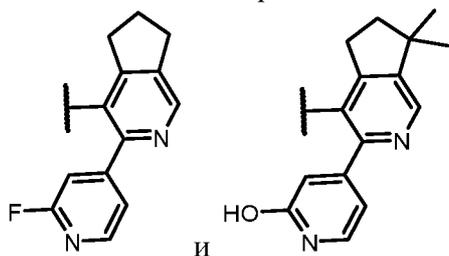


с собой R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$):

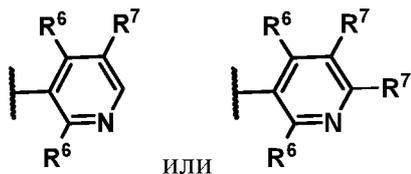
оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогенов, CN, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арил, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкилов, $OCOC_6$ - C_{10} -арил, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкилов, $NHCOC_6$ - C_{10} -арил, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 -алкинил.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



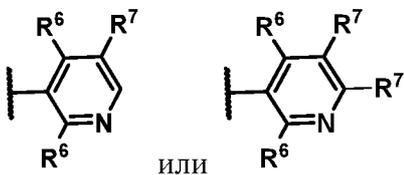
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой) один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

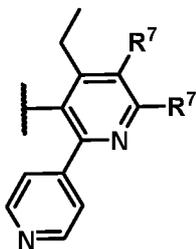
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой ; и один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила):

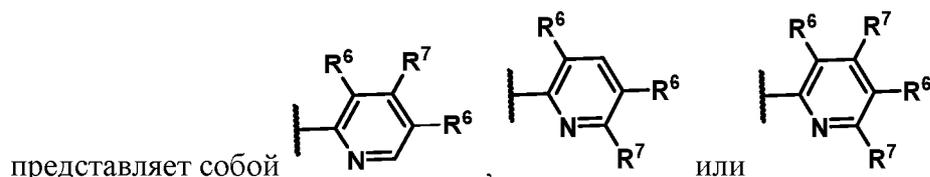
оставшиеся R^6 и каждый R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из циано, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_7 циклоалкила.

В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления



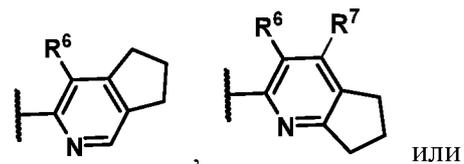
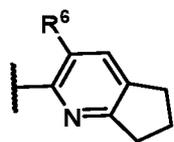
В представляет собой

В некоторых вариантах осуществления формулы AA-2 замещенное кольцо В



В некоторых из данных вариантов осуществления одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо.

Например, замещенное кольцо В представляет собой



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет

собой представляет собой

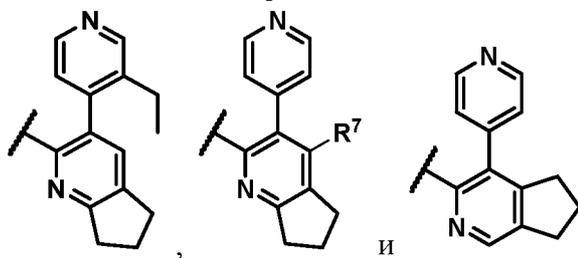
); и одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹):

оставшийся R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо-, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

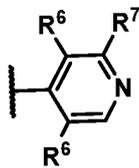
В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси. Например, R⁶ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



(например, R⁷ представляет собой циано или галоген (например, галоген, такой как F)).

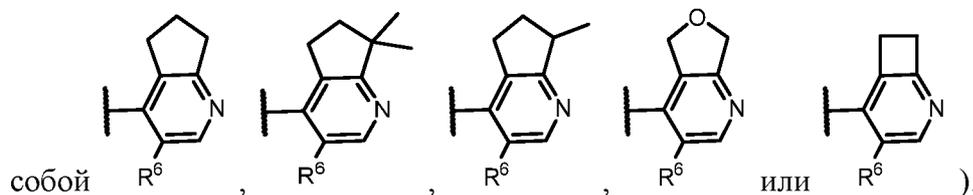
В некоторых вариантах осуществления формулы AA-3 замещенное кольцо В



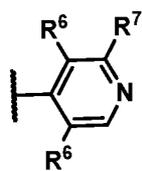
представляет собой

В некоторых из данных вариантов осуществления R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C₄-C₇- (например, C₄- или C₅-) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо В представляет



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В выбрано из

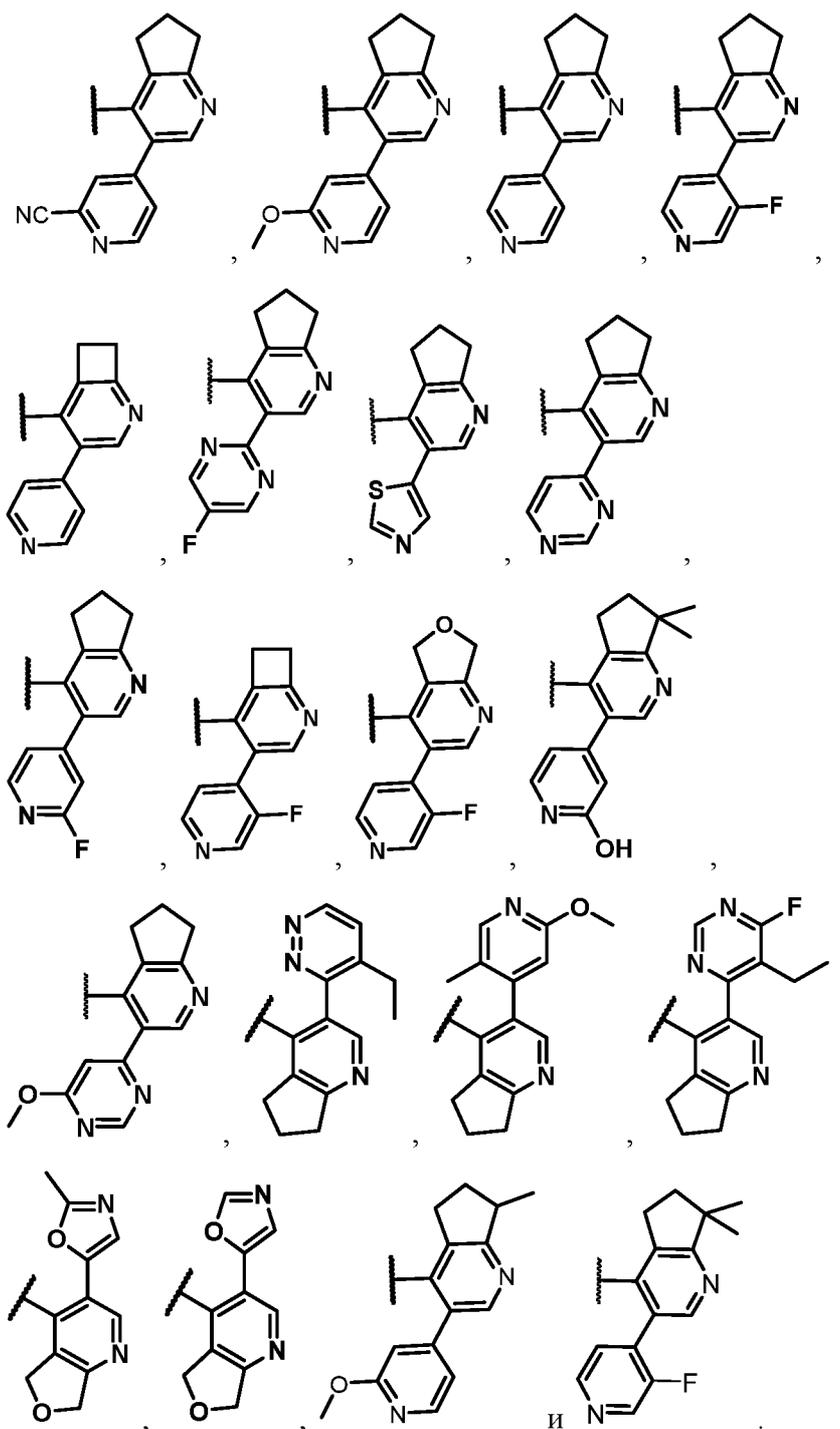


; и R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$):

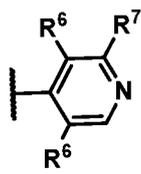
оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогенов, CN, оксо-, C_1 - C_6 -алкилов, C_1 - C_6 -алкокси-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкилов, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арил, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкилов, $OCOC_6$ - C_{10} -арил, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкилов, $NHCOC_6$ - C_{10} -арил, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогенов, CN, C_1 - C_6 -алкилов и C_1 - C_6 -алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет

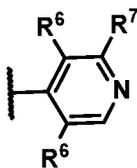


собой R^6) один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10-$

членный-гетероарил), $\text{OCO}(4\text{-}6\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(4\text{-}6\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$.

В некоторых из данных вариантов осуществления один R^6 представляет собой $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$.

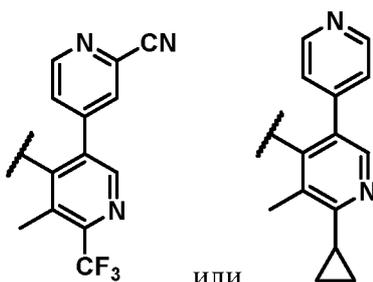
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой R^6 ; и один R^6 представляет собой $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN , оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, CONR^8R^9 , 4-6-членного гетероциклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{OCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{OCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{OCO}(4\text{-}6\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(4\text{-}6\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$):

оставшиеся R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из циано, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ и $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкила}$.

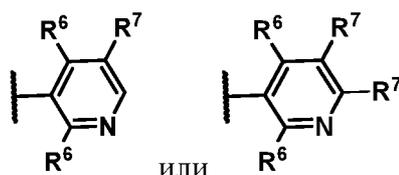
В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления



В представляет собой

или

В некоторых вариантах осуществления формулы AA-3 замещенное кольцо В

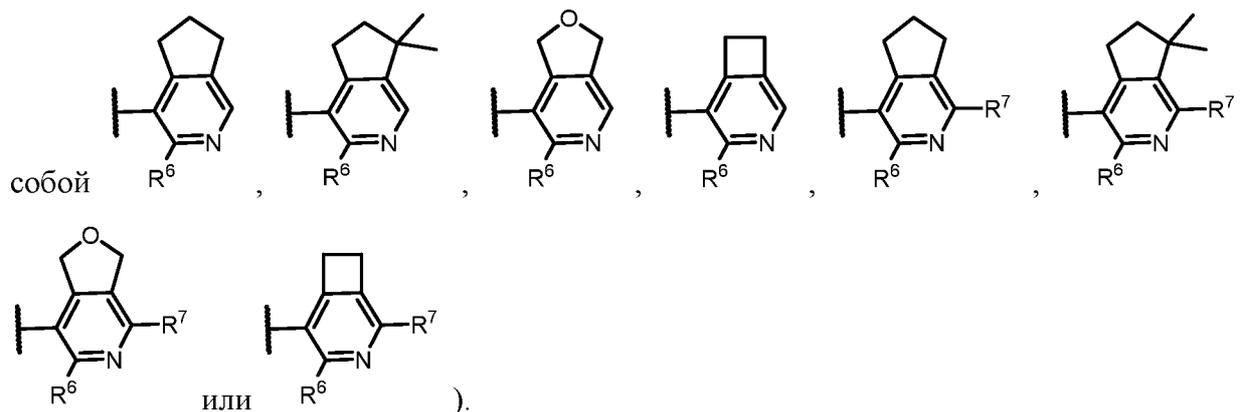


представляет собой

или

В некоторых из данных вариантов осуществления R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют $\text{C}_4\text{-C}_7\text{-}$ (например, $\text{C}_4\text{-}$

или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо В представляет



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



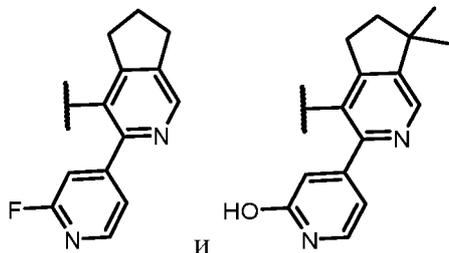
атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

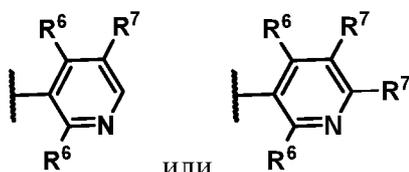
В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, R^6 представляет собой

5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



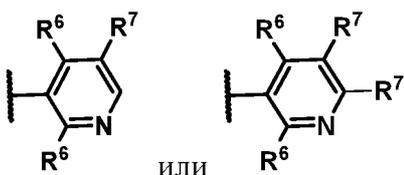
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет



собой) один R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления один R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси. Например, R⁶ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси.

В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет

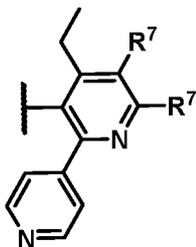


собой ; и один R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-

C_{10} арила, $OSO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $OSO(4-6\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $NHCOC_1-C_6$ алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ арила, $NHCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $NHCO(4-6\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $NHCOC_2-C_6$ алкинила):

оставшиеся R^6 и каждый R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из циано, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси и C_3-C_7 циклоалкила.

В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления



В представляет собой

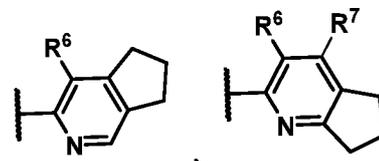
В некоторых вариантах осуществления формулы AA-3 замещенное кольцо В



представляет собой

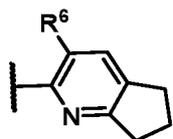
или

В некоторых из данных вариантов осуществления одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4-C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4-C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо.

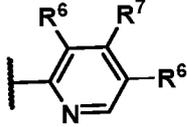
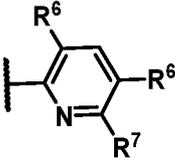
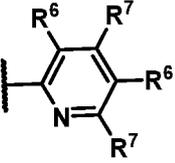


Например, замещенное кольцо В представляет собой

или



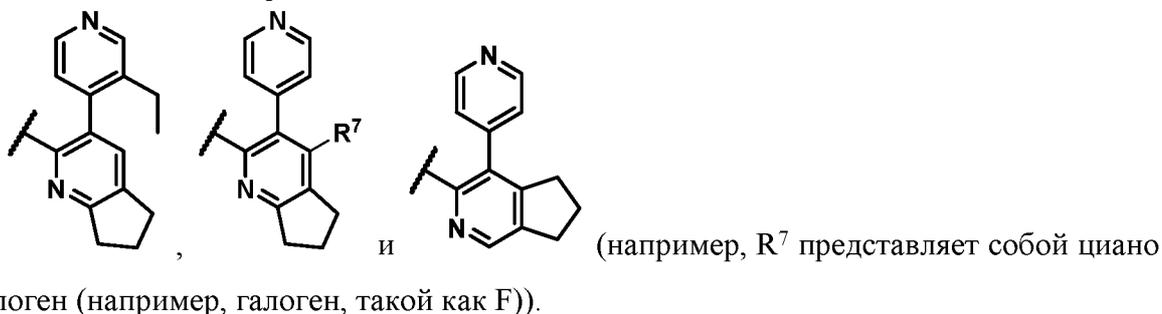
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В представляет

с собой представляет собой ,  или ); и одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C₄-C₇- (например, C₄- или C₅-) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо обязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹):

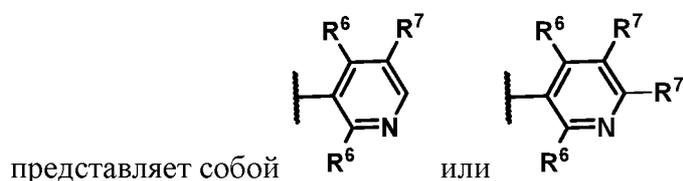
оставшийся R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOС₁-C₆алкила, NHCOС₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOС₂-C₆алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R⁶ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, обязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси. Например, R⁶ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), обязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси.

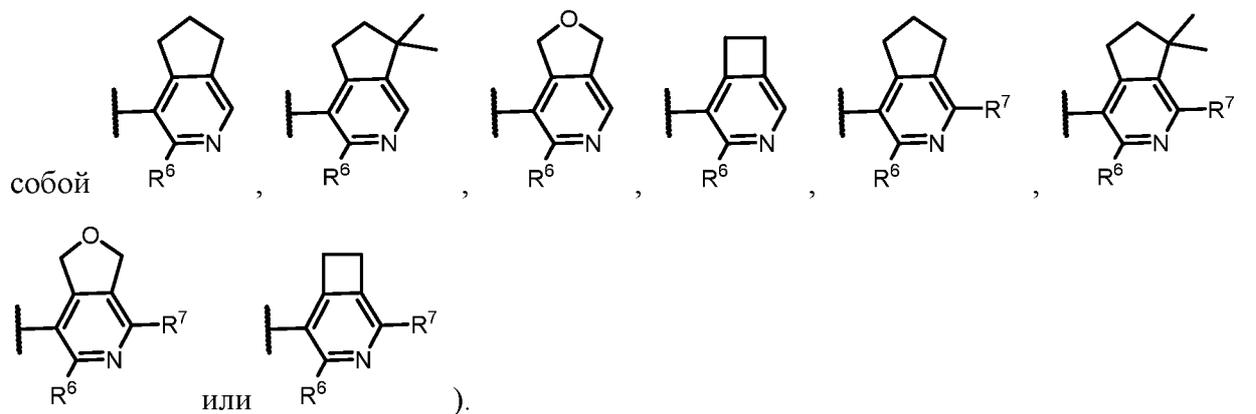
В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В выбрано из:



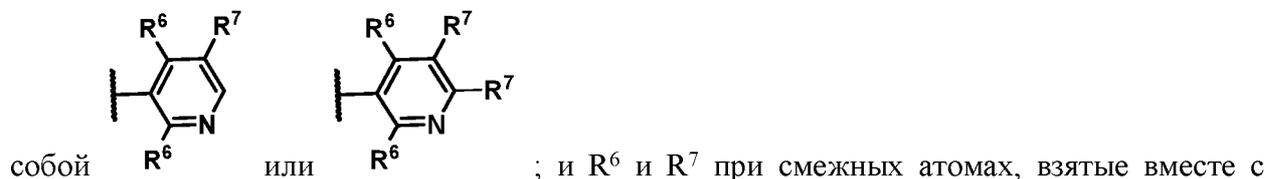
В некоторых вариантах осуществления формулы AA-4 замещенное кольцо В'



В некоторых из данных вариантов осуществления R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо В' представляет



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В' представляет

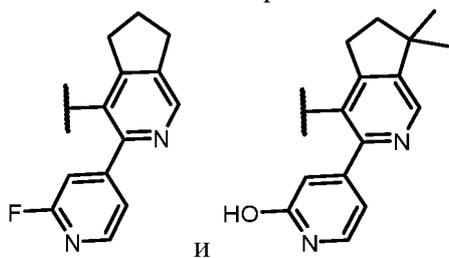


атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$):

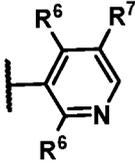
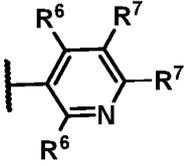
оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо B' выбрано из:

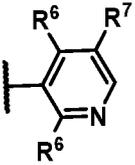
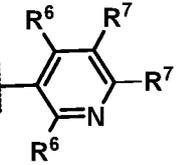


В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо B' представляет

собой  или ) один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

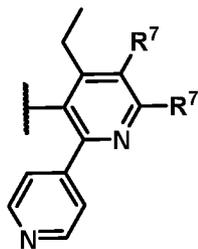
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо B' представляет

собой  или  ; и один R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 -

C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила):

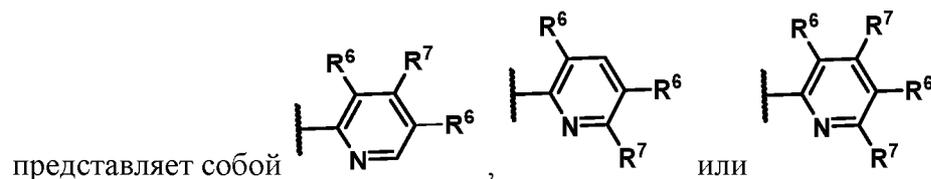
оставшиеся R^6 и каждый R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из циано, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_7 циклоалкила.

В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления

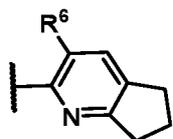


В представляет собой

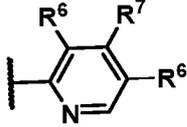
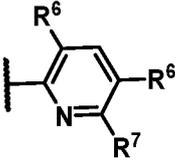
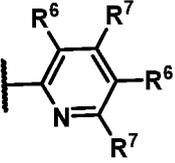
В некоторых вариантах осуществления формулы AA-4 замещенное кольцо В'



В некоторых из данных вариантов осуществления одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 - C_7 (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$. Например, R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо.



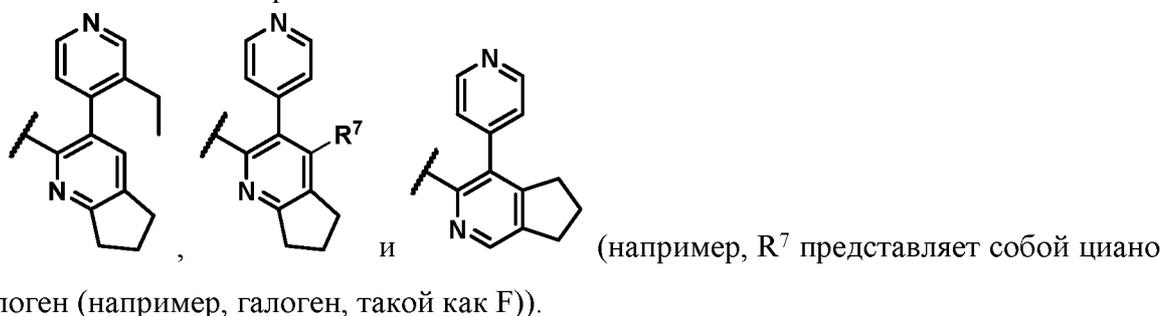
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В' представляет

с собой представляет собой ,  или ); и одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо обязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$):

оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся R^6 представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, обязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), обязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

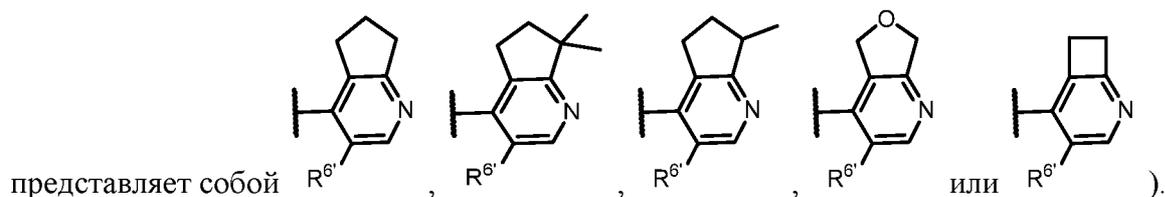
В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо B' выбрано из:



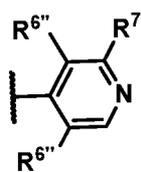
В некоторых вариантах осуществления формулы AA-5 замещенное кольцо B''



В некоторых из данных вариантов осуществления $R^{6'}$ и $R^{7'}$ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$. Например, $R^{6'}$ и $R^{7'}$ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_5 -) карбоциклическое кольцо. Например, замещенное кольцо B''



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо B'' выбран из



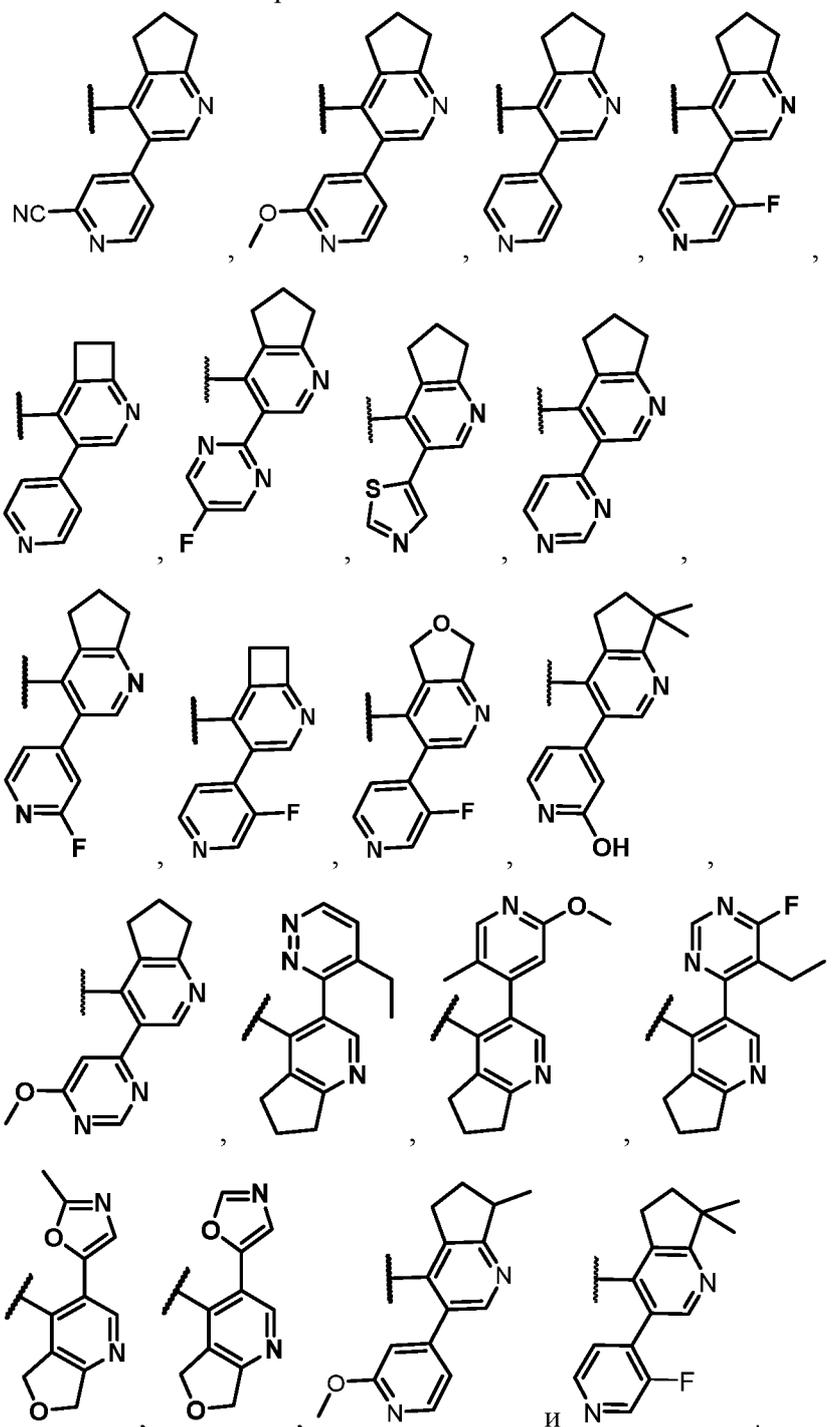
; и $R^{6'}$ и $R^{7'}$ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 - (например, C_4 - или C_5 -) карбоциклическое кольцо или 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$):

оставшийся $R^{6'}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

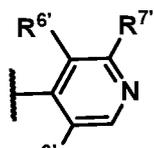
В некоторых из данных вариантов осуществления оставшийся $R^{6'}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, $R^{6'}$ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазолил или тиазолил), необязательно замещенный заместителем,

выбранным из галогена, CN, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси.

В качестве неограничивающего примера вышеуказанных вариантов осуществления замещенное кольцо В'' выбрано из:



В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо В''

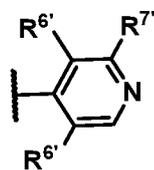


представляет собой $R^{6'}$) один $R^{6'}$ представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-

C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

В некоторых из данных вариантов осуществления один $R^{6'}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. Например, $R^{6'}$ представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, пиридинил (например, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиридазинил, оксазол или тиазол), необязательно замещенный заместителем, выбранным из галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси.

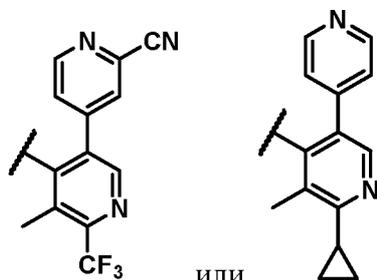
В определенных вариантах осуществления (если замещенное кольцо B''



представляет собой $R^{6'}$; и один $R^{6'}$ представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила):

оставшиеся $R^{6'}$ и $R^{7'}$ независимо выбраны из группы, состоящей из CN, галогена, неразветвленного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_7 циклоалкила.

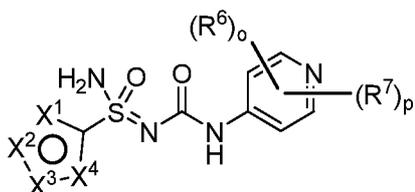
В качестве неограничивающих примеров вышеуказанных вариантов осуществления



B'' представляет собой

или

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы AA представляет собой соединение формулы BB,



(формула BB),

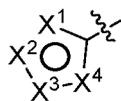
где

X^1 выбран из CH, CR^1 , CR^2 , N, NH, NR^1 , NR^2 и S;

X^2 выбран из CH, CR^1 , CR^2 , N, NH, NR^1 , NR^2 и S;

X^3 выбран из CH, CR^1 , CR^2 , N, NH, NR^1 , NR^2 и S;

X^4 выбран из CH, CR^1 , CR^2 , N, NH, NR^1 , NR^2 и S;



является ароматическим и имеет нейтральный заряд;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 в совокупности содержат от 0 до 2 R^1 и от 0 до 2 R^2 , при этом сумма R^1 и R^2 составляет от 0 до 3;

о равняется 1 или 2, и р равняется 1 или 2, при этом сумма о и р составляет 3 или 4;

и

и где R^1 , R^2 , R^6 и R^7 являются такими, как определено ранее в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^1 представляет собой CR^1 или CR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^1 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^2 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^2 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^2 представляет собой CR^1 или CR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^3 представляет собой CR^1 или CR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^3 представляет собой NR^1 или NR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^4 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой NR^2 , и X^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB-1: X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CH, X^3 представляет собой NR^2 , и X^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB-1: X^1 представляет собой CH, X^2 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой NR^2 , и X^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой N, X^3 представляет собой CR^2 , и X^4 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления формулы BB: X^1 представляет собой CH, X^2

представляет собой N, X^3 представляет собой CR^2 , и X^4 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ: X^1 представляет собой S, X^2 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^2 , и X^4 представляет собой CR^1 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ: X^1 представляет собой S, X^2 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CH, и X^4 представляет собой CR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ: X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой NR^2 , X^3 представляет собой N, и X^4 представляет собой CR^1 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена и $C(O)R^{13}$ (например, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и галогена),

при этом C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов или R^{15} (например, гидроксидов);

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно моноциклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит 1 атом кислорода; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 1 атома кислорода (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и

где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, C_1 - C_6 алкокси и NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из метила, этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксипропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксипропила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила, фтора и ацетила (например, метила, этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксипропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксипропила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора),

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно моноциклическое 6-членное гетероциклическое кольцо, при этом:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит 1 атом кислорода; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 1 атома кислорода (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и

где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксиды, метокси и метиламино.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из метила, этила, изопропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из этила, 1,2-дигидрокси-2-пропила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ: o равняется 1, и p равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ: o равняется 2, и p равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ: o равняется 2, и p равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_6 - C_{10} арила, CO_2C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила,

при этом каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_6 алкила;

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, оксо и C_1 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, CO_2C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила,

при этом каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_6 алкила;

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, оксо и C_1 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из метила, этила, изопропила, трифторметила, дифторметила, 2,2,2-трифторэтила, фенила, CO_2Et и циклопропила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора и метила;

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_5 -карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, оксо и метила.

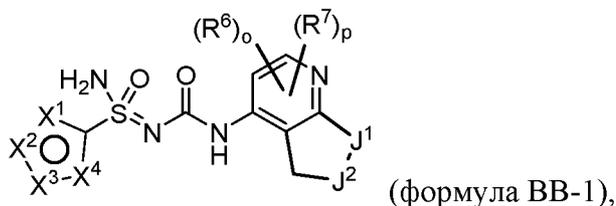
В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из метила, этила, изопропила, трифторметила, дифторметила, 2,2,2-трифторэтила и циклопропила;

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_5 -карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими метилами.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из метила и трифторметила;

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_5 -карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими метилами.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы АА представляет собой соединение формулы ВВ-1,



где

каждый из J^1 и J^2 независимо выбранный из группы, состоящей из $-CH_2-$, , $-CHR-$, $-C(=O)-$ и $-CR_2-$;

каждый R независимо выбран из гидрокси и C_1 - C_6 алкила;

o равняется 0 или 1, и p равняется 0 или 1, при этом сумма o и p составляет 1 или 2;

X^1 выбран из CH и CR^1 ; и

X^2 , X^3 , X^4 , R^6 и R^7 являются такими, как определено ранее в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^1 представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^1 представляет собой CR^1 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^2 представляет собой N .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^2 представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^2 представляет собой CR^1 или CR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^3 представляет собой CR^1 или CR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^3 представляет собой NR^1 или NR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^4 представляет собой N .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^4 представляет собой S .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой NR^2 , и X^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой CH, X^3 представляет собой NR^2 , и X^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^1 представляет собой CH, X^2 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой NR^2 , и X^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ: X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой N, X^3 представляет собой CR^2 , и X^4 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^1 представляет собой CH, X^2 представляет собой N, X^3 представляет собой CR^2 , и X^4 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^1 представляет собой S, X^2 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CR^2 , и X^4 представляет собой CR^1 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ: X^1 представляет собой S, X^2 представляет собой CR^1 , X^3 представляет собой CH, и X^4 представляет собой CR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: X^1 представляет собой CR^1 , X^2 представляет собой NR^2 , X^3 представляет собой N, и X^4 представляет собой CR^1 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1 каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена и $C(O)R^{13}$ (например, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и галогена), при этом C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила или R^{15} (например, гидроксила);

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно моноциклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит 1 атом кислорода; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 1 атома кислорода (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и

где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, C_1 - C_6 алкокси и NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1 каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из метила, этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксипропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксипропила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила, фтора и ацетила (например, метила, этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксипропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксипропила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора),

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами,

соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно моноциклическое 6-членное гетероциклическое кольцо, при этом:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит 1 атом кислорода; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 1 атома кислорода (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и

где гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, метоксидной и метиламиновой групп.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1 каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из метила, этила, изопропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1 каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из этила, 1,2-дигидрокси-2-пропила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: o равняется 1, и p равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: o равняется 0, и p равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: o равняется 1, и p равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1 каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_6 - C_{10} арила, CO_2C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила,

при этом каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_6 алкила;

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, оксо и C_1 - C_6 алкильной групп.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1 каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, CO_2C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила,

при этом каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_6 алкила;

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной,

оксо и C₁-C₆алкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1 каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из метила, этила, изопропила, трифторметила, дифторметила, 2,2,2-трифторэтила, фенила, CO₂Et и циклопропила,

где каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора и метила;

или по меньшей мере одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₅-карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, оксо и метила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1 каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из метила, этила, изопропила, трифторметила, дифторметила, 2,2,2-трифторэтила и циклопропила;

или по меньшей мере одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₅-карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими метилами.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1 каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из метила и трифторметила;

или по меньшей мере одна пара из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₅-карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими метилами.

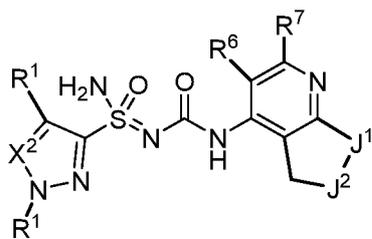
В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: J¹ выбран из группы, состоящей из -CH₂-, , -CHR-, -C(=O)- и -CR₂; и J² представляет собой -CH₂-. В любом из данных вариантов осуществления R представляет собой C₁-C₆алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: J¹ выбран из группы, состоящей из -CH₂- и -CR₂-; и J² представляет собой -CH₂-. В любом из данных вариантов осуществления R представляет собой C₁-C₆алкил (например, метил).

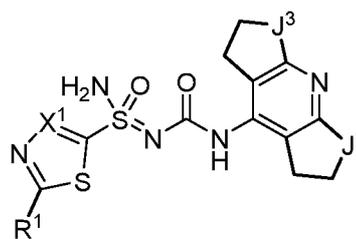
В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1: R представляет собой C₁-C₆алкил (например, метил).

В определенных вариантах осуществления J¹ представляет собой -CH₂-; и J² представляет собой -CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы ВВ представляет собой соединение формулы ВВ-1a или формулы ВВ-1b,



(формула ВВ-1а)



(формула ВВ-1а),

каждый из J^1 , J^2 и J^3 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$, , $-\text{CHR}-$, $-\text{CR}_2-$ и $\text{C}(=\text{O})$;

каждый R независимо выбран из гидроксидной и C_1 - C_6 алкильной;

X^1 выбран из CH и CR^1 ;

X^2 выбран из N , CH , CR^1 и CR^2 ;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 галогеналкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, C_1 - C_6 галогеналкоксидной, галогенной, CN , NO_2 , COC_1 - C_6 алкильной, CO_2C_1 - C_6 алкильной, CO_2C_3 - C_8 циклоалкильной, OCOC_1 - C_6 алкильной, OCOC_6 - C_{10} арильной, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арильной, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкильной, $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , SC_1 - C_6 алкильной, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 алкильной, C_3 - C_{10} циклоалкильной, и 3-10-членного гетероциклоалкильной, и C_2 - C_6 алкенильной,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, галогенной, CN , оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 алкильной, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкильной, C_6 - C_{10} арильной, 5-10-членного гетероарила, OCOC_1 - C_6 алкильной, OCOC_6 - C_{10} арильной, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арилоксидной и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 алкильной; и при этом C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкоксидной, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксидной, C_6 - C_{10} арильной или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти- или семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а: X^2 представляет собой N .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а: X^2 представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а: X^2 представляет собой CR^1 или CR^2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1б: X^1 выбран из CH ;

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1б: X^1 выбран из CR^1 ;

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а и/или формулы ВВ-1б каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 галогеналкильной, галогенной и $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$

(например, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и галогена),

при этом C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила или R¹⁵ (например, гидроксила);

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а и/или формулы ВВ-1b каждый R¹ независимо выбран из метила, этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксипропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксипропила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила, фтора и ацетила (например, метила, этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксипропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксипропила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора).

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а и/или формулы ВВ-1b каждый R¹ независимо выбран из метила, этила, изопропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а и/или формулы ВВ-1b каждый R¹ независимо выбран из этила, 1,2-дигидрокси-2-пропила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а: R¹, присоединенный к атому углерода, представляет собой галоген; X² представляет собой СН; и R¹, присоединенный к атому азота, представляет собой C₁-C₃алкил. Например, R¹, присоединенный к атому углерода, представляет собой фтор; X² представляет собой СН; и R¹, присоединенный к атому азота, представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1b: X¹ представляет собой СН; и R¹ представляет собой C₁-C₃алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксильными группами. Например, X¹ представляет собой СН; и R¹ представляет собой 1,2-дигидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления какого-либо из вышеуказанных вариантов осуществления 1,2-дигидрокси-2-пропил характеризуется (R)-конфигурацией в 2-положении. В других вариантах осуществления какого-либо из вышеуказанных вариантов осуществления 1,2-дигидрокси-2-пропил характеризуется (S)-конфигурацией в 2-положении.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а и/или формулы ВВ-1b каждый R² независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, галогена и C(O)R¹³ (например, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила и галогена),

при этом C₁-C₆алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила или R¹⁵ (например, гидроксила).

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а и/или формулы ВВ-1b каждый R² независимо выбран из метила, этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксипропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксипропила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила, фтора и ацетила (например, метила,

этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксэтила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксэтила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора).

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а и/или формулы ВВ-1b каждый R² независимо выбран из метила, этила, изопропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а и/или формулы ВВ-1b каждый R² независимо выбран из этила, 1,2-дигидрокси-2-пропила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₆-C₁₀арила, CO₂C₁-C₆алкила и C₃-C₁₀циклоалкила,

при этом каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₆алкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, CO₂C₁-C₆алкила и C₃-C₁₀циклоалкила,

при этом каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-C₆алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а, каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из метила, этила, изопропила, трифторметила, дифторметила, 2,2,2-трифторэтила, фенила, CO₂Et и циклопропила,

при этом каждый из R⁶ и R⁷ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора и метила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из метила, этила, изопропила, трифторметила, дифторметила, 2,2,2-трифторэтила и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из метила и трифторметила. Например, R⁶ представляет собой метил; и R⁷ представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а: J¹ и J² независимо выбраны из -CH₂-, -CHR- и -CR₂-.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а: J¹ выбран из -CH₂-, -CHR- и -CR₂-; и J² представляет собой -CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а: J¹ выбран из -CH₂- и -CR₂-; и J² представляет собой -CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1b: J¹ и J³ независимо выбраны

из группы, состоящей из -CH₂-, , -CHR-, -CR₂- и -C(=O)-. В любом из данных вариантов осуществления R представляет собой C₁-C₆алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1b: J¹ и J³ независимо выбраны

из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CR}_2-$.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1b один или два из J^1 и J^3 являются отличными от CH_2 .

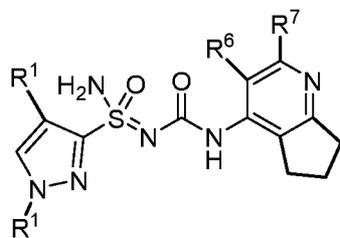
В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1b: J^1 представляет собой , $-\text{CHR}-$, $-\text{CR}_2-$ или $-\text{C}(=\text{O})-$ (например, , $-\text{CHR}-$, $-\text{CR}_2-$); и J^3 представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1a и/или формулы ВВ-1b: R представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, метил).

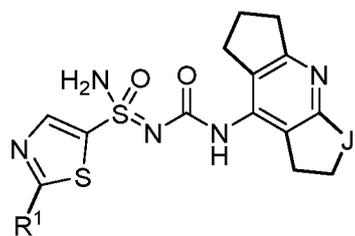
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы ВВ представляет собой соединение формулы ВВ-1a.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы ВВ представляет собой соединение формулы ВВ-1b.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы ВВ представляет собой соединение формулы ВВ-1a-i или формулы ВВ-1b-i,



(формула ВВ-1a-i)



(формула ВВ-1a-i),

где J^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$, , $-\text{CHR}-$, $-\text{CR}_2-$ и $-\text{C}(=\text{O})-$;

каждый R независимо выбран из гидрокси и C_1 - C_6 алкила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, OCOC_1 - C_6 алкила, OCOC_6 - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 алкила, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC_1 - C_6 алкила, OCOC_6 - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арилокси и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 алкила; и при этом C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1a-i и/или формулы ВВ-1b-i каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена и $C(O)R^{13}$ (например, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и галогена),

при этом C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила или R^{15} (например, гидроксила).

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1a-i и/или формулы ВВ-1b-i каждый R^1 независимо выбран из метила, этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксэтила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксэтила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила, фтора и ацетила (например, метила, этила, изопропила, гидроксиметила, гидроксэтила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, 2-гидроксэтила, 1,2,3-тригидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора).

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1a-i и/или формулы ВВ-1b-i каждый R^1 независимо выбран из метила, этила, изопропила, 1,2-дигидрокси-2-пропила, 2-гидрокси-2-пропила, фторметила, дифторметила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1a-i и/или формулы ВВ-1b-i каждый R^1 независимо выбран из этила, 1,2-дигидрокси-2-пропила и фтора.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1a-i: R^1 , присоединенный к атому углерода, представляет собой галоген; и R^1 , присоединенный к атому азота, представляет собой C_1 - C_3 алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1b-i: R^1 представляет собой C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гидроксилами.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1a-i каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_6 - C_{10} арила, CO_2C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила,

при этом каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1a-i каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, CO_2C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила,

при этом каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_6 алкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1a-i каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из метила, этила, изопропила, трифторметила, дифторметила, 2,2,2-трифторэтила, фенила, CO_2Et и циклопропила,

при этом каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора и метила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а-і каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из метила, этила, изопропила, трифторметила, дифторметила, 2,2,2-трифторэтила и циклопропила,

при этом каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора и метила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а-і каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из метила, этила, изопропила, трифторметила, дифторметила, 2,2,2-трифторэтила и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1а-і каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из метила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1b: J^1 выбран из группы, состоящей из , $-CHR-$ и $-CR_2-$.

В некоторых вариантах осуществления формулы ВВ-1b: J^1 выбран из группы, состоящей из $-CHR-$ и $-CR_2-$.

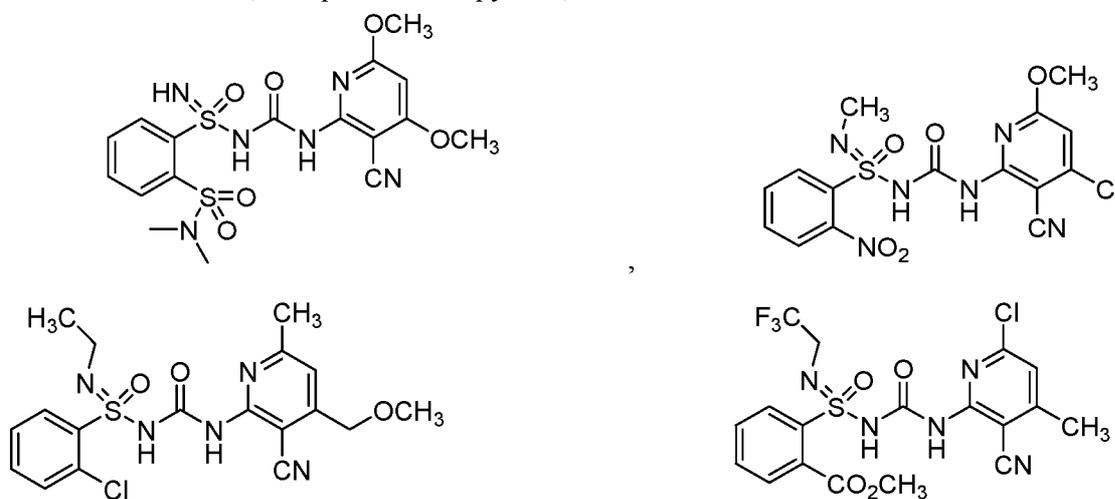
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы ВВ представляет собой соединение формулы ВВ-1а-і.

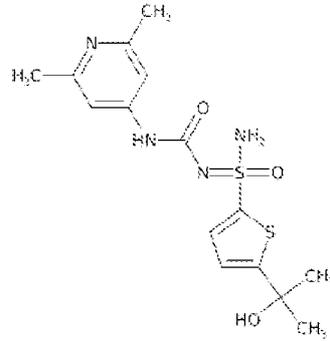
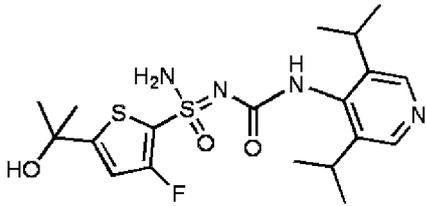
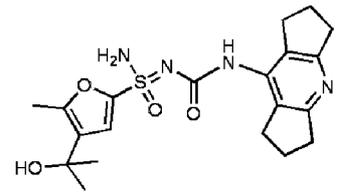
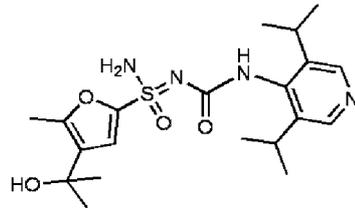
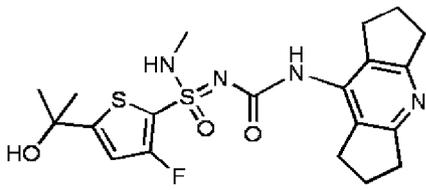
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы ВВ представляет собой соединение формулы ВВ-1b-і.

Дополнительные признаки вариантов осуществления, представленных в данном документе

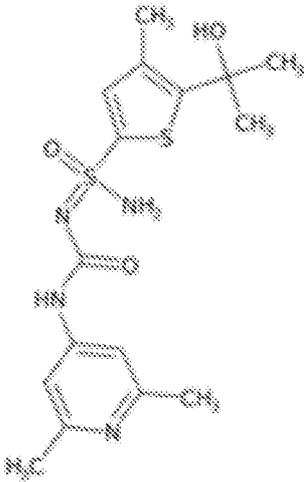
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА (например, формулы АА-1, формулы АА-2, формулы АА-3, формулы АА-4 или формулы АА-5) R^6 не представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

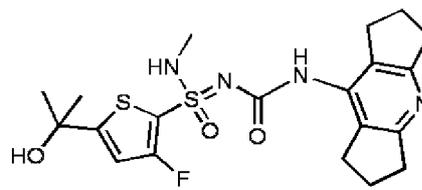
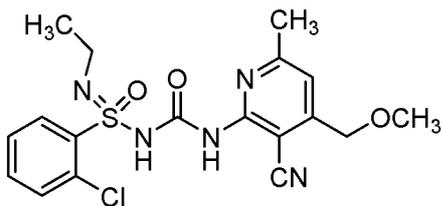
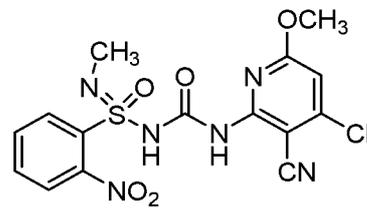
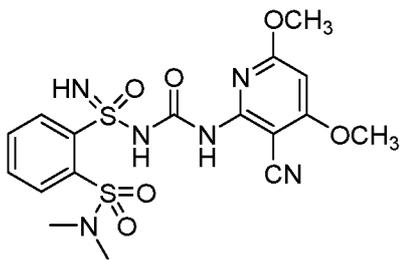


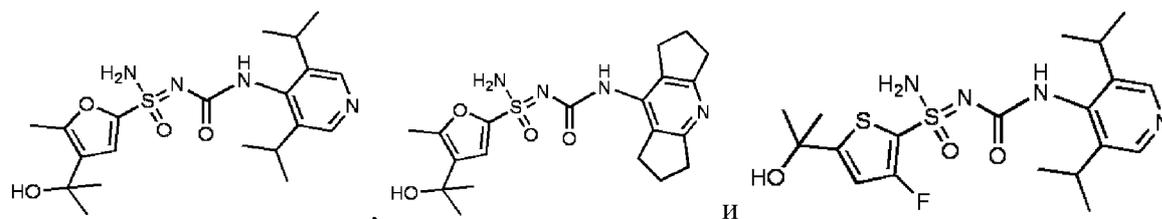


И

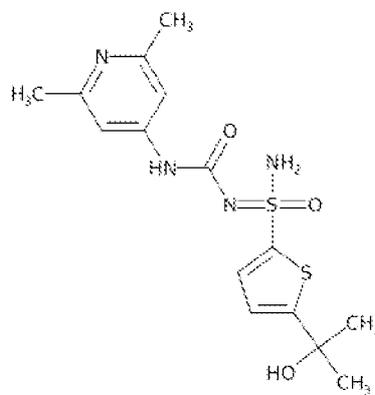
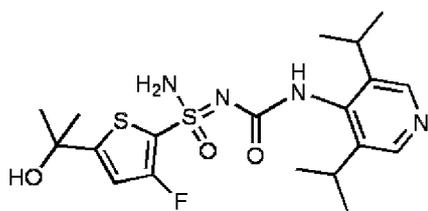
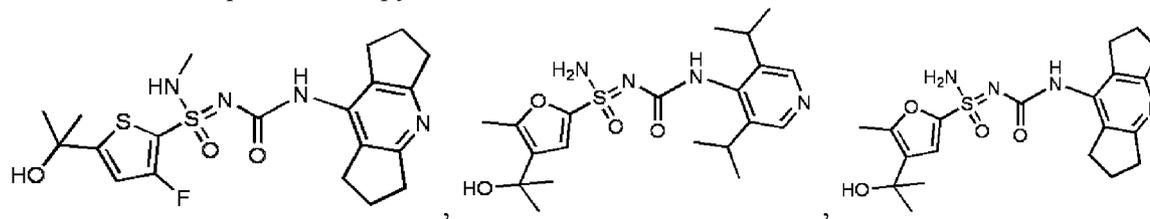


В некоторых вариантах осуществления соединение формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

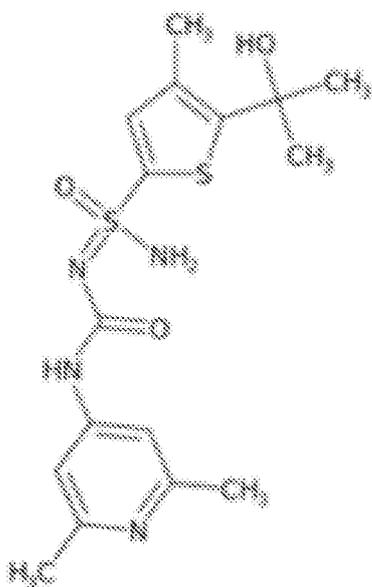




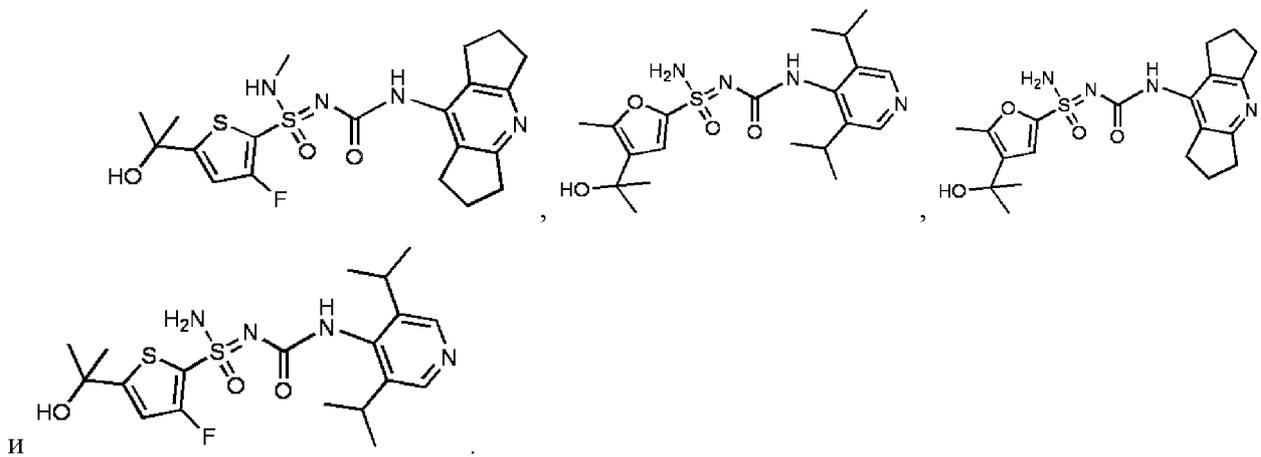
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:



И



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления соединение согласно любой из формул, представленных в данном документе, не представляет собой соединение,

раскрытое в предварительной заявке на патент США № 62/536271, поданной 24 июля 2017 г.; и в предварительной заявке на патент США № 62/573894, поданной 18 октября 2017 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно любой из формул, представленных в данном документе, не представляет собой соединение,

раскрытое в EP 0173498, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно любой из формул, представленных в данном документе, не представляет собой соединение,

раскрытое в US 4666506, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления в данном документе представлена комбинация соединения согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предназначенная для применения в лечении или предупреждении состояния, опосредованного TNF- α , у пациента, нуждающемуся в этом, при этом соединение вводится указанному пациенту в терапевтически эффективном количестве. Предпочтительно субъект характеризуется резистентностью к лечению с использованием средства, подавляющего TNF α . Предпочтительно состояние представляет собой заболевание кишечника или нарушение с его стороны.

В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления и средство, подавляющее TNF α , раскрытые в данном документе. Причем предпочтительно средство, подавляющее TNF α , представляет собой инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, голимумаб или адалимумаб, при этом более предпочтительно средство, подавляющее TNF α , представляет собой адалимумаб.

В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая комбинация соединения согласно любому из предыдущих вариантов

осуществления и средства, подавляющего TNF α , причем предпочтительно средство, подавляющее TNF α , представляет собой инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, голимумаб или адалимумаб, при этом более предпочтительно средство, подавляющее TNF α , представляет собой адалимумаб.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антагонисту NLRP3 для применения в лечении или предупреждении состояния, опосредованного TNF- α , в частности заболевания кишечника или нарушения с его стороны, у пациента, нуждающегося в этом, где антагонист NLRP3 вводится указанному пациенту в терапевтически эффективном количестве.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антагонисту NLRP3 для применения в лечении или предупреждении состояния, в частности заболевания кишечника или нарушения с его стороны, у пациента, нуждающегося в этом, где антагонист NLRP3 вводится указанному пациенту в терапевтически эффективном количестве.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антагонисту NLRP3 для применения в лечении, стабилизации или уменьшения тяжести или прогрессирования заболевания кишечника или нарушения с его стороны у пациента, нуждающегося в этом, где антагонист NLRP3 вводится указанному пациенту в терапевтически эффективном количестве.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антагонисту NLRP3 для применения в замедлении, остановке или уменьшении интенсивности развития заболевания кишечника или нарушения с его стороны у пациента, нуждающегося в этом, где антагонист NLRP3 вводится указанному пациенту в терапевтически эффективном количестве.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антагонисту NLRP3 для применения согласно вышеперечисленным вариантам осуществления, где антагонист NLRP3 представляет собой антагонист NLRP3, целенаправленно воздействующий на кишечник.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антагонисту NLRP3 для применения согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления, где заболевание кишечника представляет собой IBD.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антагонисту NLRP3 для применения согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления, где заболевание кишечника представляет собой US или CD.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения состояния, опосредованного TNF- α , в частности, заболевания кишечника или нарушения с его стороны, у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антагониста NLRP3, целенаправленно воздействующего на кишечник.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения состояния, в частности заболевания кишечника или

нарушения с его стороны, у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антагониста NLRP3, целенаправленно воздействующего на кишечник.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, стабилизации или уменьшения тяжести или прогрессирования заболевания кишечника или нарушения с его стороны у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антагониста NLRP3, целенаправленно воздействующего на кишечник.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу замедления, остановки или уменьшения интенсивности развития заболевания кишечника или нарушения с его стороны у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антагониста NLRP3, целенаправленно воздействующего на кишечник.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления, где заболевание кишечника представляет собой IBD.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления x - xx, где заболевание кишечника представляет собой UC или CD.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения состояния, опосредованного TNF- α , в частности, заболевания кишечника или нарушения с его стороны, у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антагониста NLRP3, целенаправленно воздействующего на кишечник.

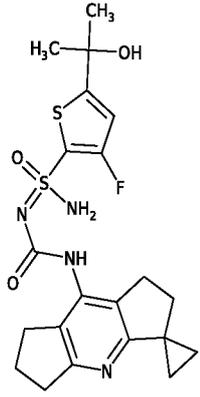
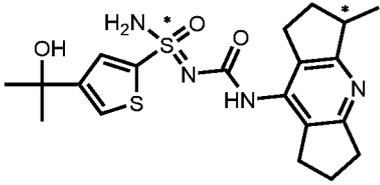
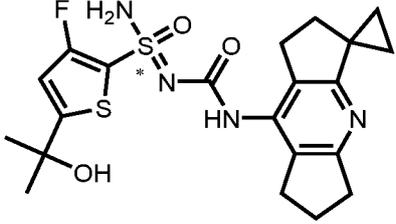
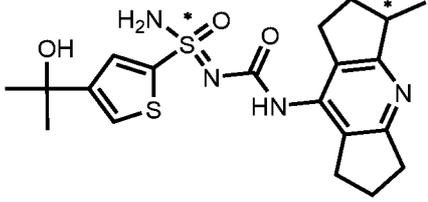
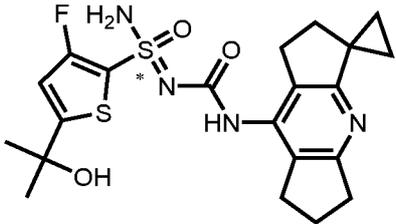
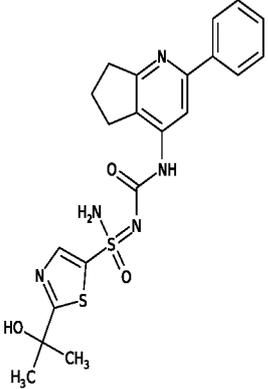
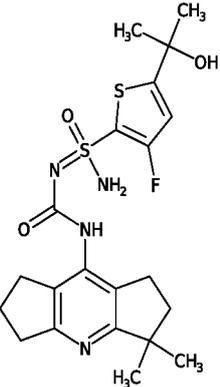
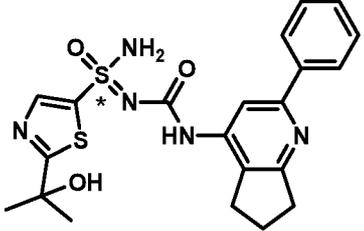
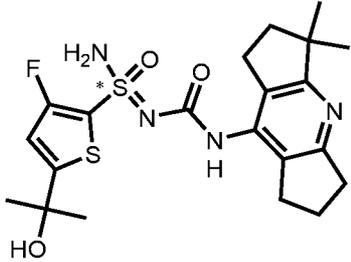
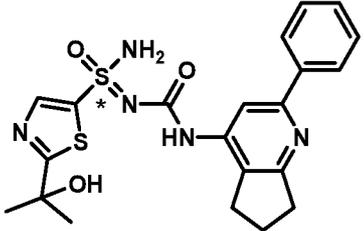
Если не указано иное, если раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и имеет один или несколько хиральных центров, то подразумевается, что она представляет все возможные стереоизомеры соединения.

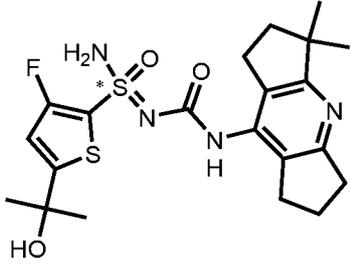
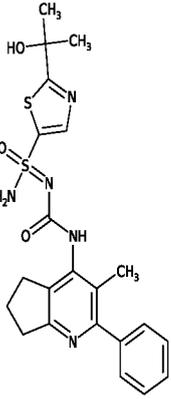
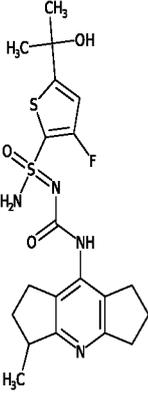
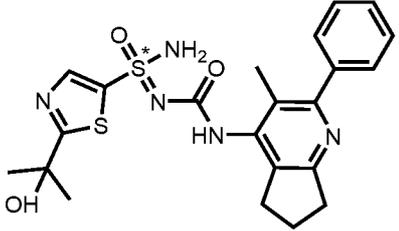
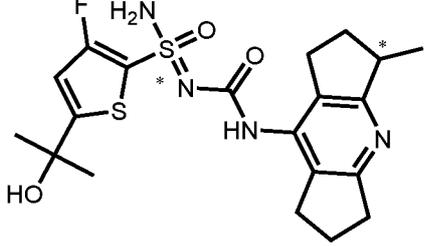
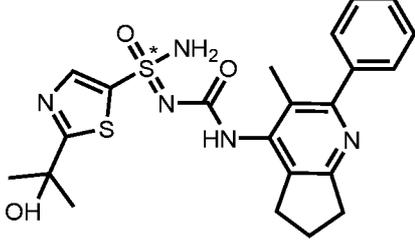
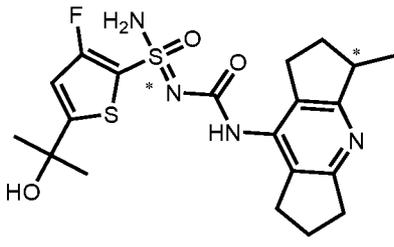
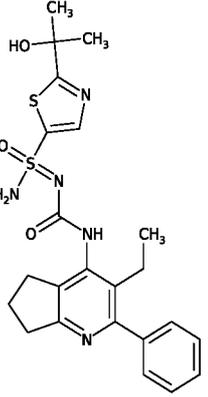
Следует понимать, что комбинация переменных в формулах, представленных в данном документе, является такой, что соединения являются устойчивыми.

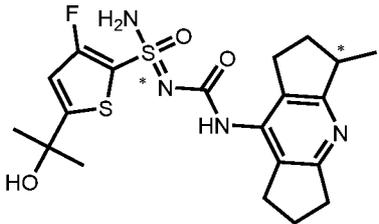
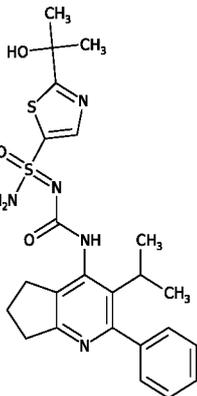
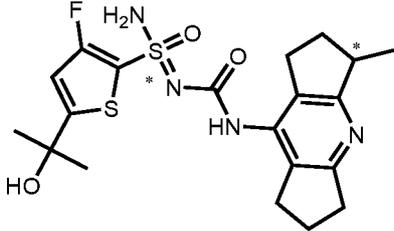
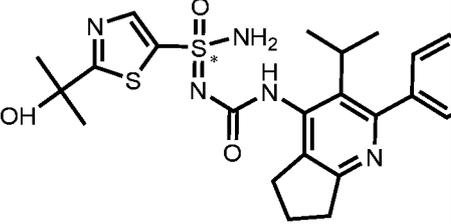
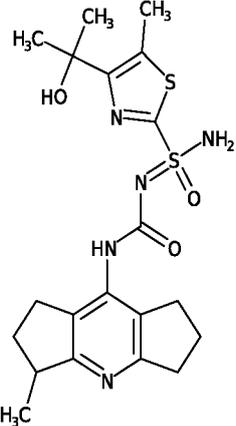
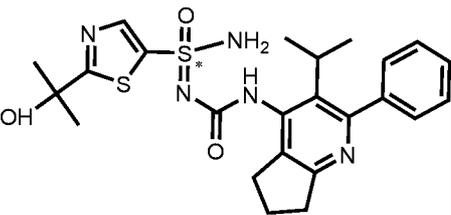
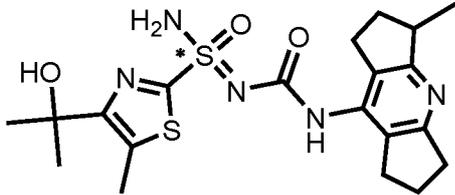
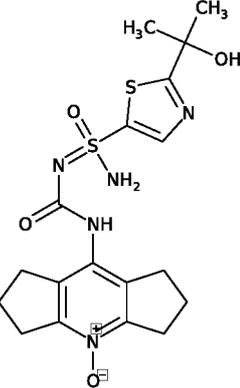
В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из соединений из таблицы 1A:

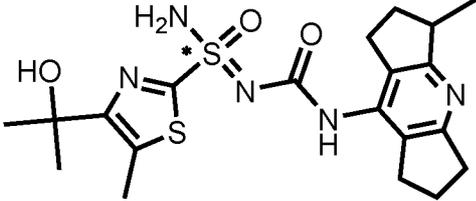
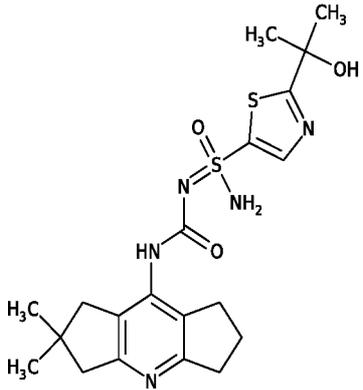
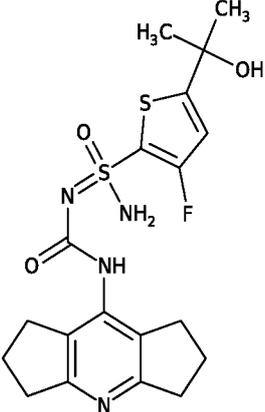
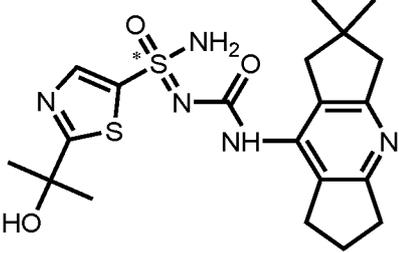
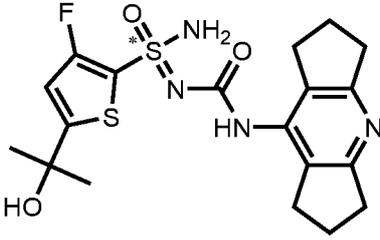
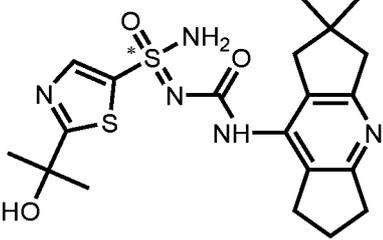
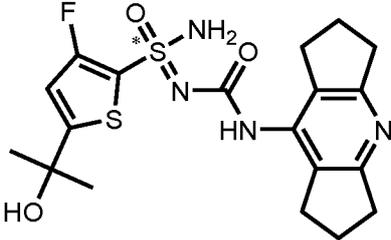
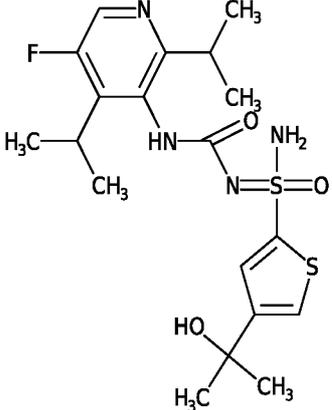
Таблица 1A.

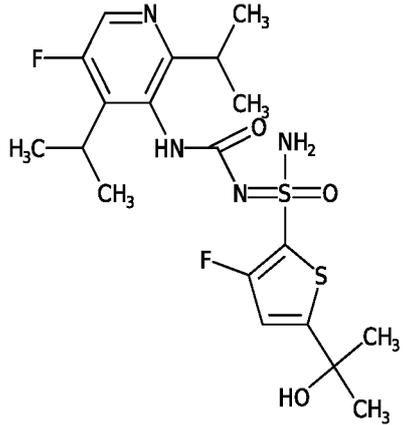
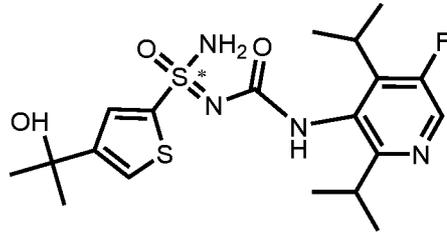
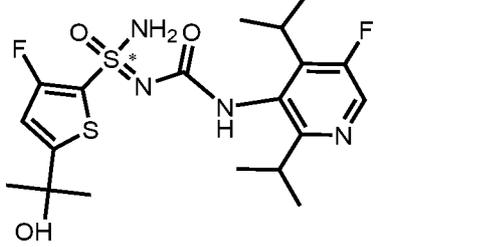
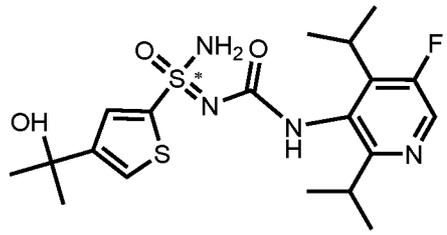
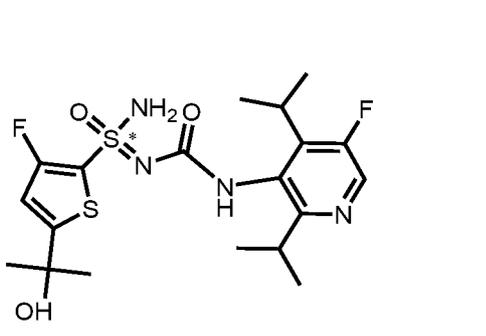
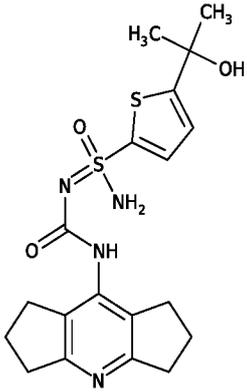
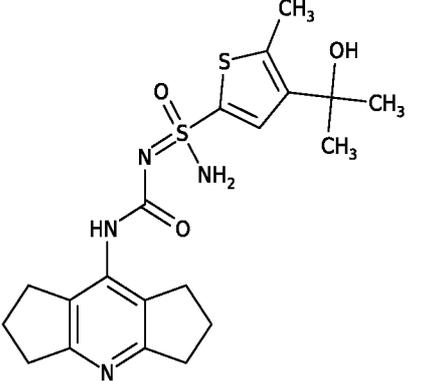
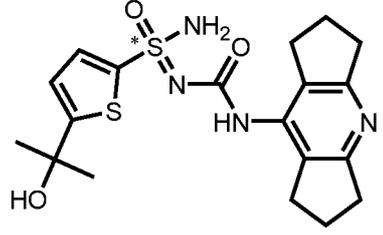
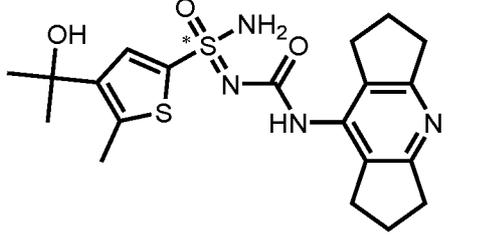
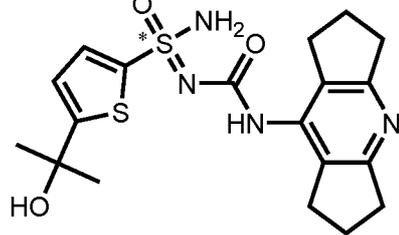
№ соедин ения	Структура	№ соедин ения	Структура

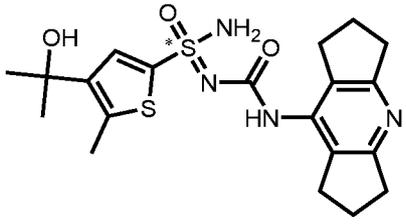
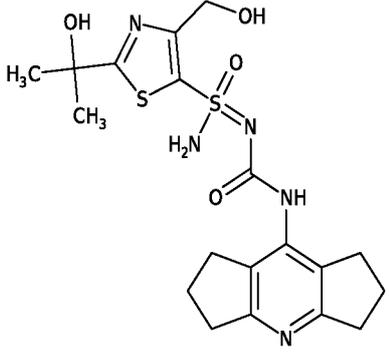
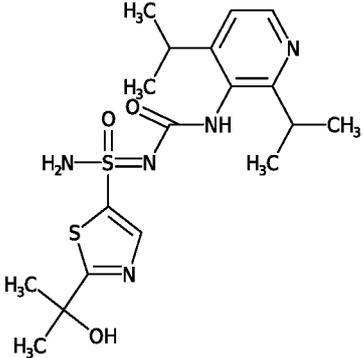
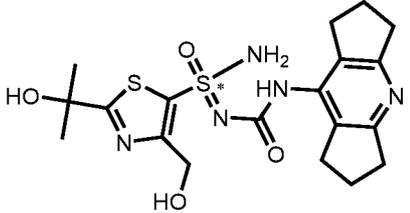
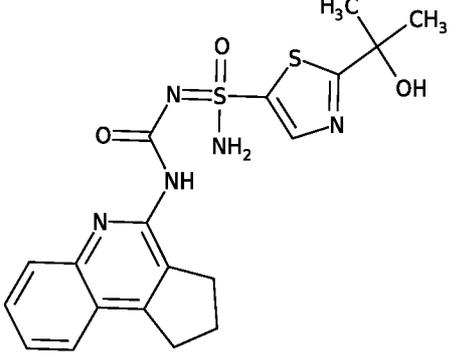
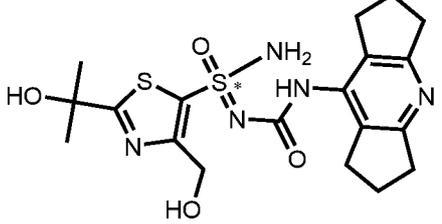
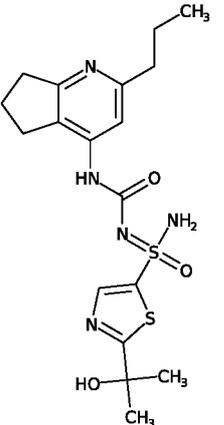
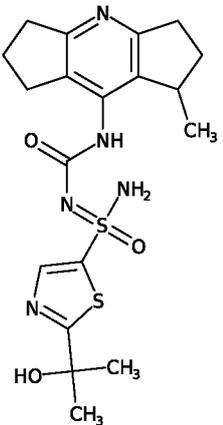
101		141ba	
101a		141bb	
101b		142	
102		142a	
102a		142b	

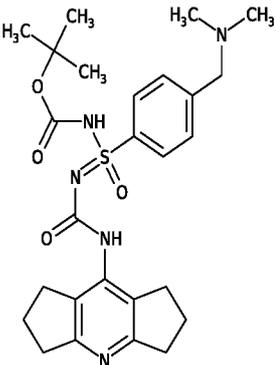
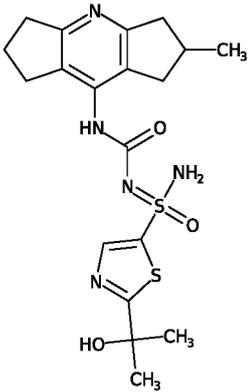
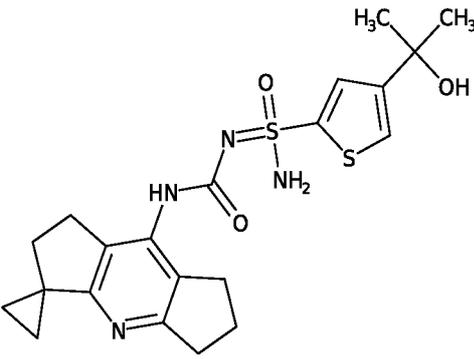
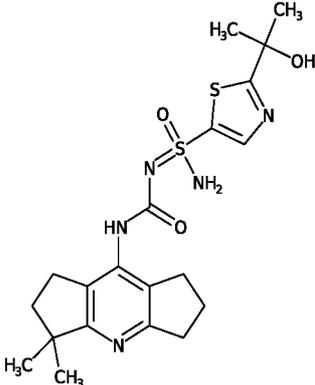
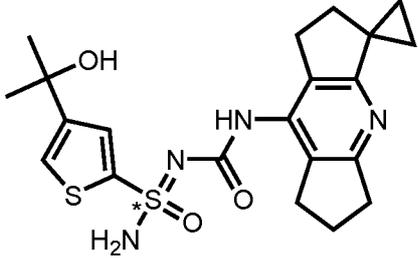
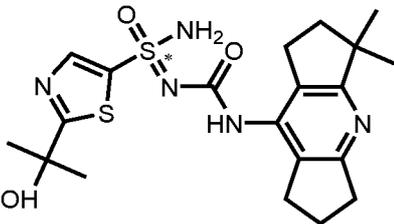
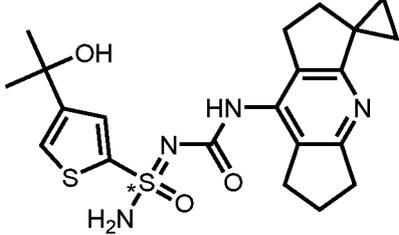
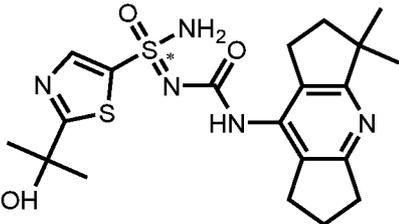
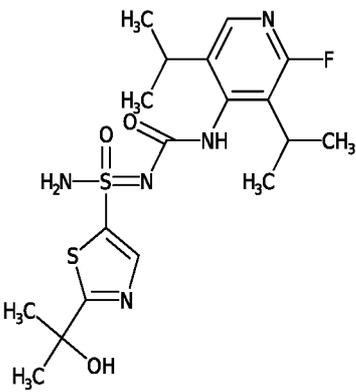
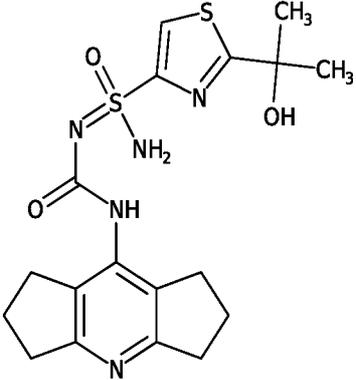
102b		143	
103		143a	
103aa		143b	
103ab		144	

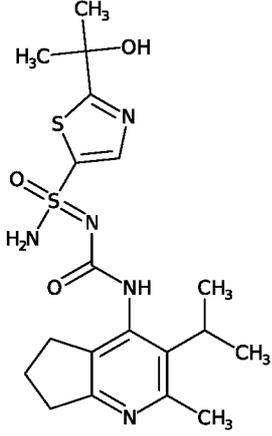
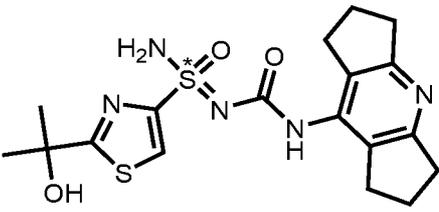
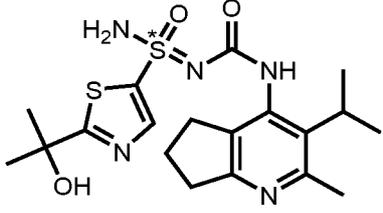
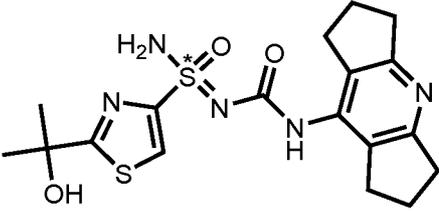
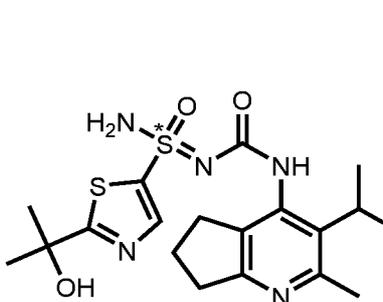
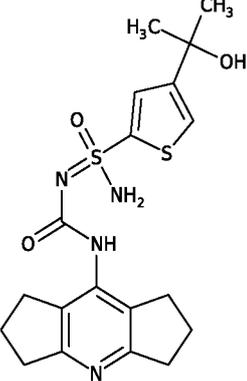
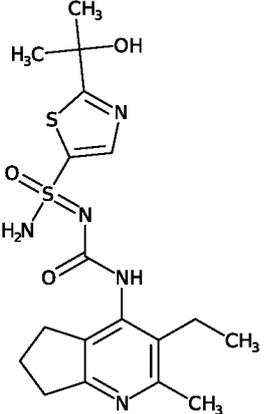
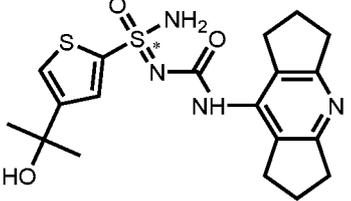
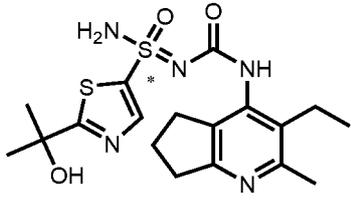
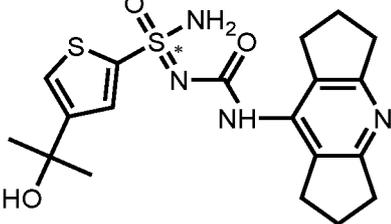
103ba		145	
103bb		145a	
104		145b	
104a		146	

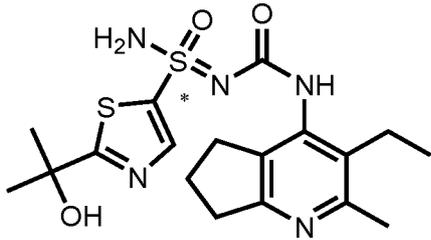
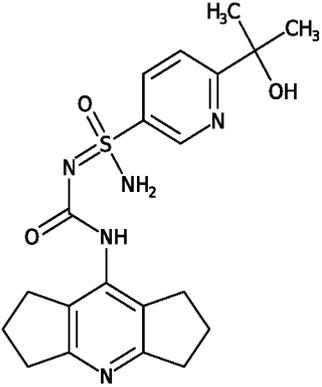
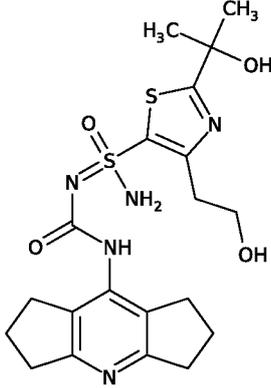
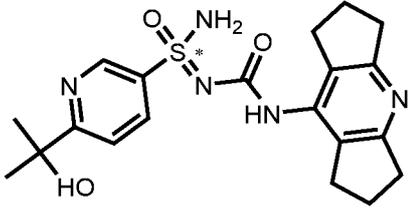
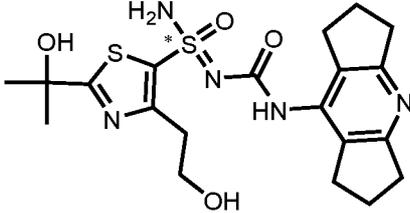
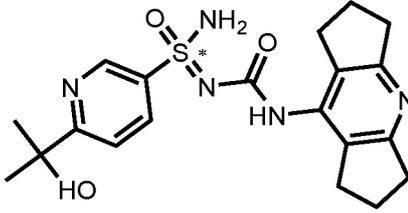
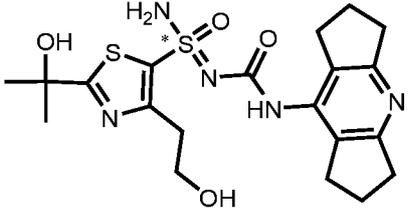
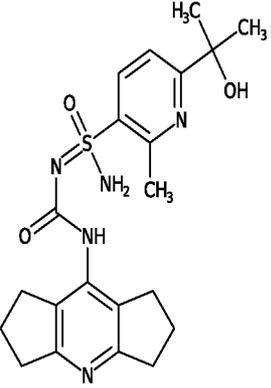
104b		147	
105		147a	
105a		147b	
105b		148	

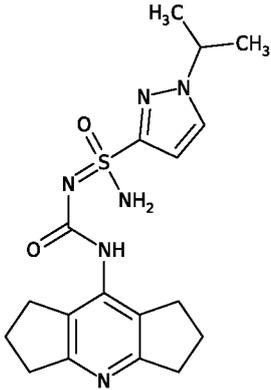
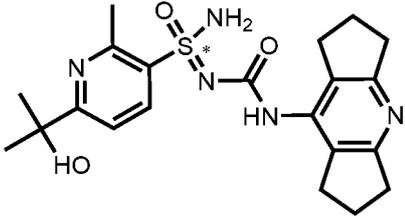
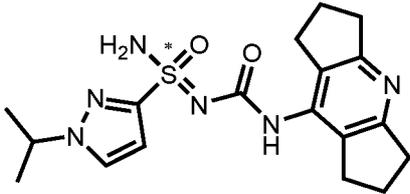
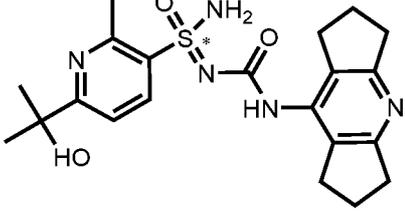
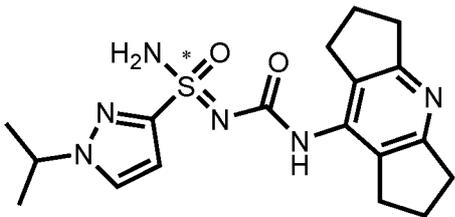
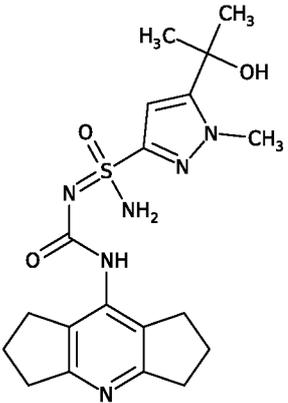
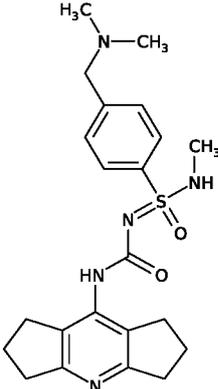
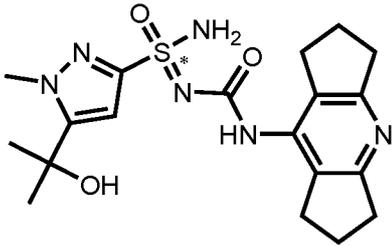
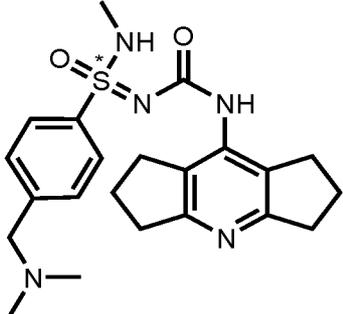
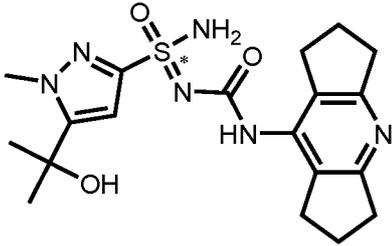
106		148a	
106a		148b	
106b		149	
107		149a	
107a		149b	

107b		150	
110		150a	
111		150b	
112		151	

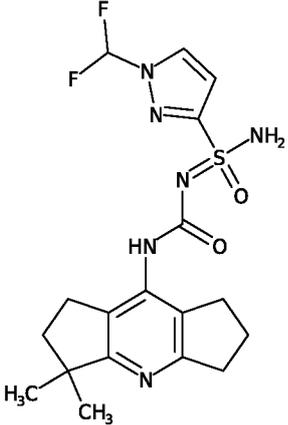
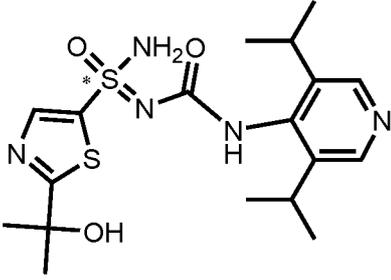
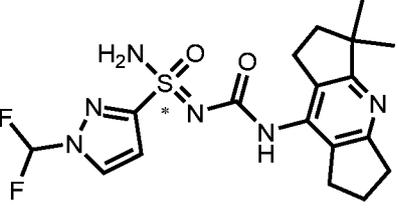
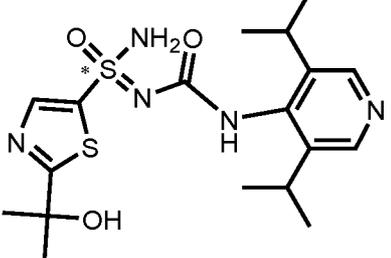
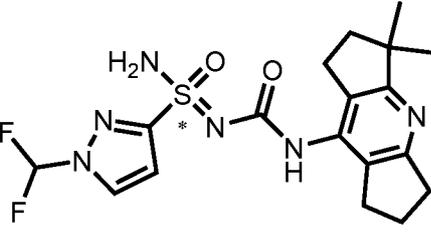
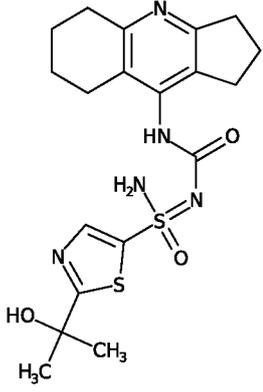
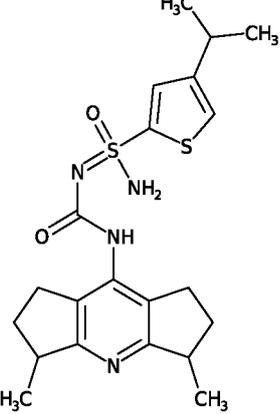
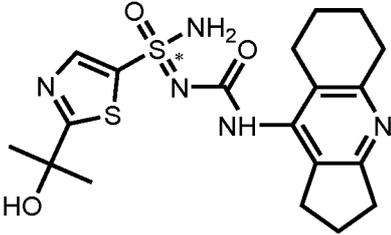
113		152	
114		153	
114a		153a	
114b		153b	
115		154	

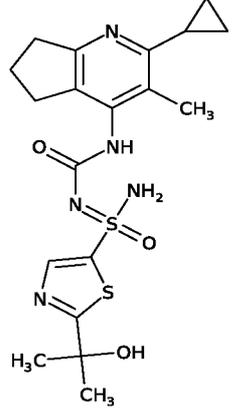
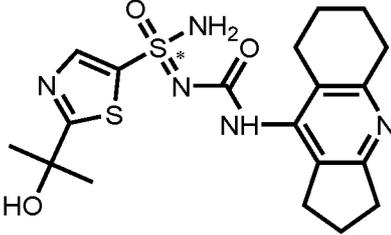
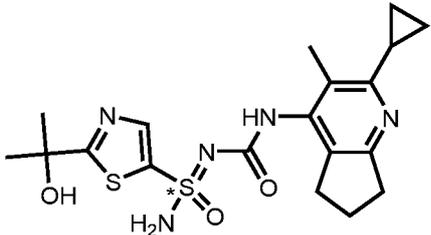
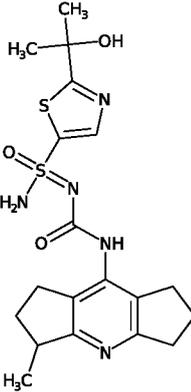
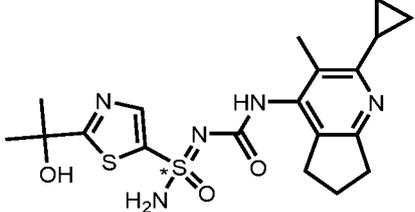
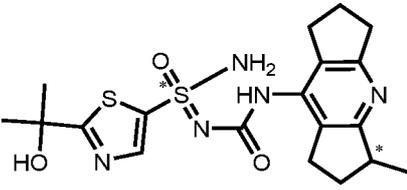
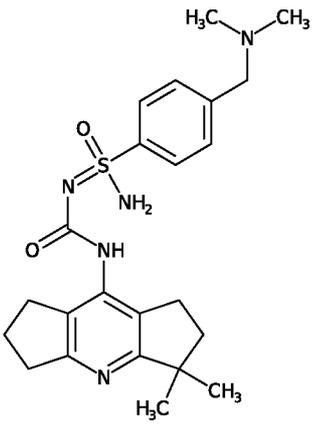
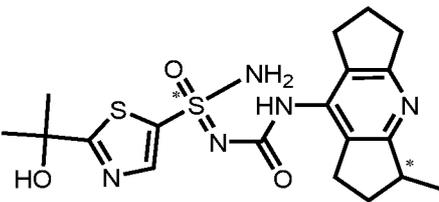
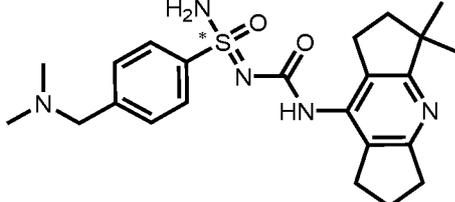
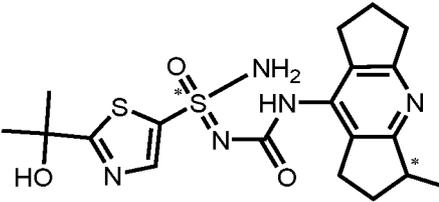
116		154a	
116a		154b	
116b		155	
117		155a	
117a		155b	

117b		156	
118		156a	
118a		156b	
118b		157	

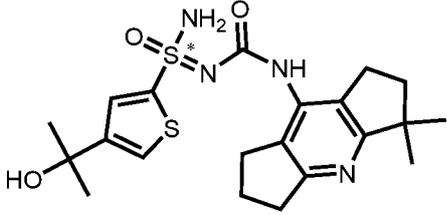
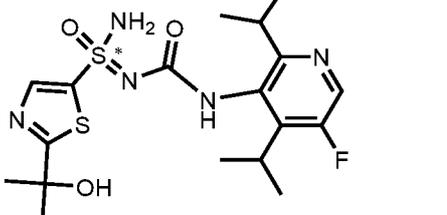
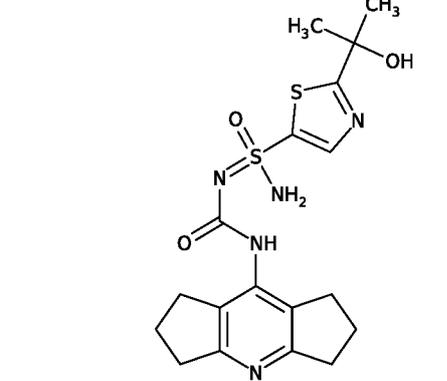
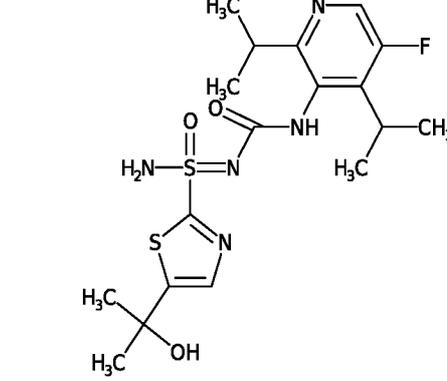
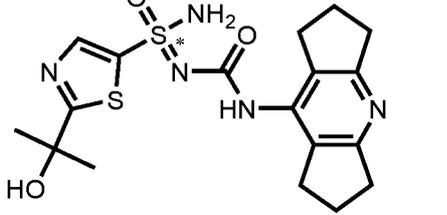
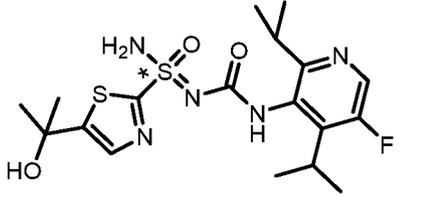
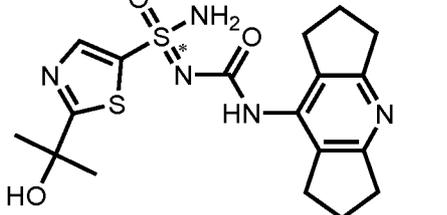
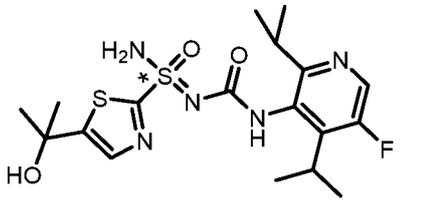
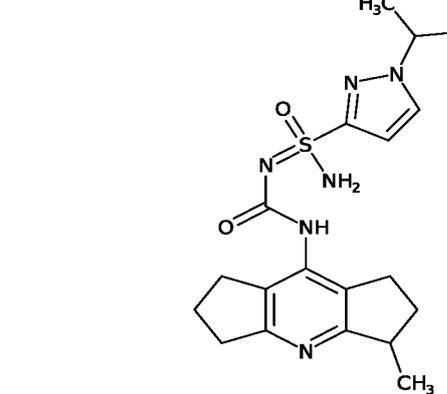
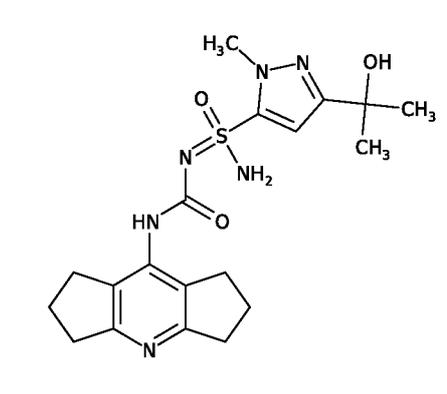
119		157a	
119a		157b	
119b		158	
120		158a	
120a		158b	

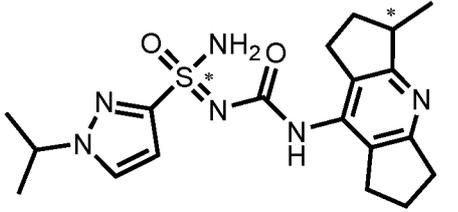
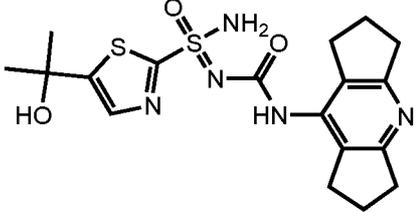
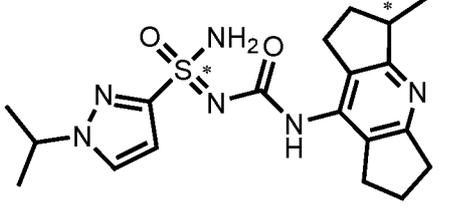
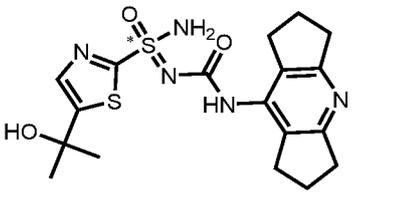
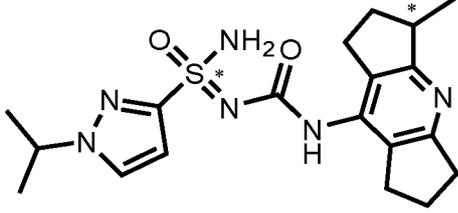
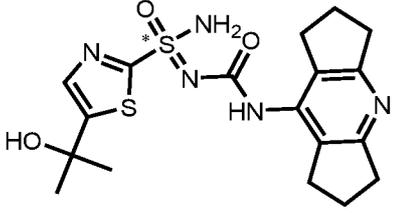
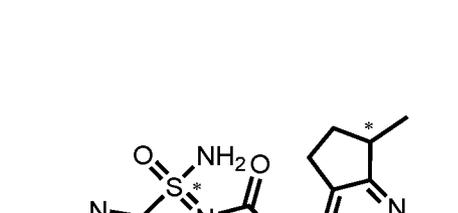
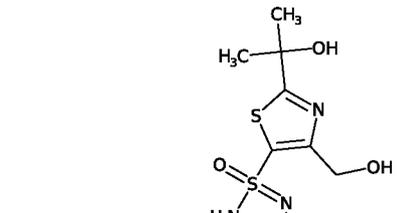
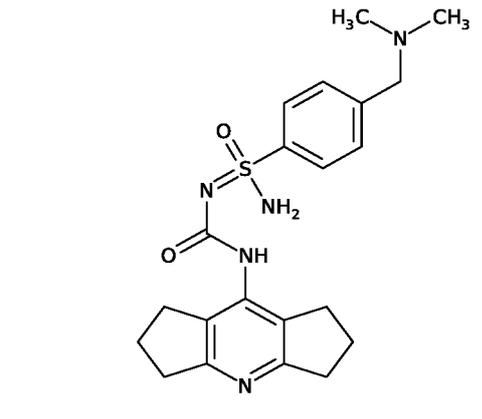
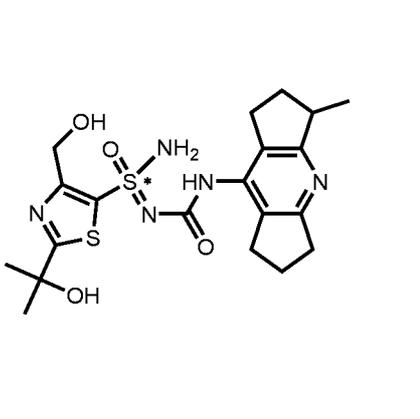
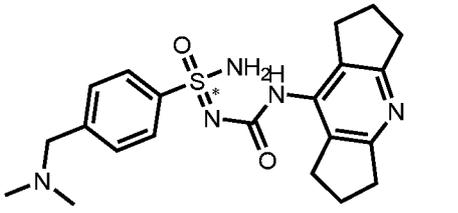
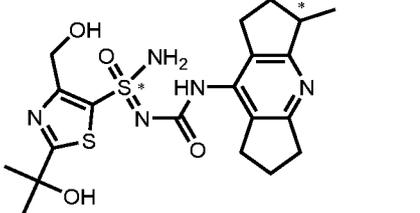
120b		159	
121		159a	
121a		159b	
121b		160	

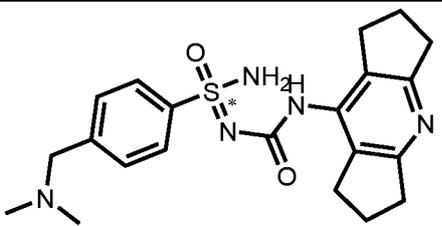
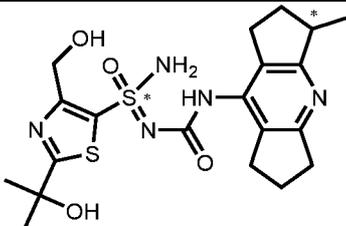
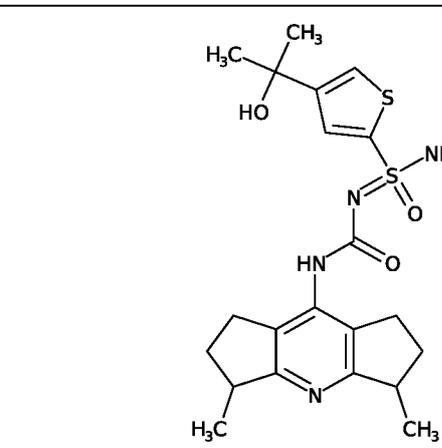
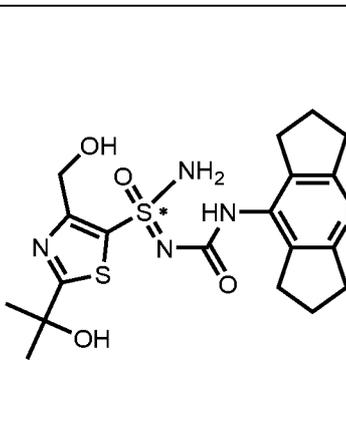
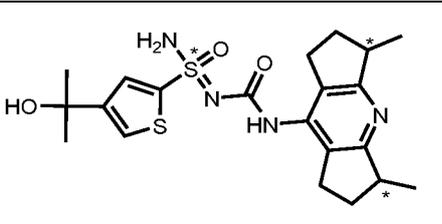
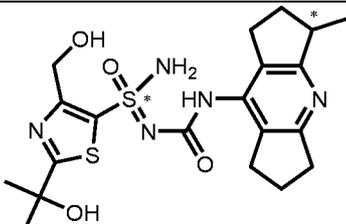
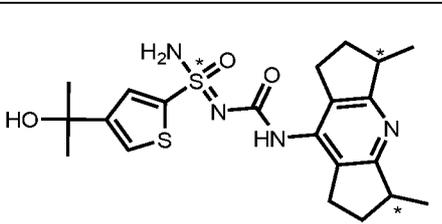
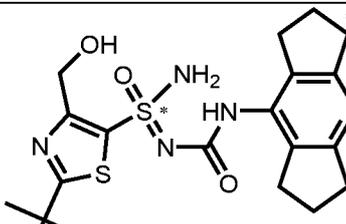
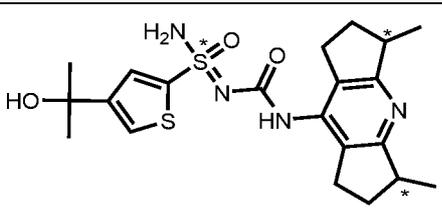
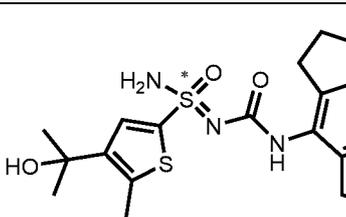
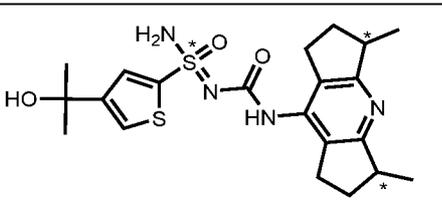
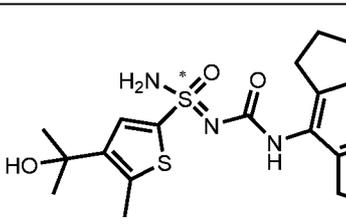
122		160a	
122a		160b	
122b		161	
123		161a	

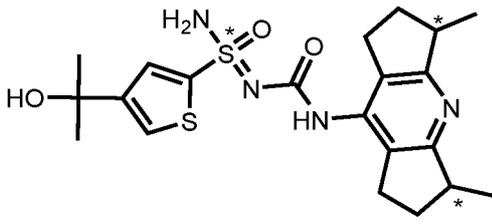
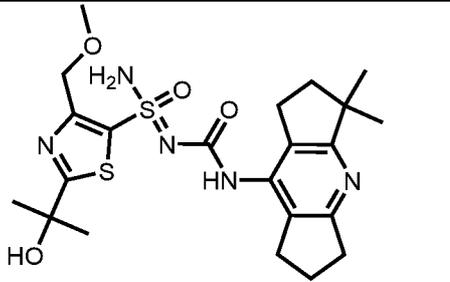
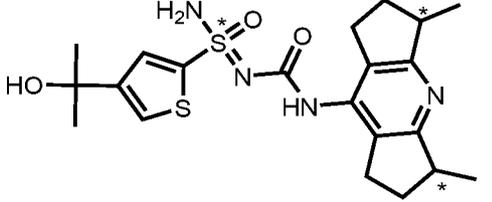
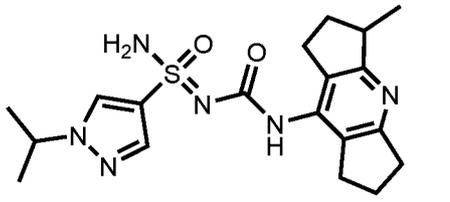
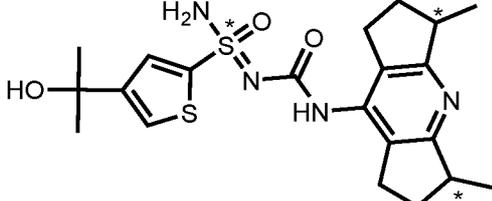
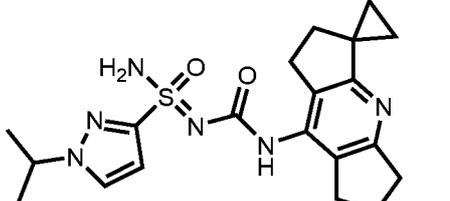
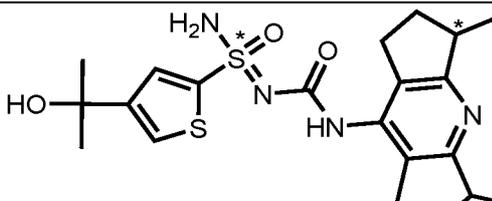
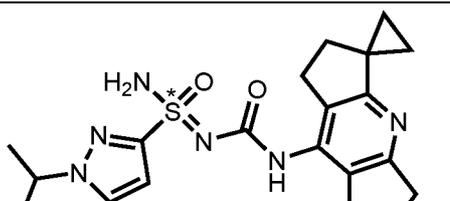
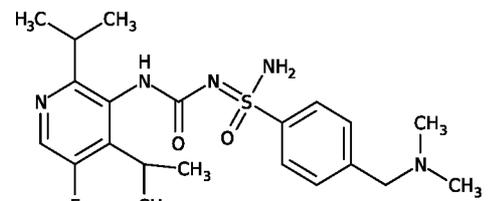
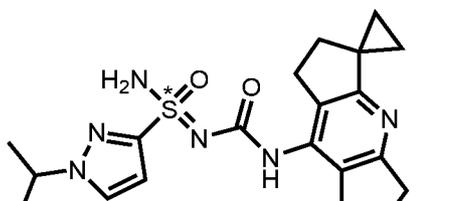
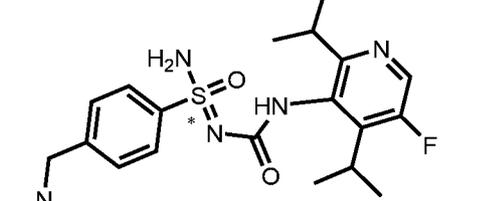
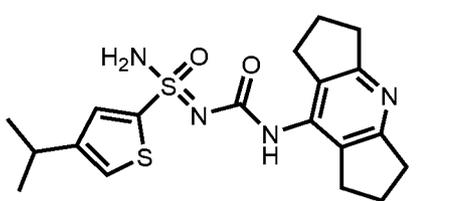
124		161b	
124a		162	
124b		162aa	
125		162ab	
125a		162ba	

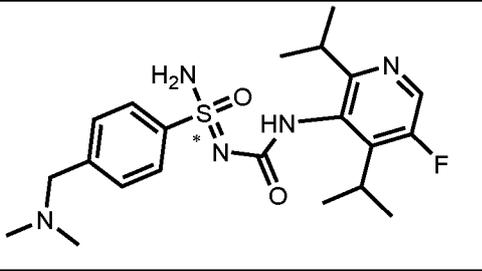
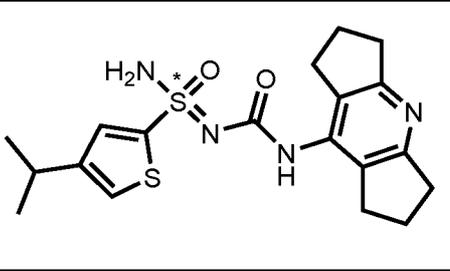
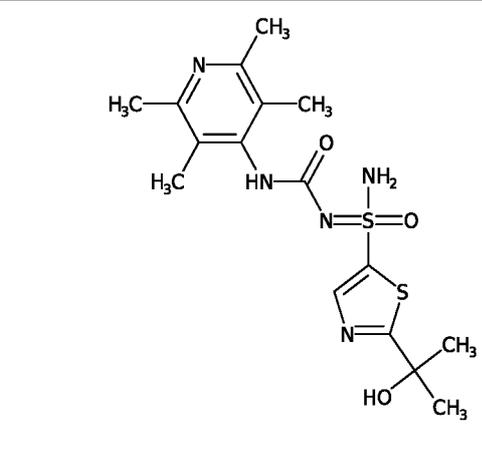
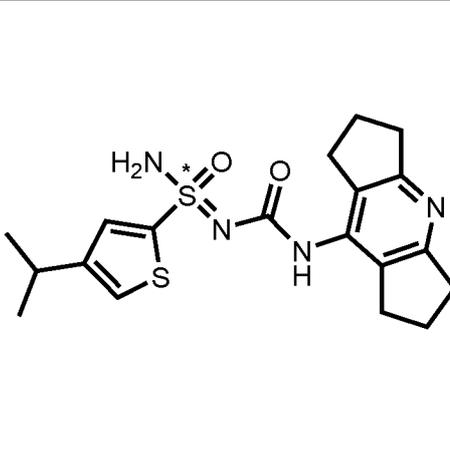
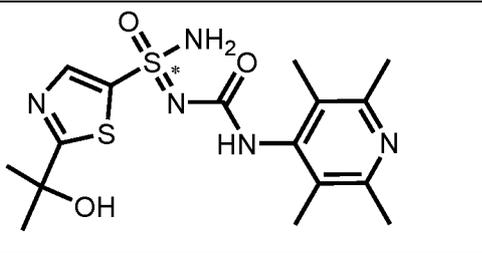
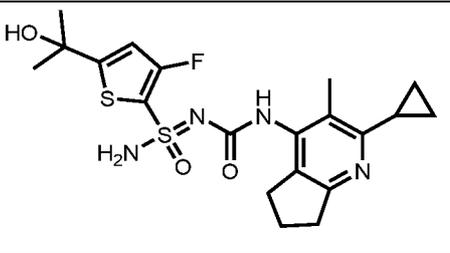
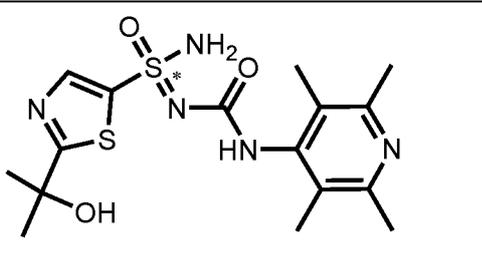
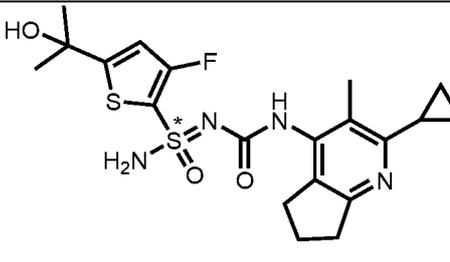
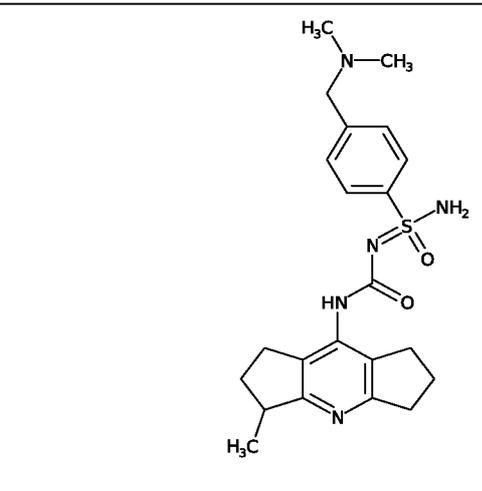
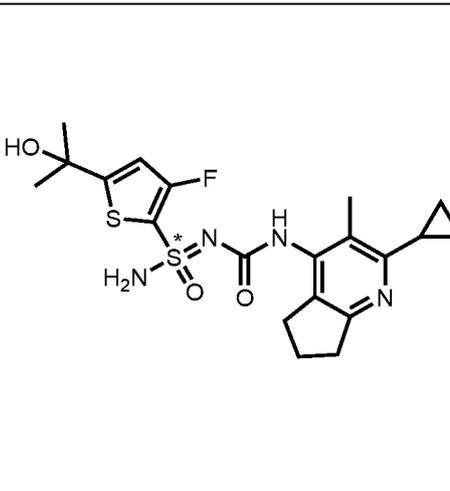
125b		162bb	<p>(R, R)</p>
126		163	
126a		163a	
126b		163b	
127		164	
127a		164a	

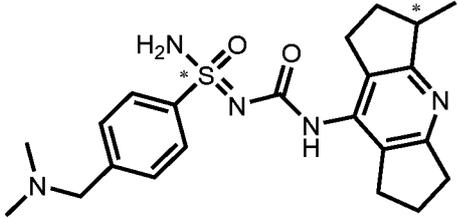
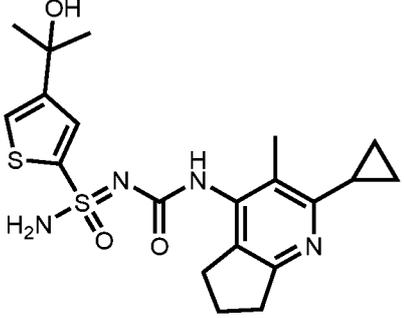
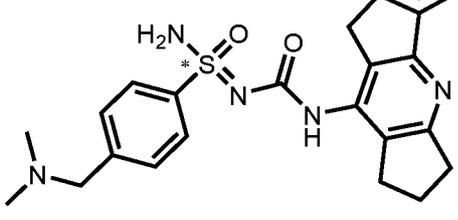
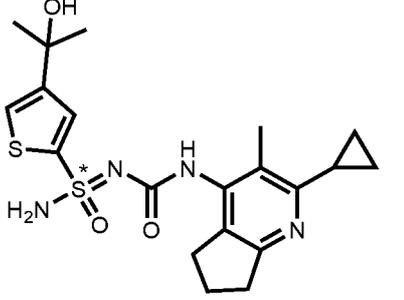
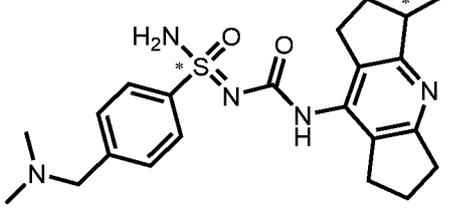
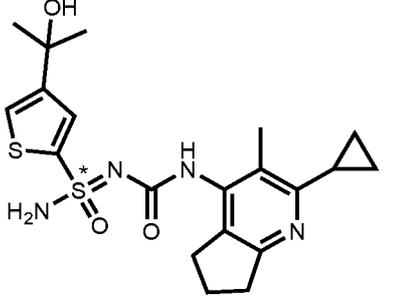
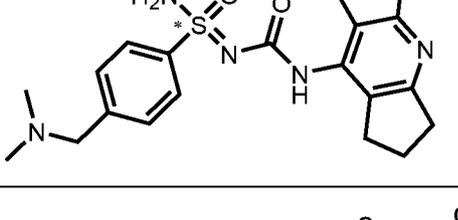
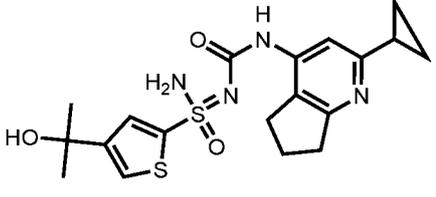
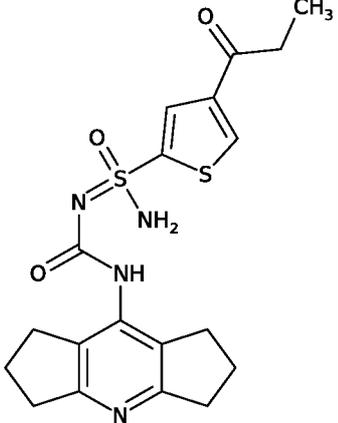
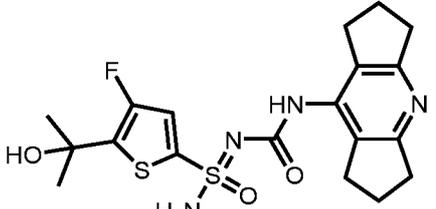
127b		164b	
128		165	
128a		165a	
128b		165b	
129		166	

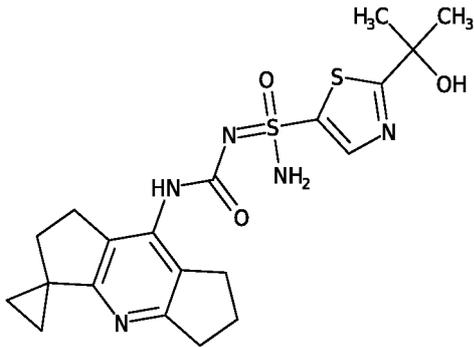
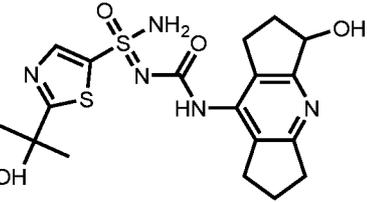
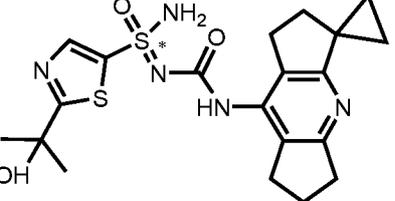
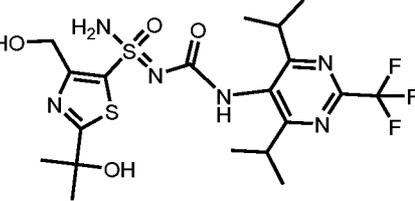
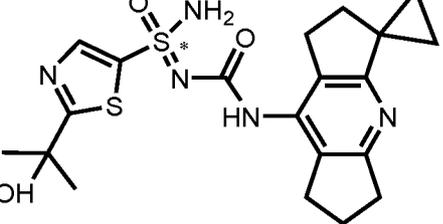
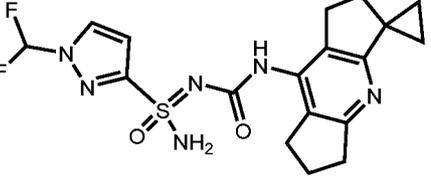
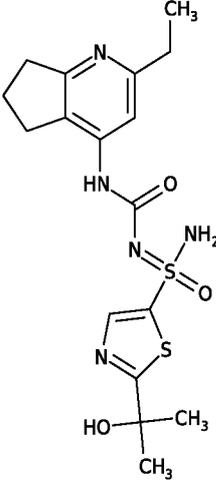
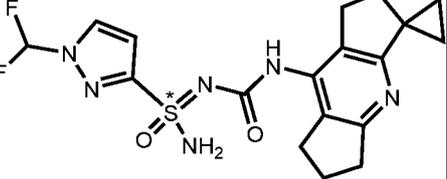
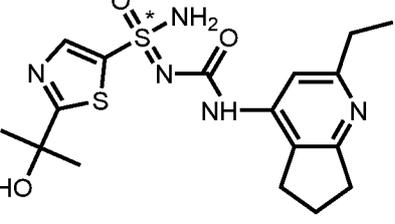
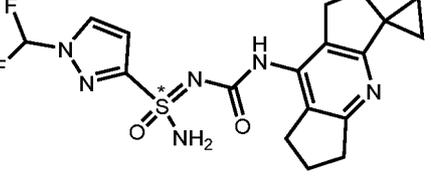
129aa		167	
129ab		167a	
129ba		167b	
129bb		168	
130		168a	
130a		168aa	

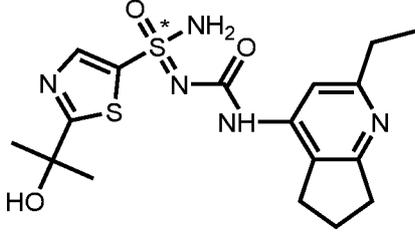
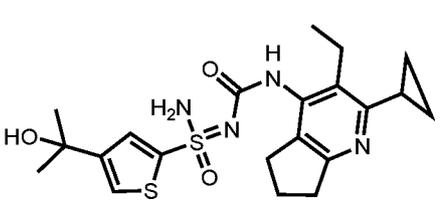
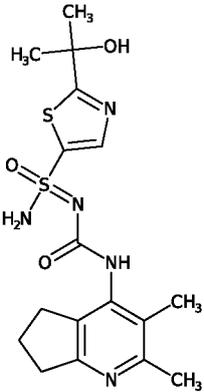
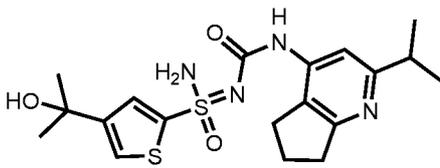
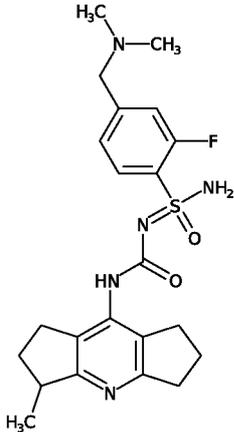
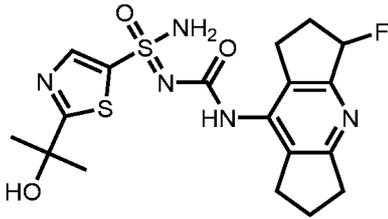
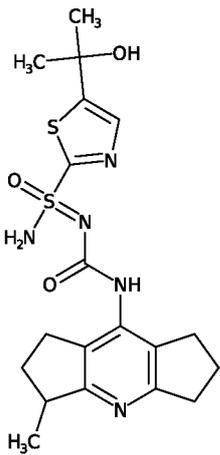
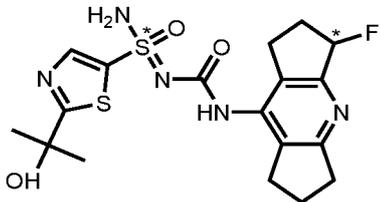
130b		168ab	
131		168b	
131a		168ba	
131aab		168bb	
131b		169a	
131c		169b	

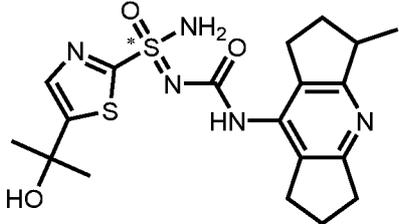
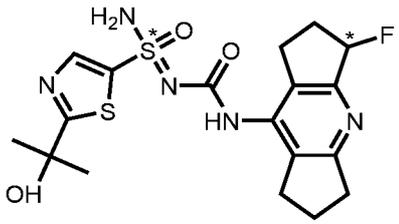
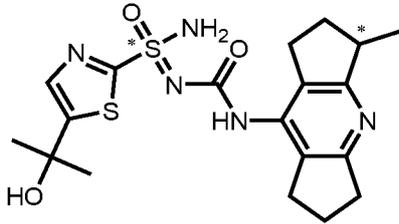
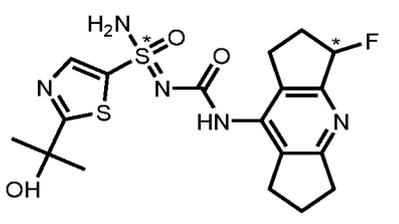
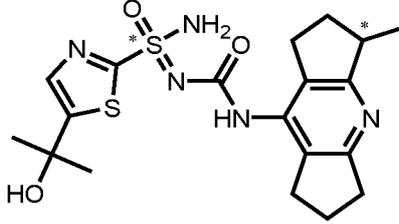
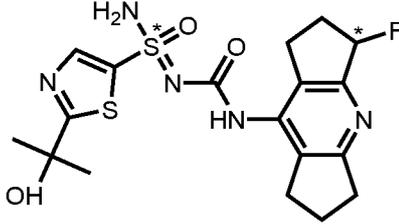
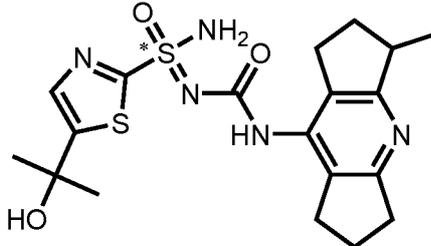
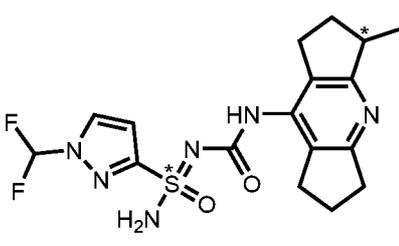
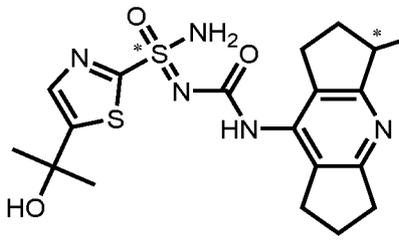
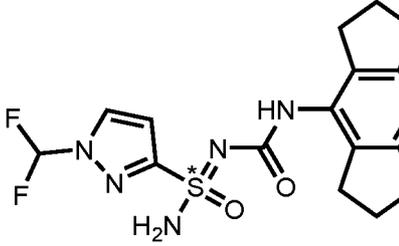
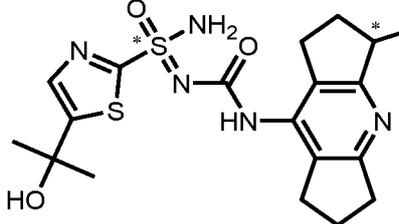
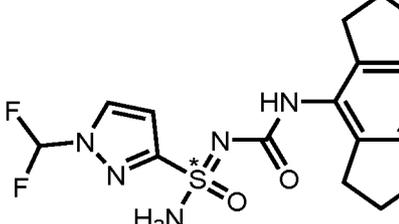
131d		170	
131e		171	
131f		172	
131g		172a	
132		172b	
132a		173	

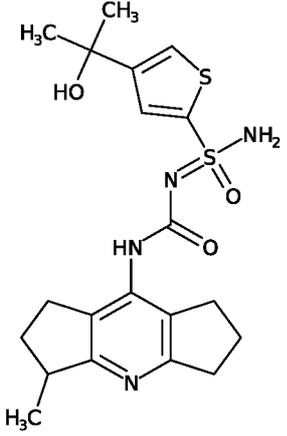
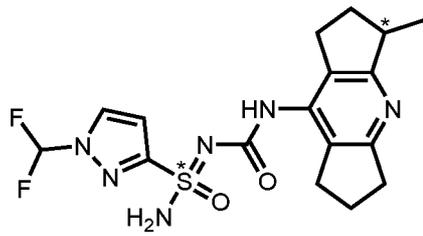
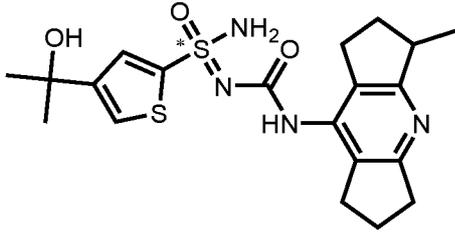
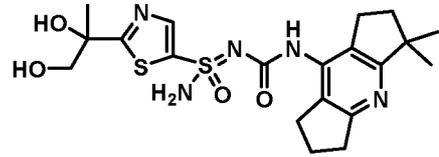
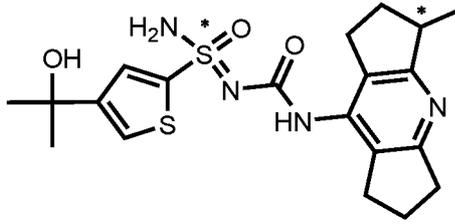
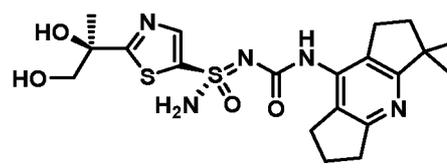
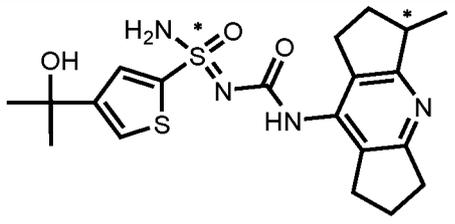
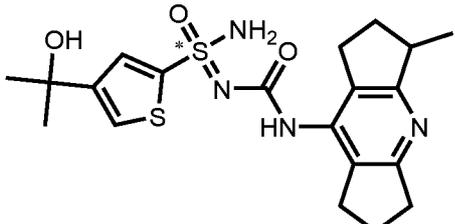
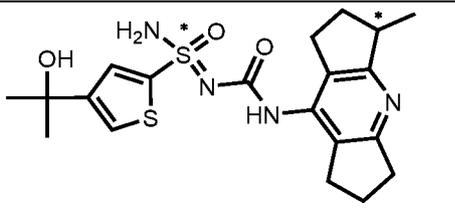
132b		173a	
133		173b	
133a		174	
133b		174a	
134		174b	

134aa		175	
134ab		175a	
134ba		175b	
134bb		176	
135		177	

136		178	
136a		179	
136b		180	
137		180a	
137a		180b	

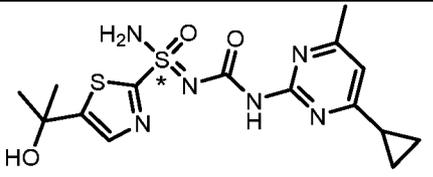
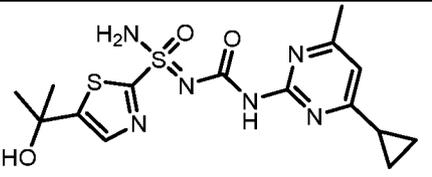
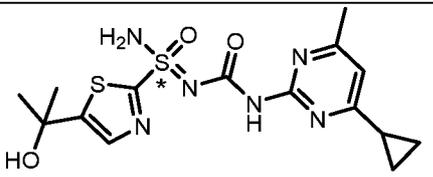
137b		181	
138		182	
139		183	
140		183a	

140a		183b	
140aa		183c	
140ab		183d	
140b		184a	
140ba		184b	
140bb		184c	

141		184d	
141a		201	
141aa		201a	
141ab			
141b			
141ba			

и их фармацевтически приемлемых солей.

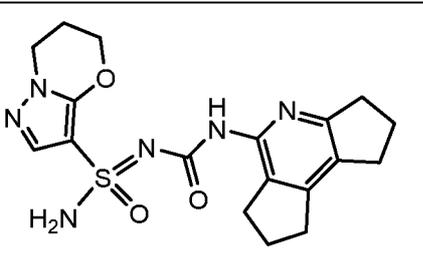
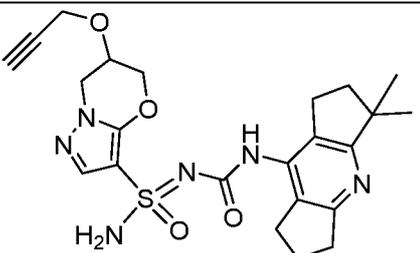
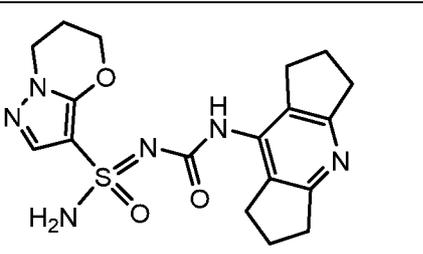
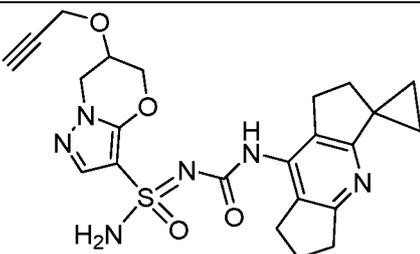
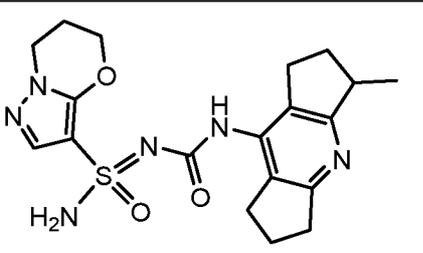
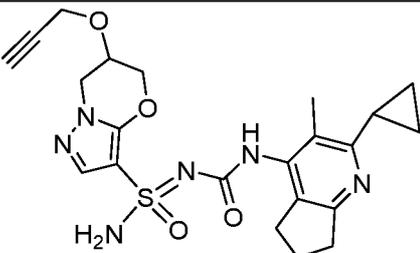
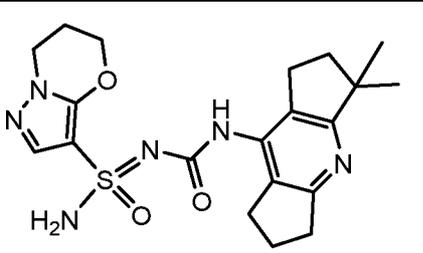
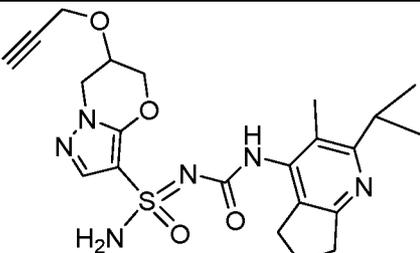
В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлено соединение, которое выбрано из следующего:

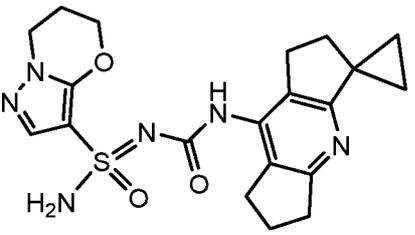
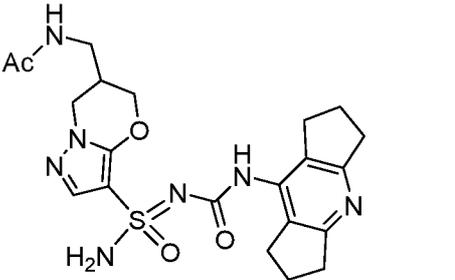
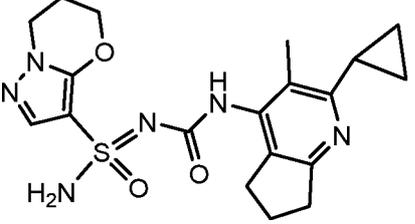
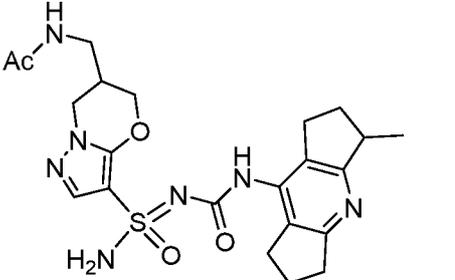
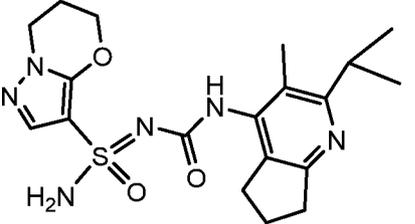
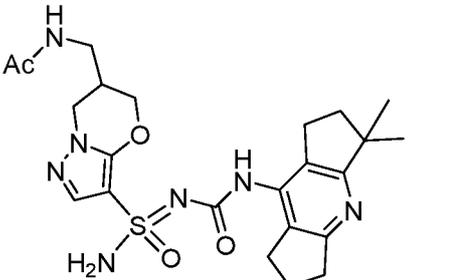
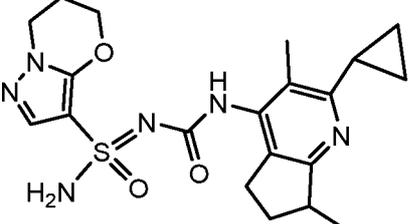
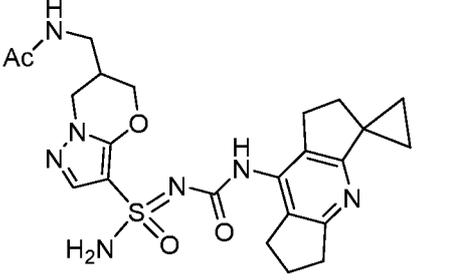
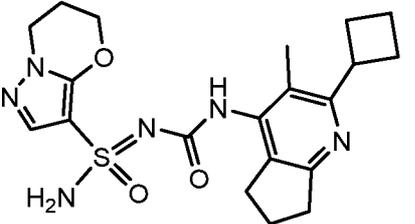
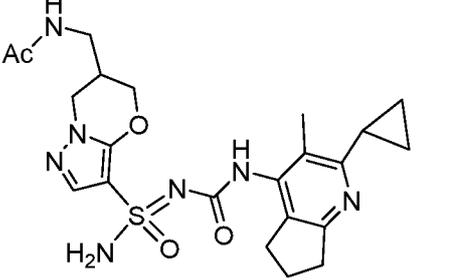
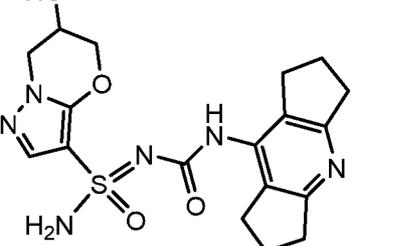
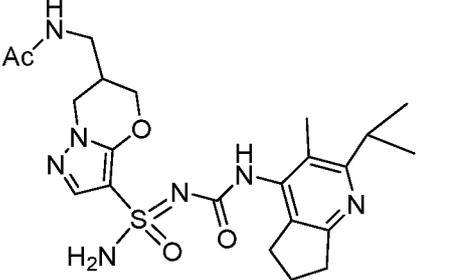
185b		185	
185a			

и их фармацевтически приемлемых солей.

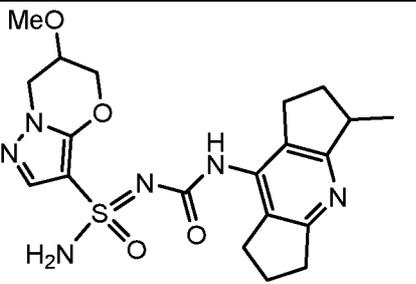
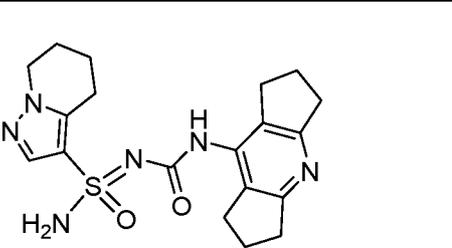
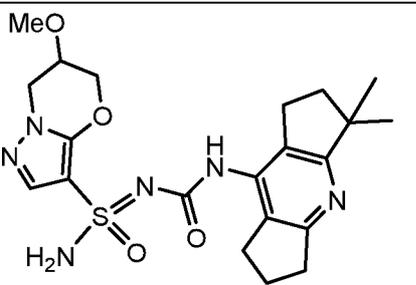
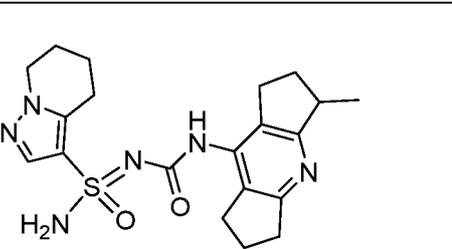
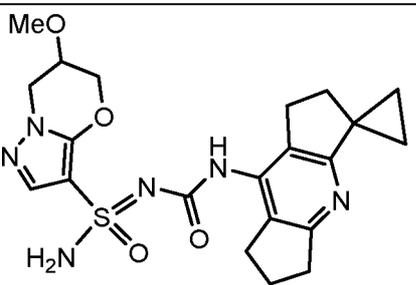
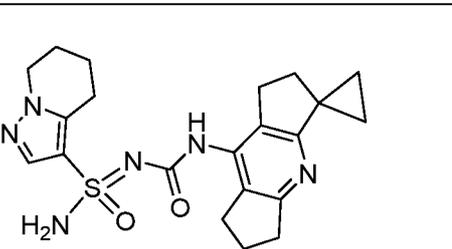
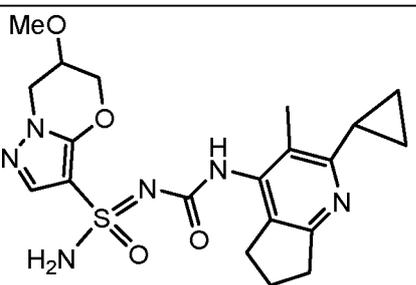
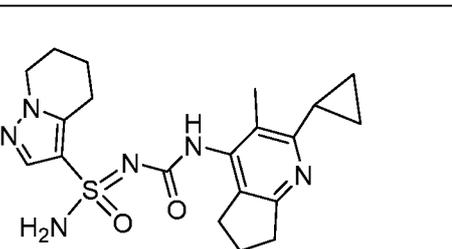
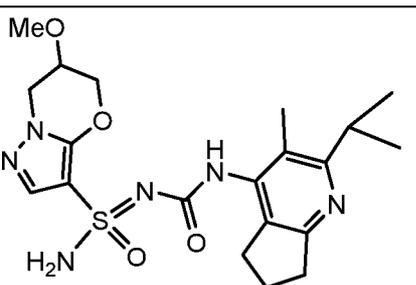
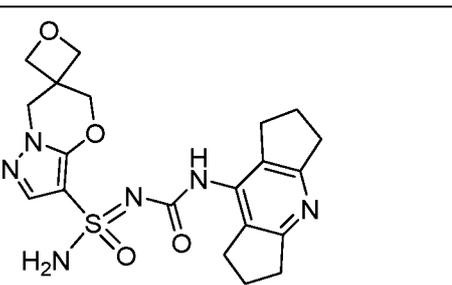
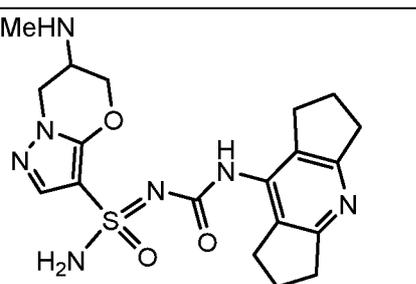
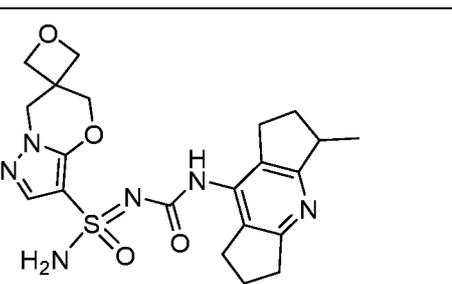
В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из соединений из таблицы 1B:

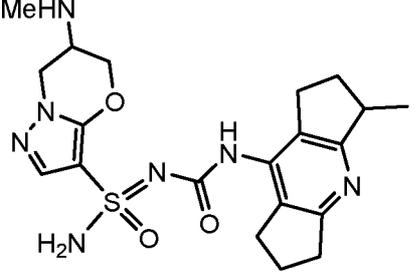
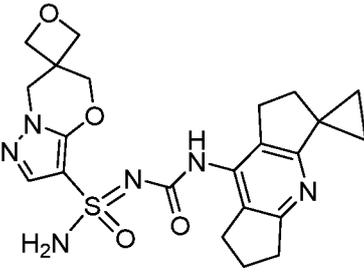
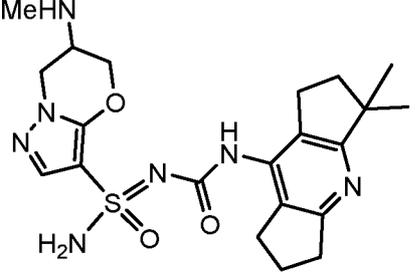
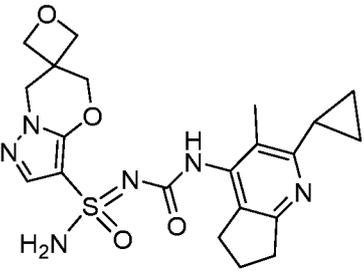
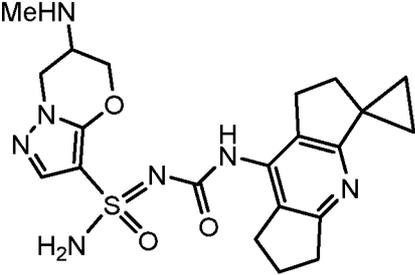
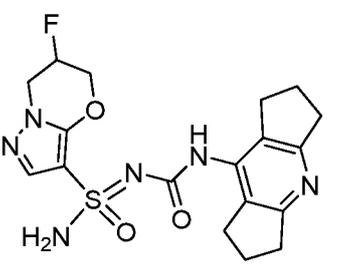
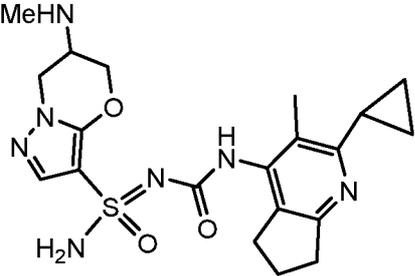
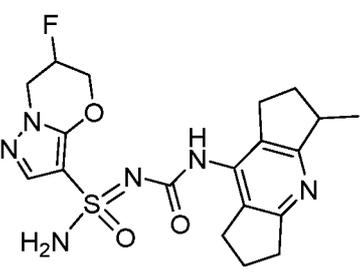
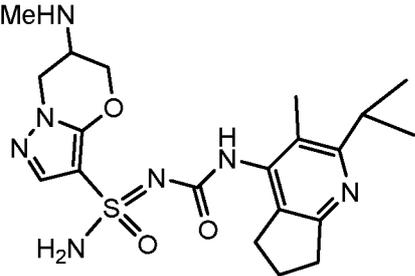
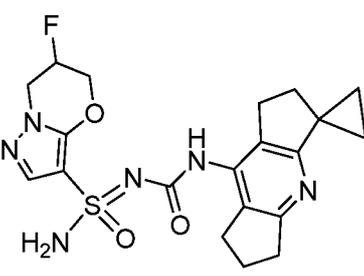
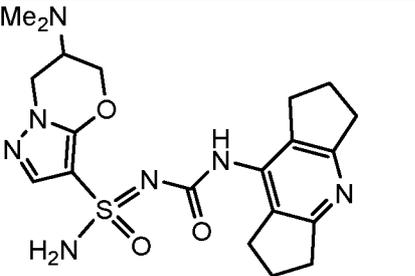
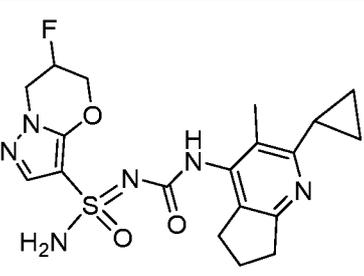
Таблица 1B.

301		421	
302		422	
303		423	
304		424	

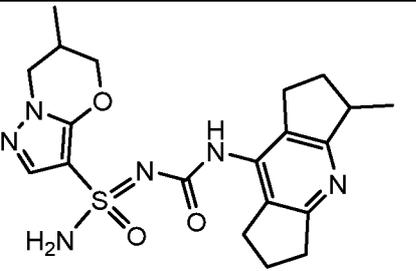
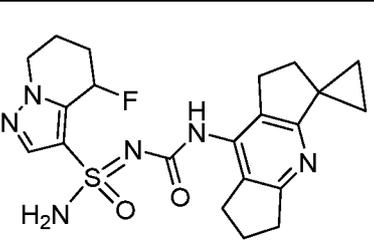
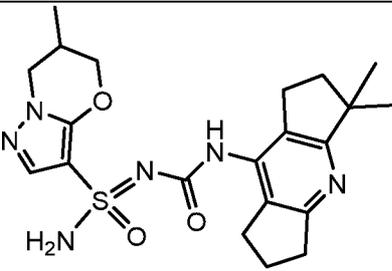
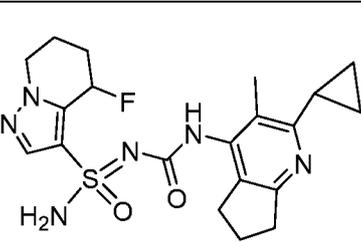
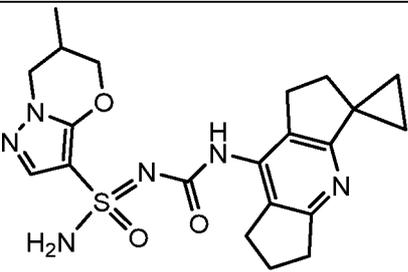
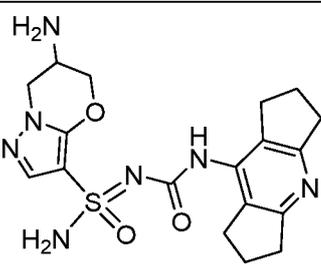
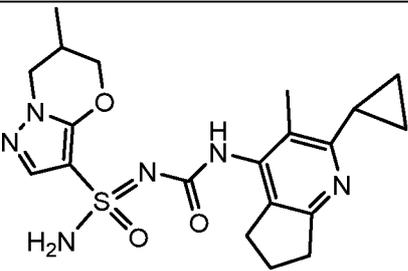
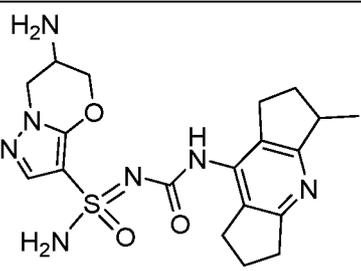
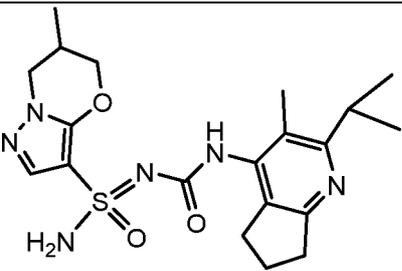
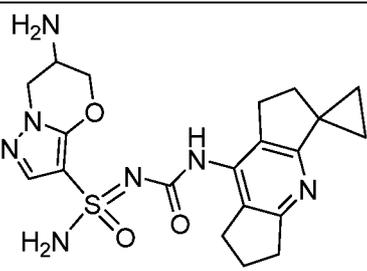
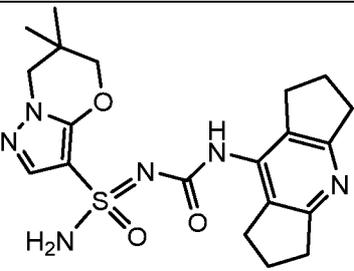
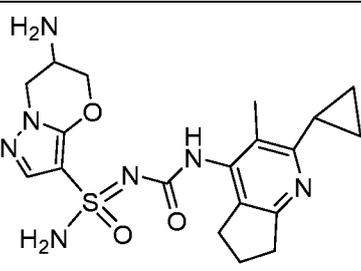
305		425	
306		426	
307		427	
308		428	
309		429	
311		430	

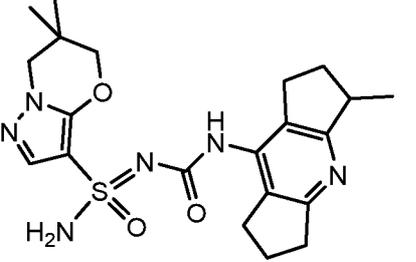
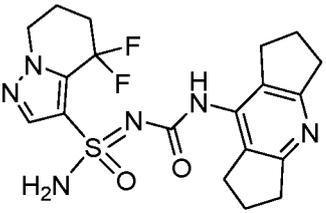
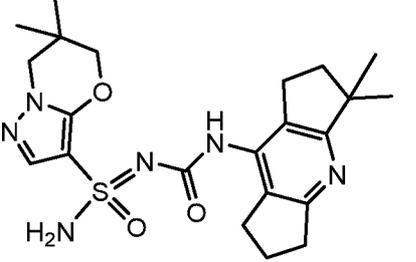
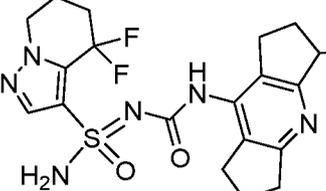
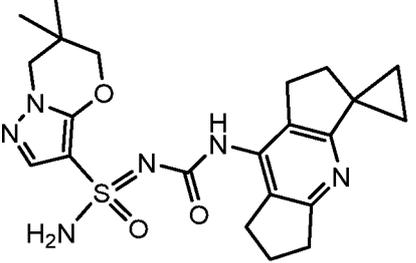
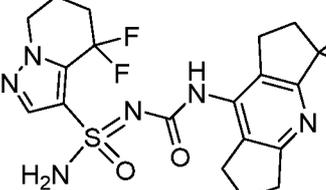
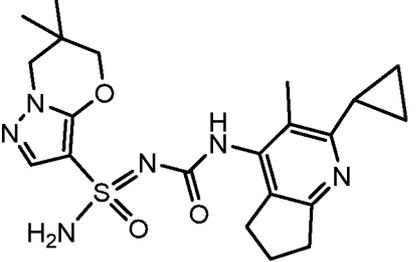
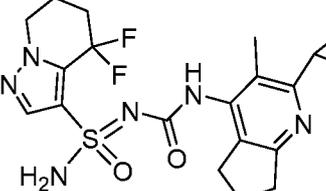
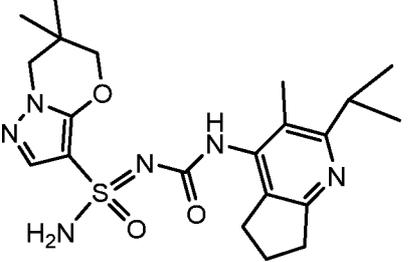
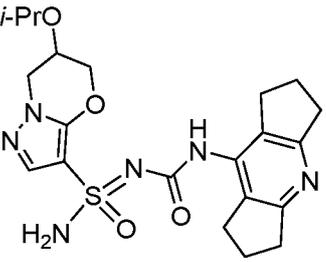
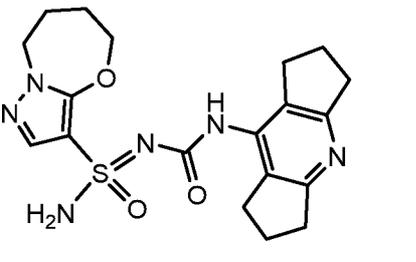
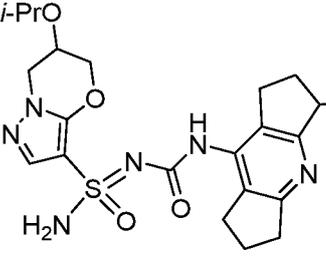
312		431	
313		432	
314		433	
315		434	
316		435	
317		436	

318		437	
319		438	
320		439	
321		440	
322		441	
323		442	

324		443	
325		444	
326		445	
327		446	
328		447	
329		448	

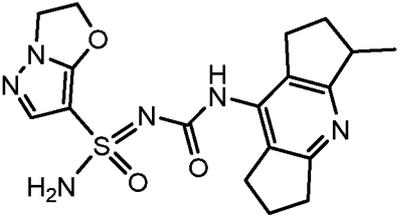
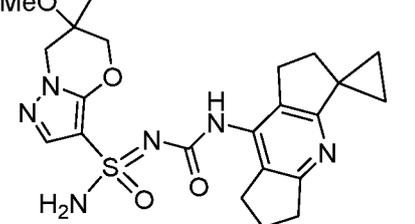
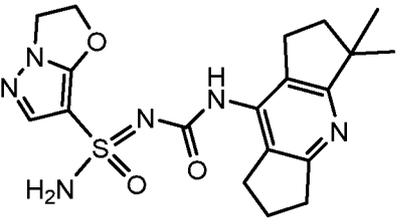
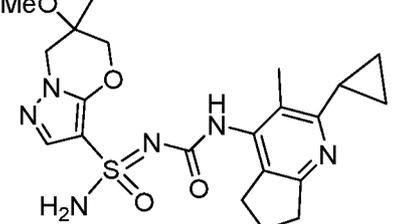
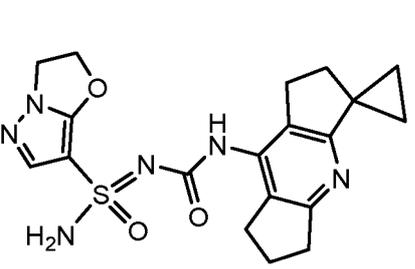
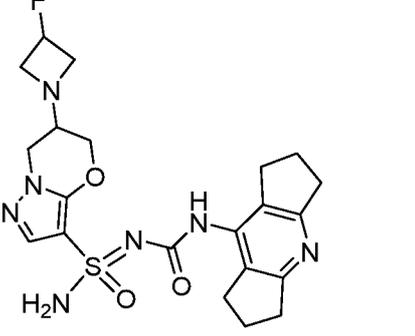
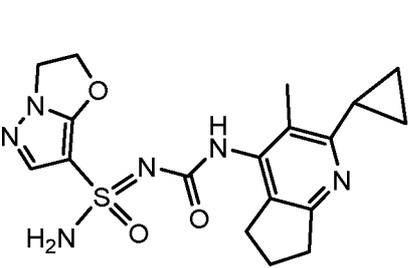
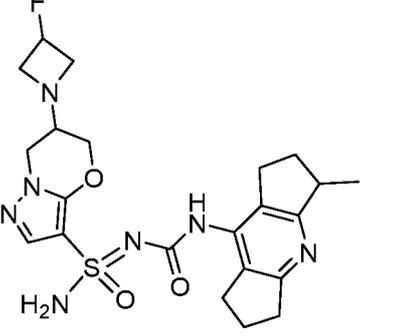
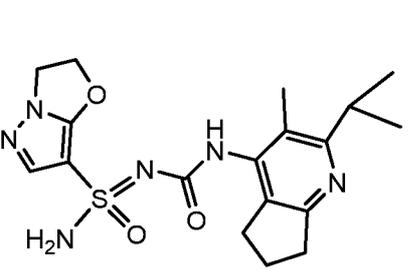
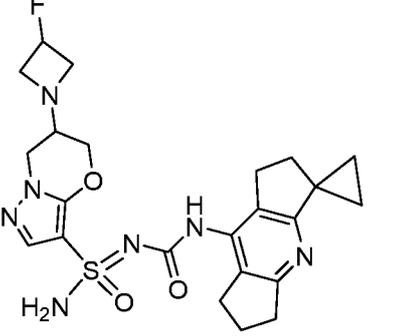
330		449	
331		450	
332		451	
333		452	
334		453	
335		454	

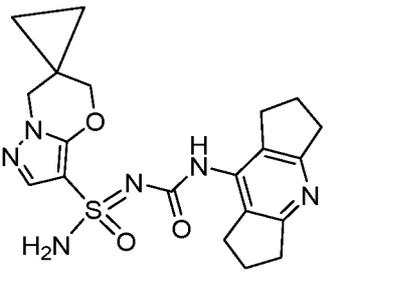
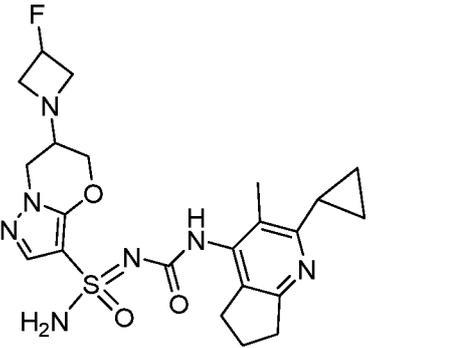
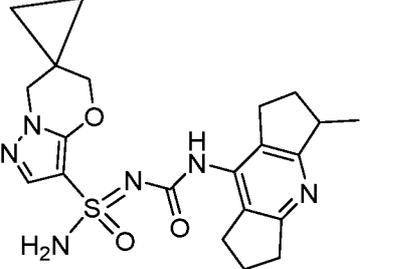
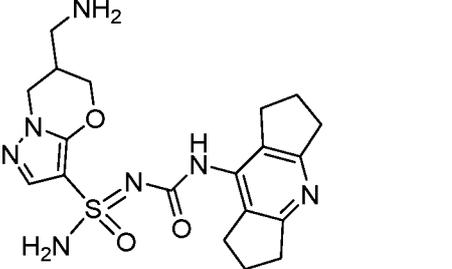
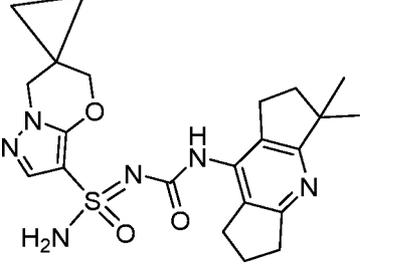
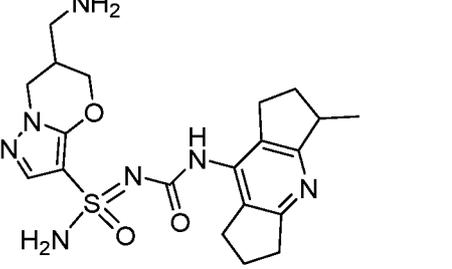
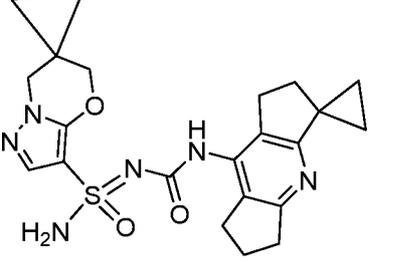
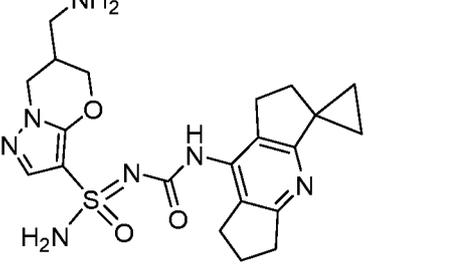
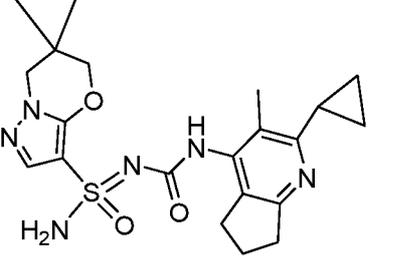
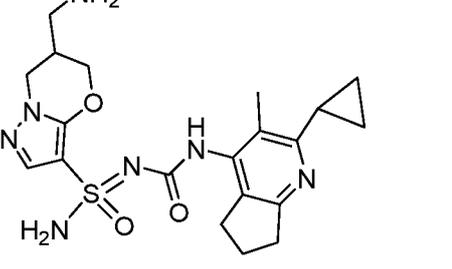
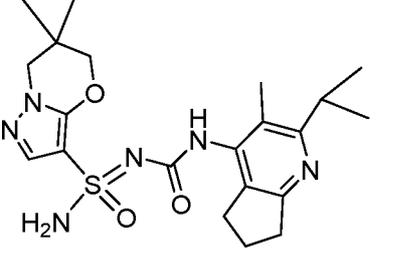
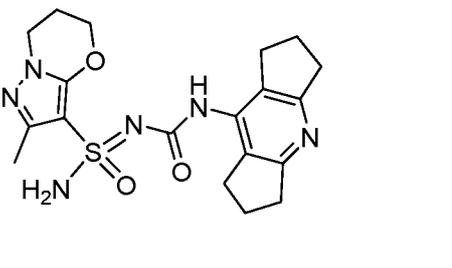
336		455	
337		456	
338		457	
339		458	
340		459	
341		460	

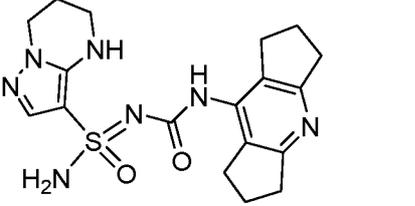
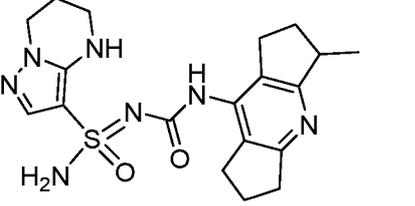
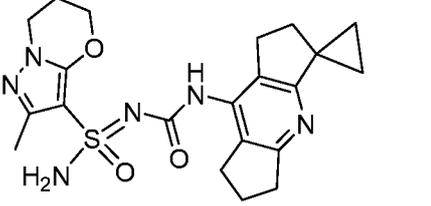
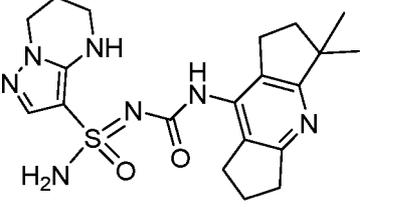
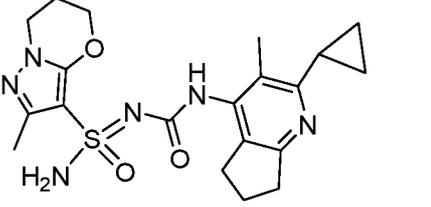
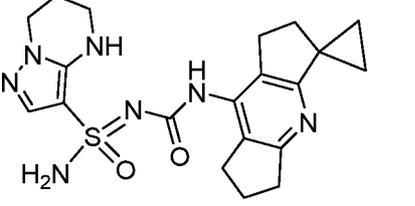
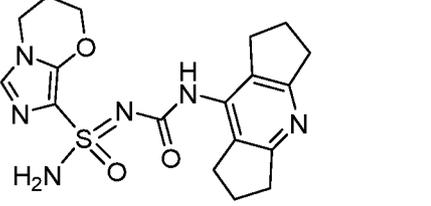
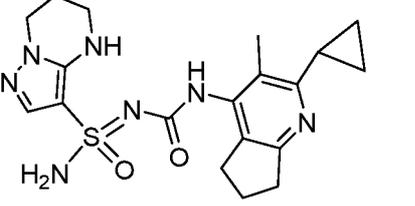
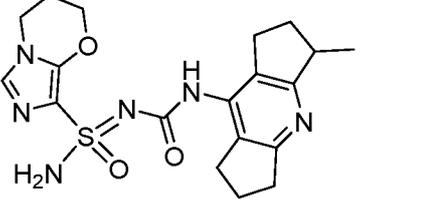
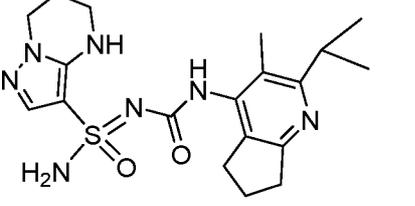
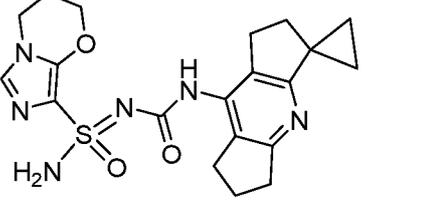
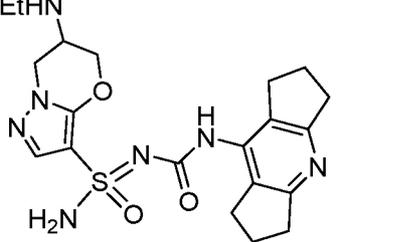
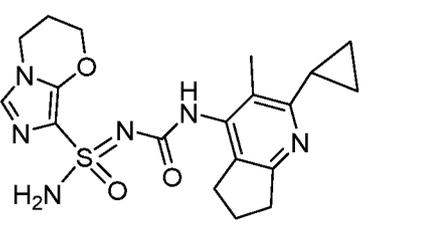
342		461	
343		462	
344		463	
345		464	
346		465	
347		466	

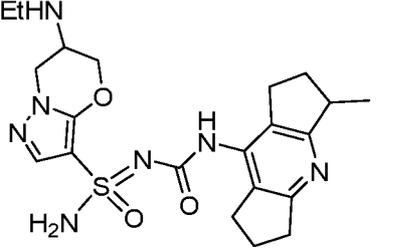
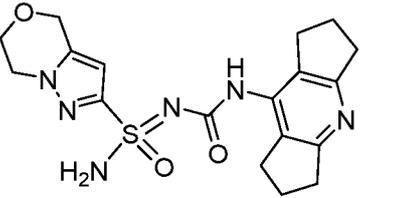
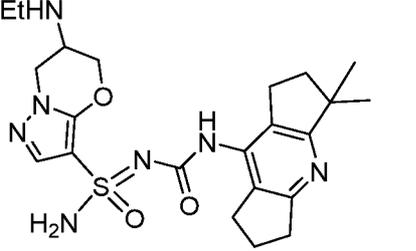
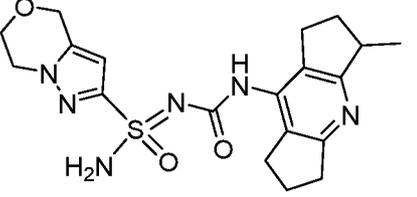
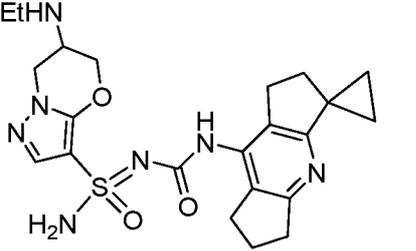
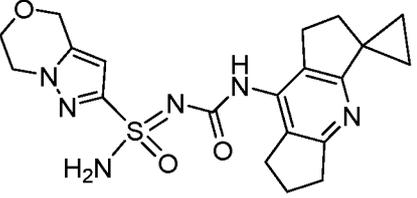
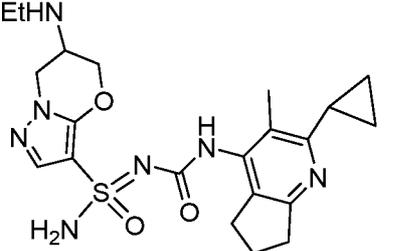
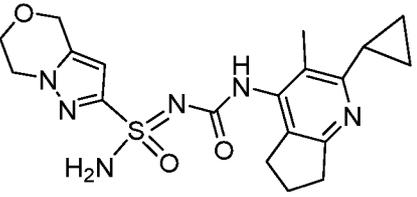
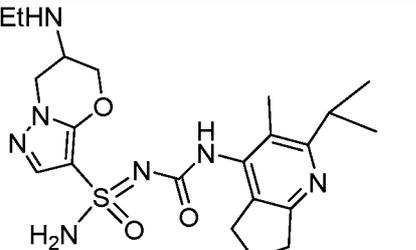
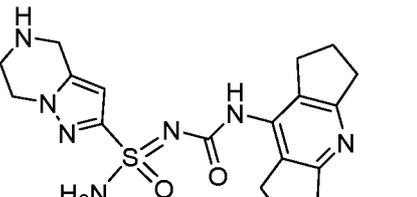
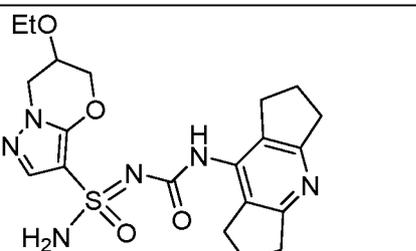
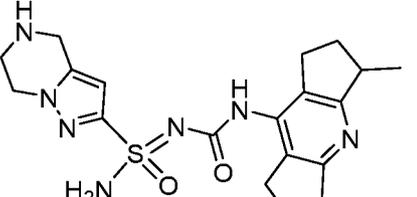
348		467	
349		468	
350		469	
351		470	
352		471	
353		472	

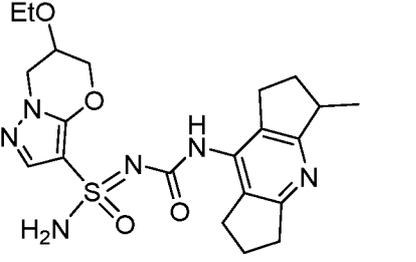
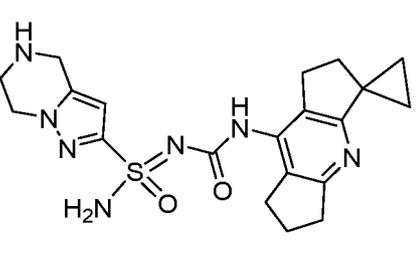
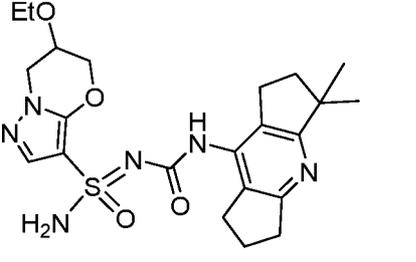
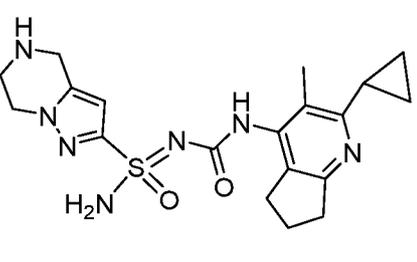
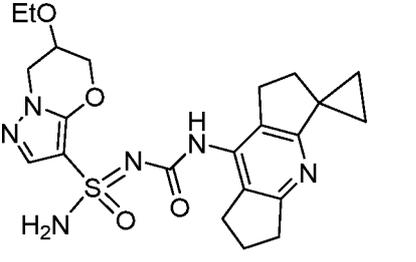
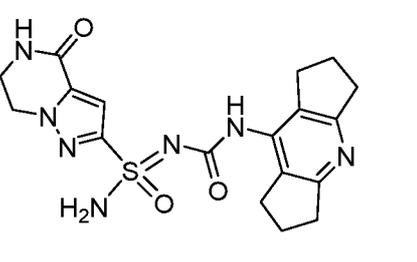
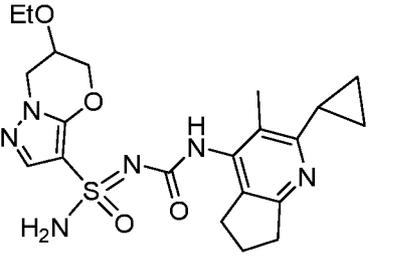
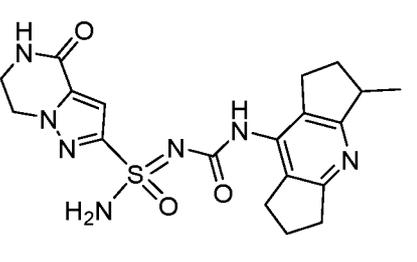
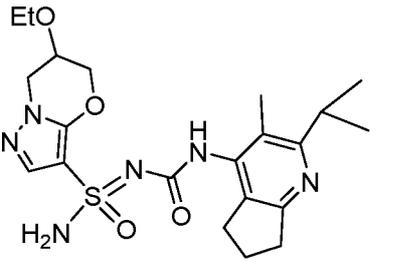
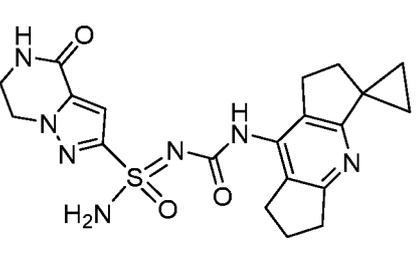
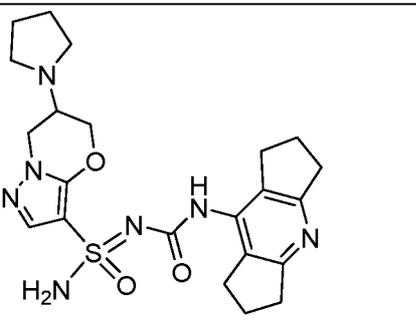
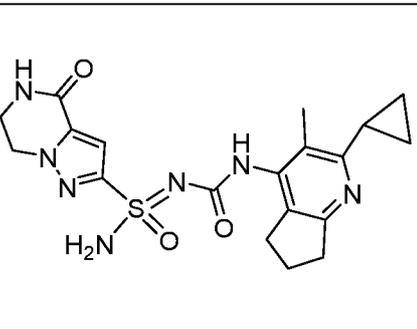
354		473	
355		474	
356		475	
357		476	
358		477	
359		478	

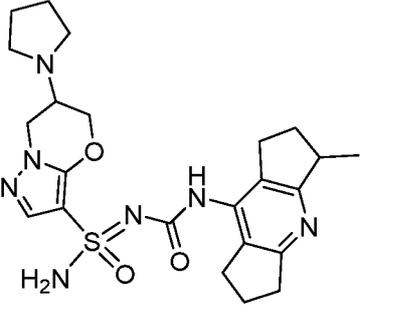
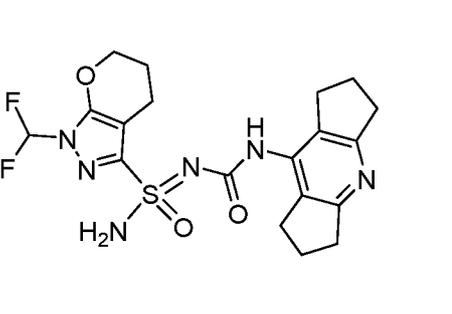
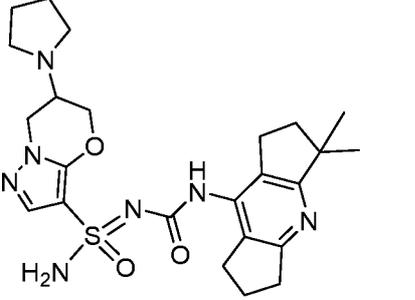
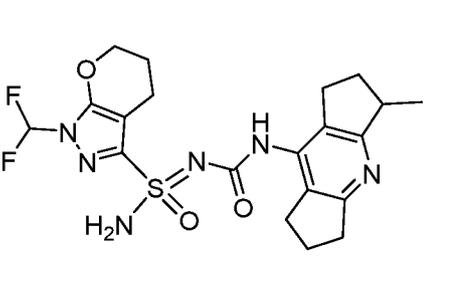
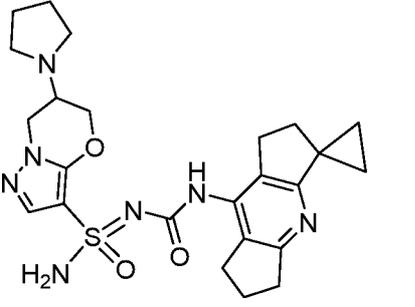
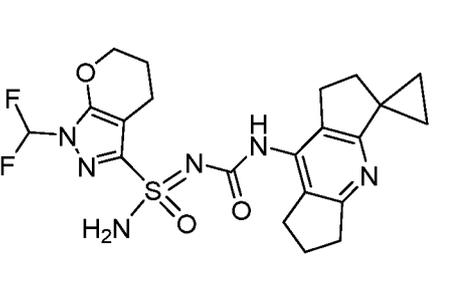
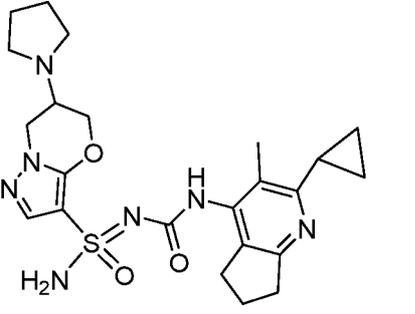
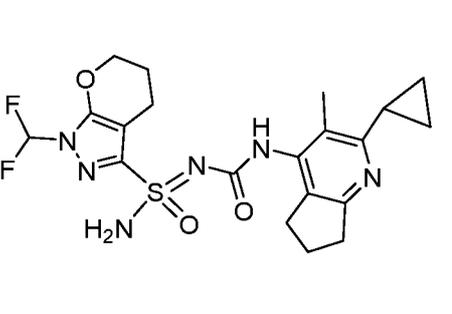
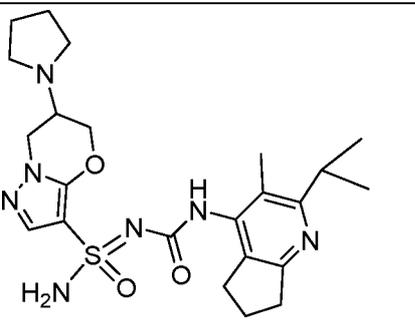
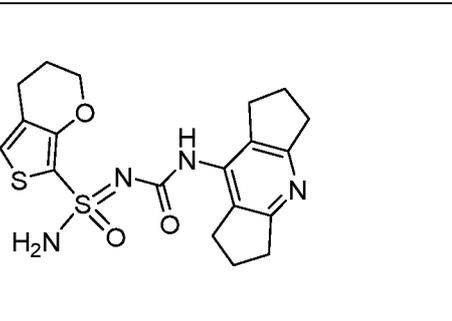
360		479	
361		480	
362		481	
363		482	
364		483	

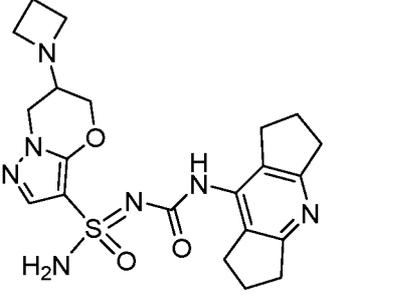
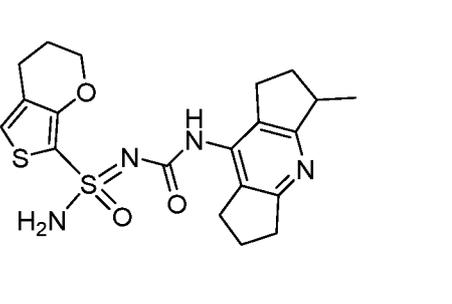
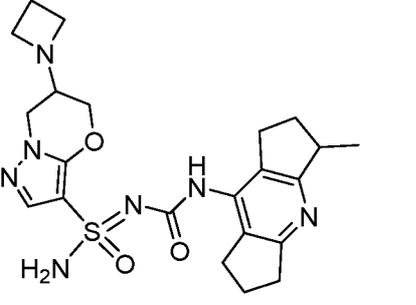
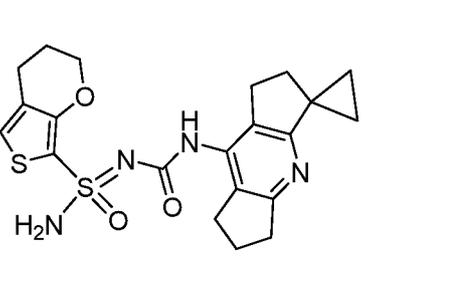
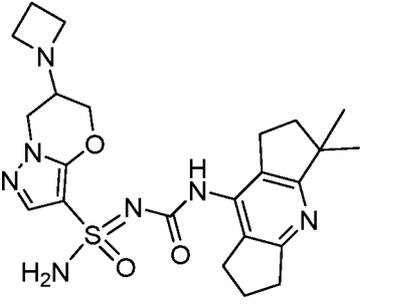
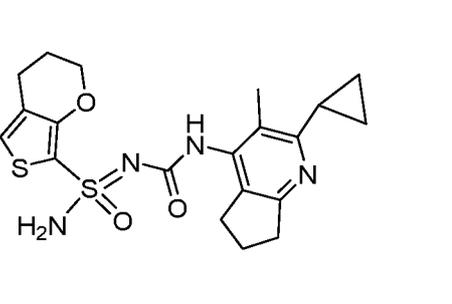
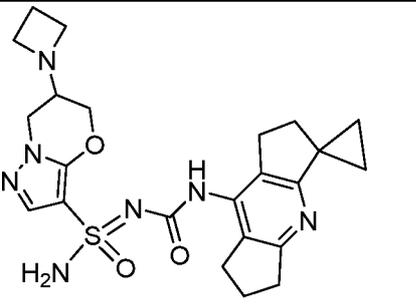
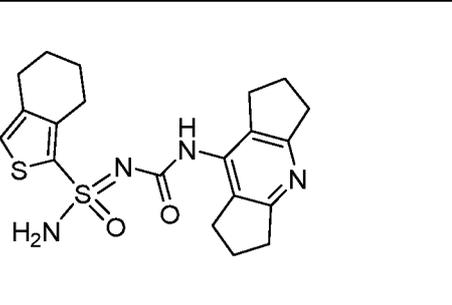
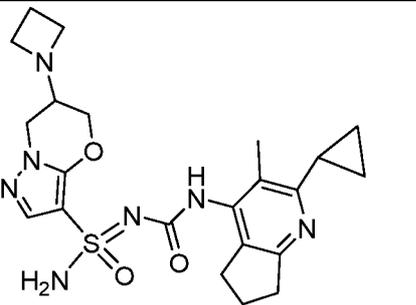
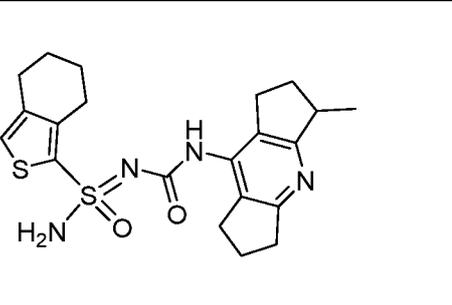
365		484	
366		485	
367		486	
368		487	
369		488	
370		489	

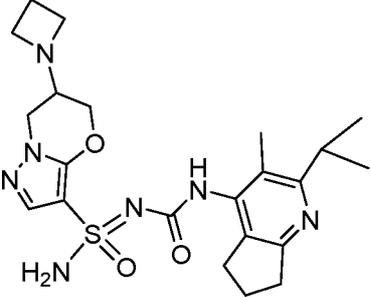
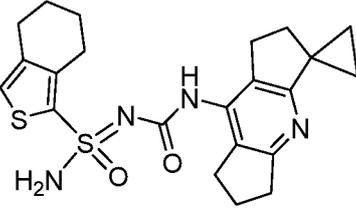
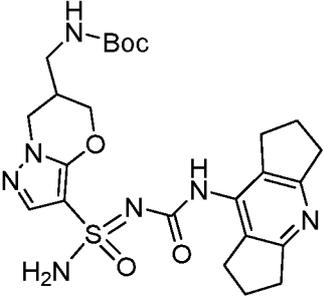
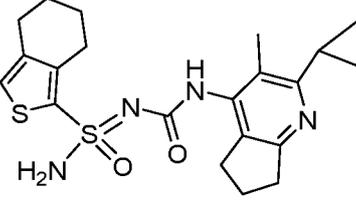
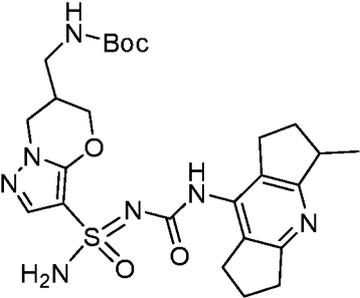
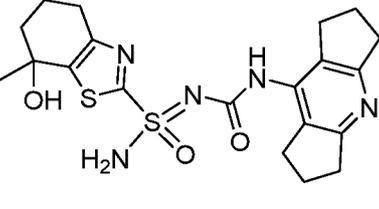
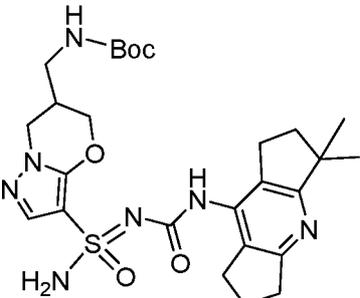
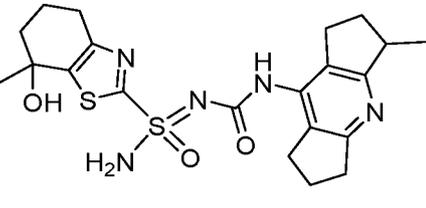
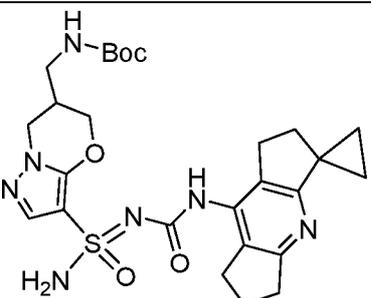
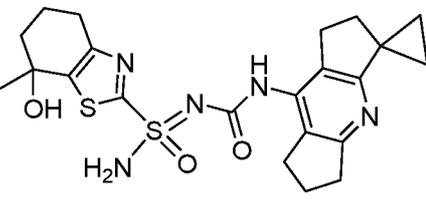
371		490	
372		491	
373		492	
374		493	
375		494	
376		495	
377		496	

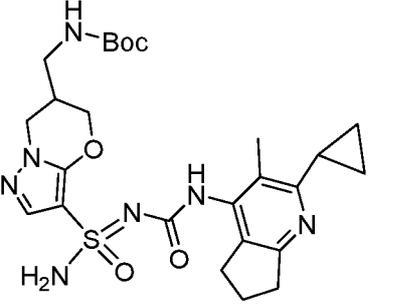
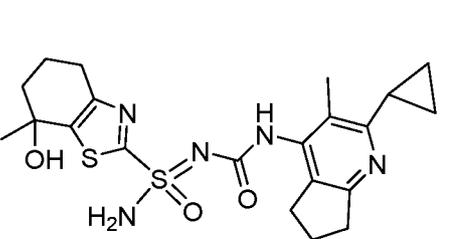
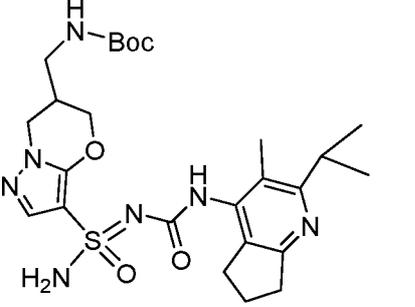
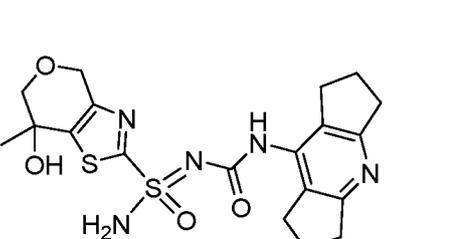
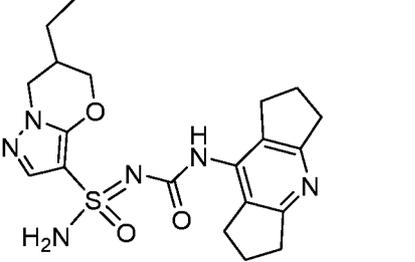
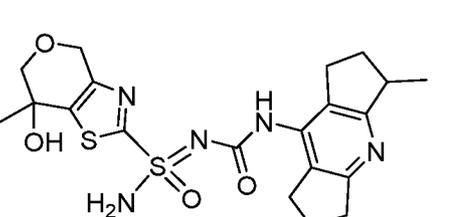
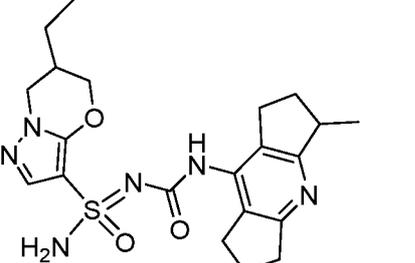
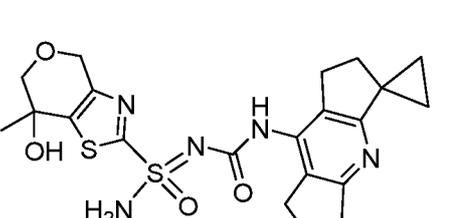
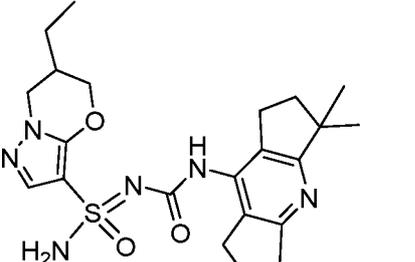
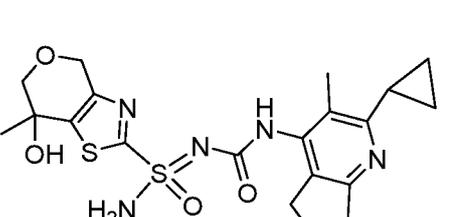
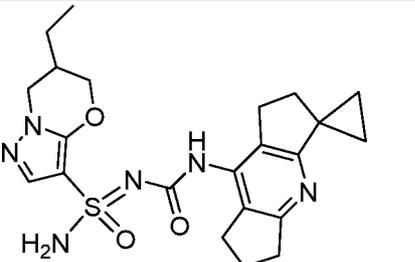
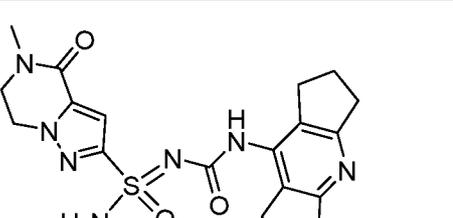
378		497	
379		498	
380		499	
381		500	
382		501	
383		502	

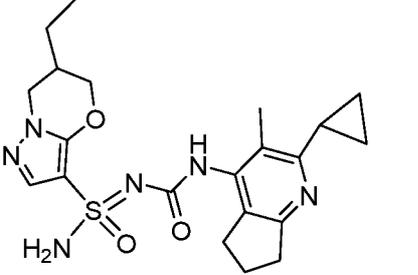
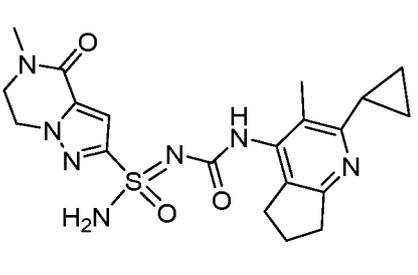
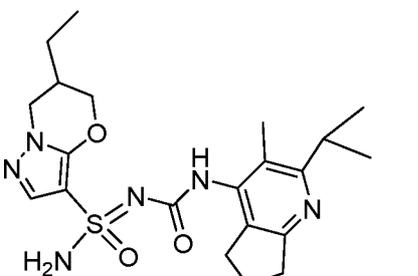
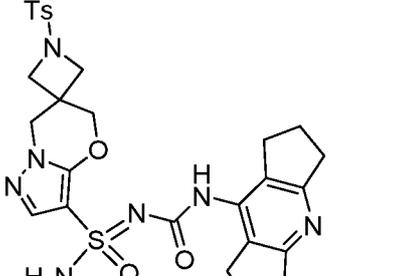
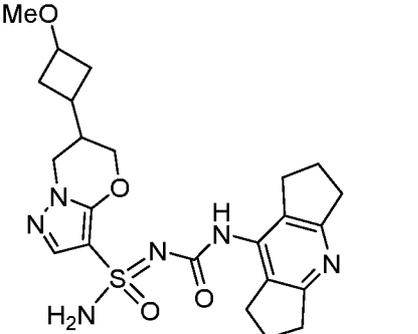
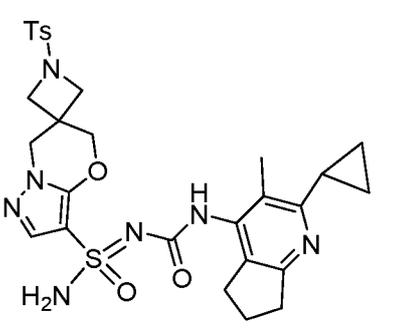
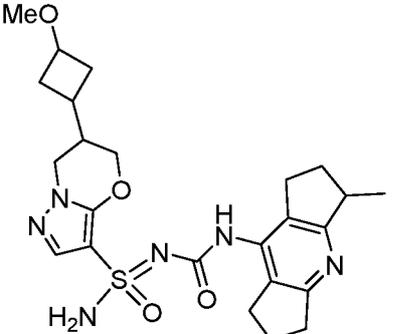
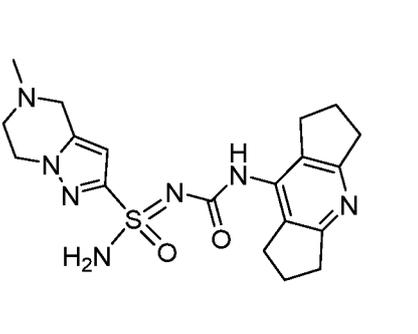
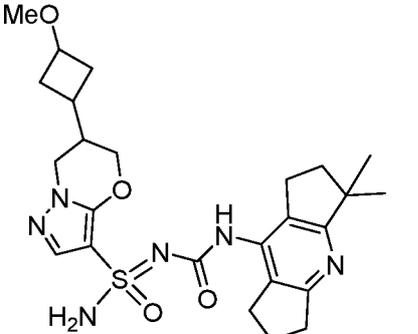
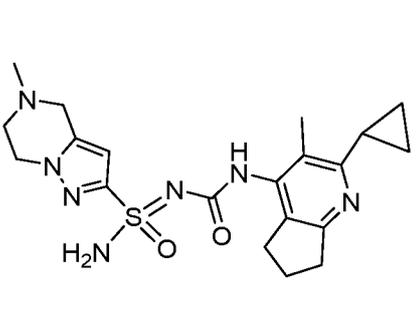
384		503	
385		504	
386		505	
387		506	
388		507	
389		508	

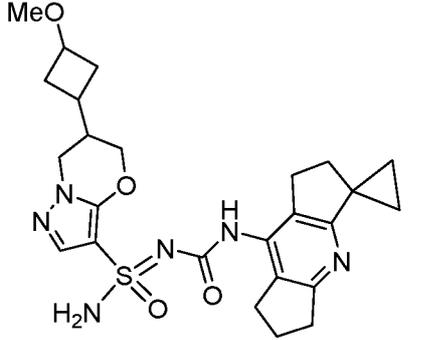
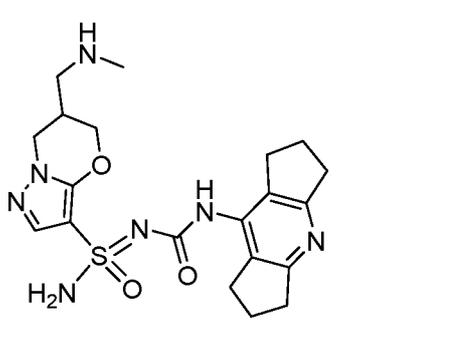
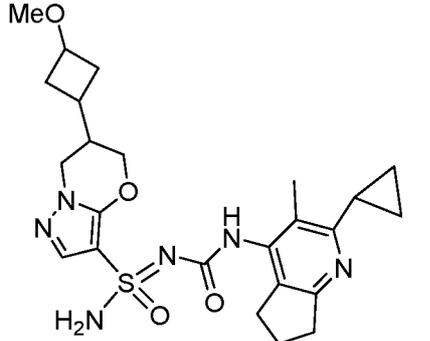
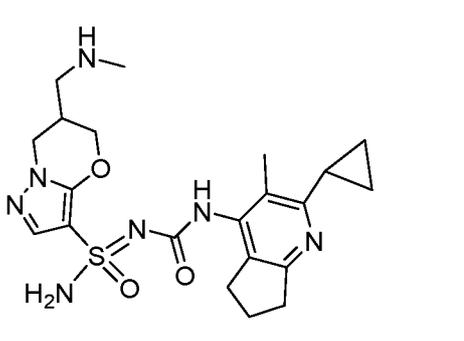
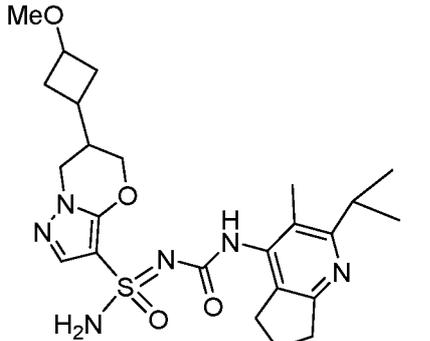
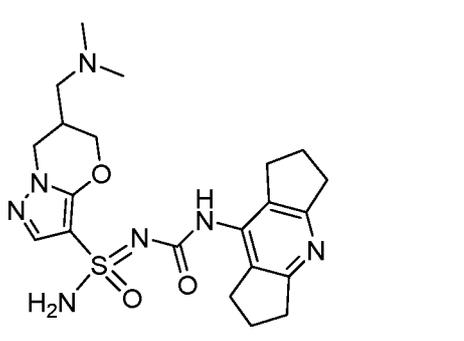
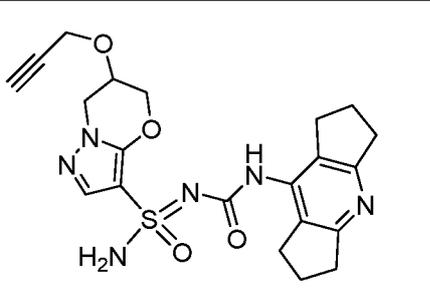
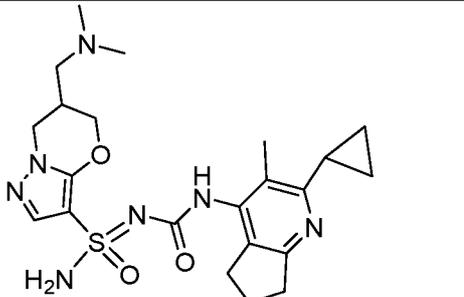
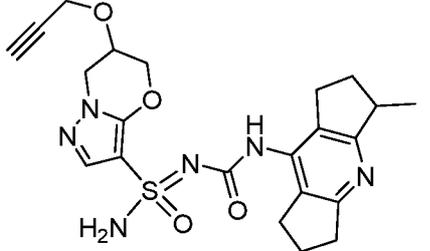
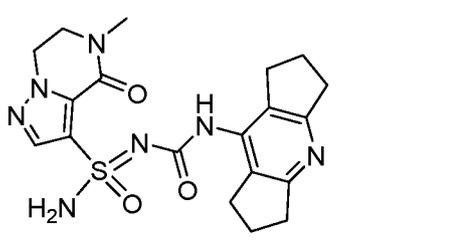
390		509	
391		510	
392		511	
393		512	
394		513	

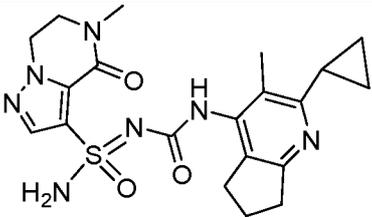
395		514	
396		515	
397		516	
398		517	
399		518	

400		519	
401		520	
402		521	
403		522	
404		523	

405		524	
406		525	
407		526	
408		527	
409		528	
410		529	

411		530	
412		531	
413		532	
414		533	
415		534	

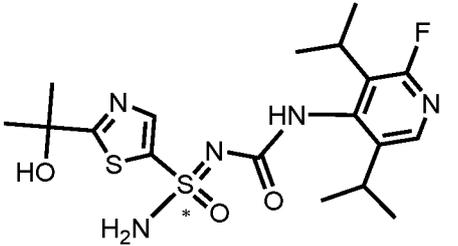
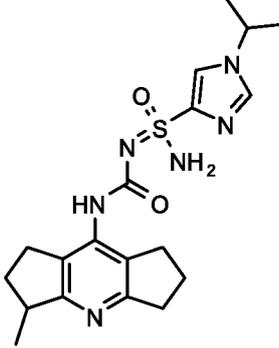
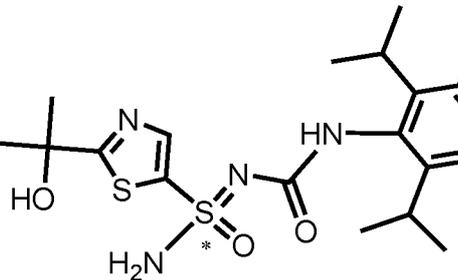
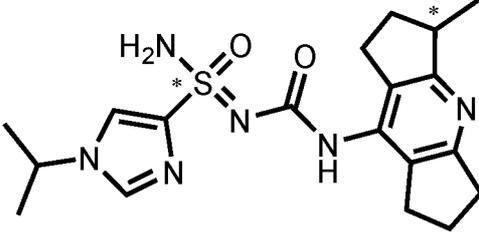
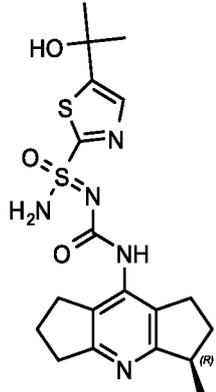
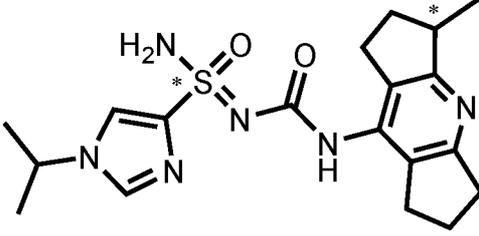
416		535	
417		536	
418		537	
419		538	
420		539	

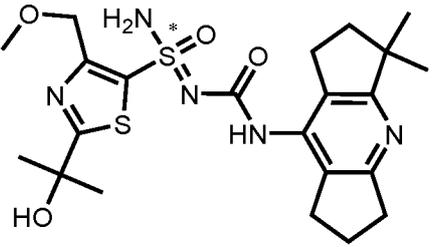
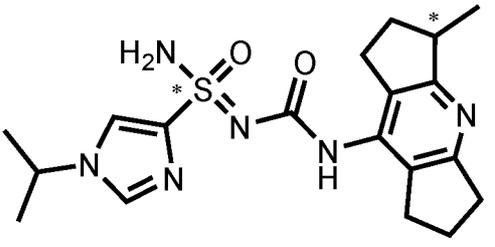
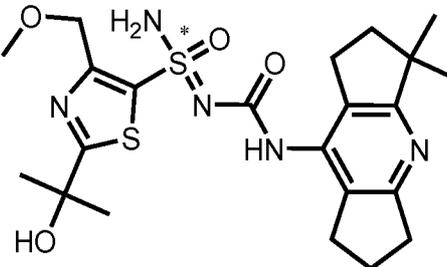
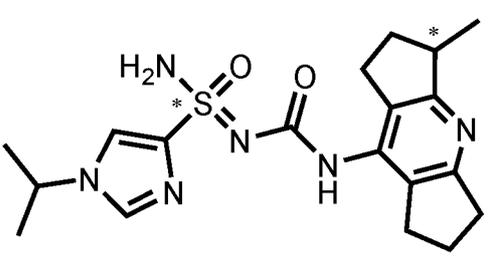
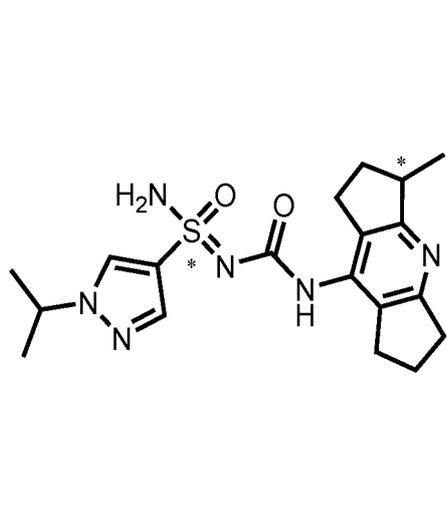
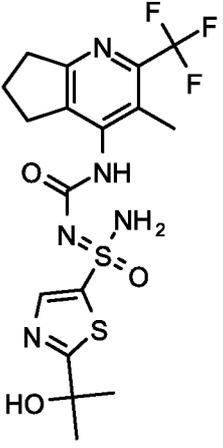
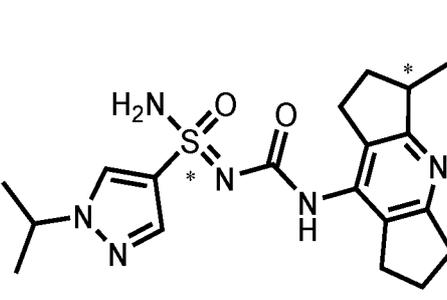
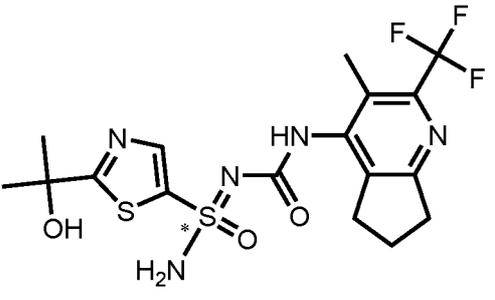
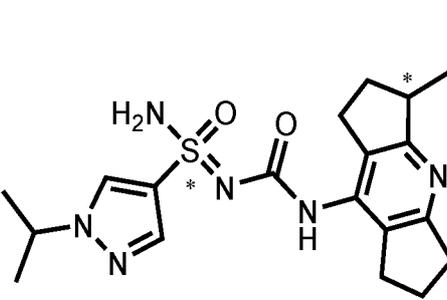
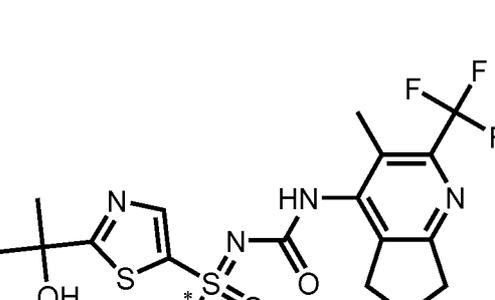
		540	
--	--	------------	--

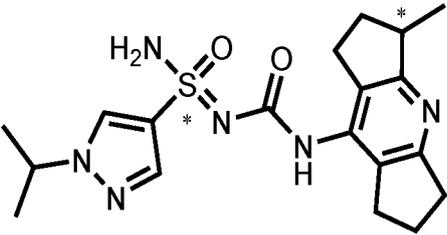
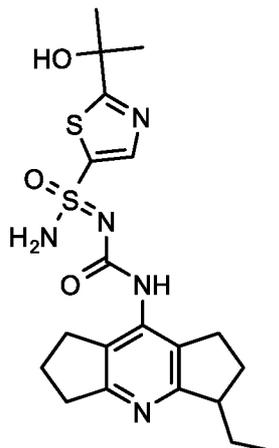
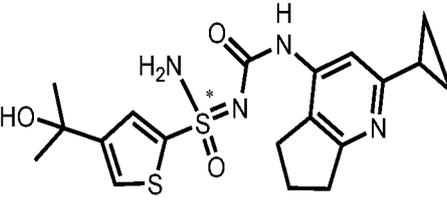
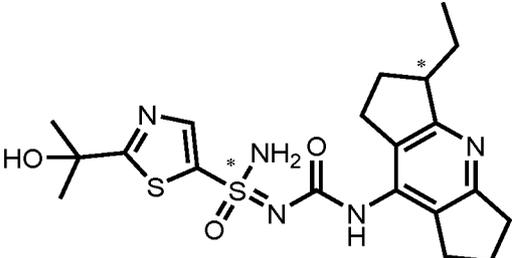
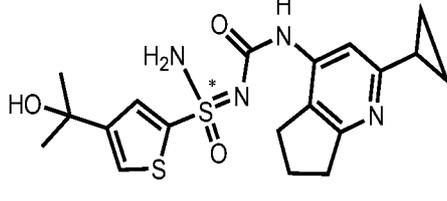
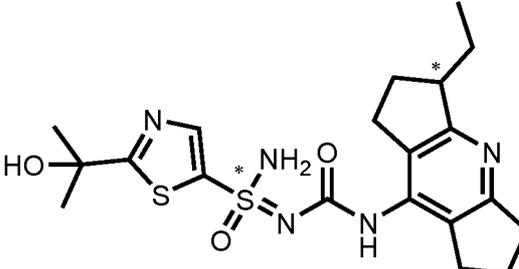
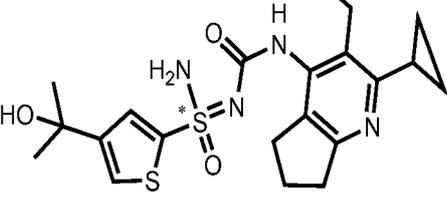
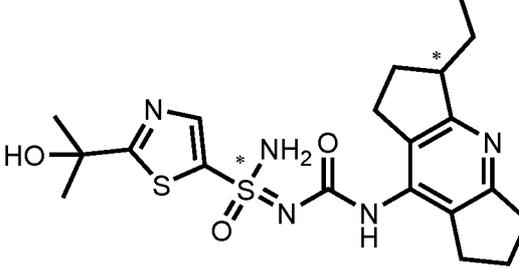
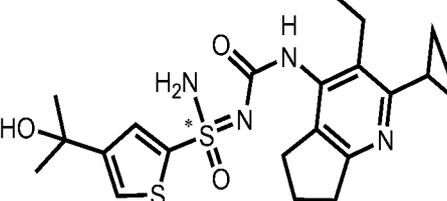
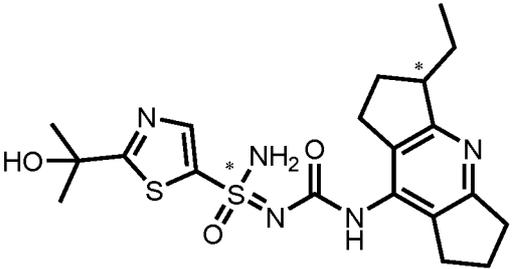
и их фармацевтически приемлемых солей.

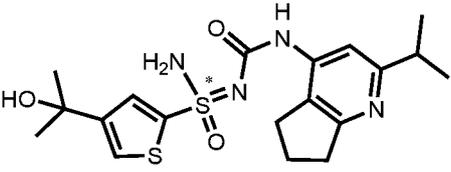
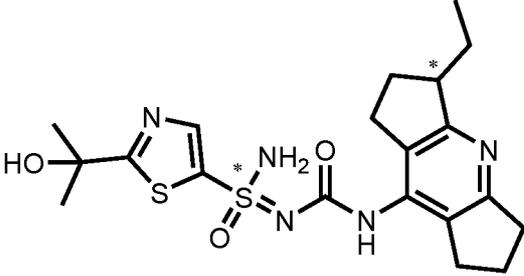
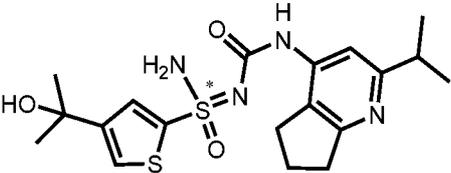
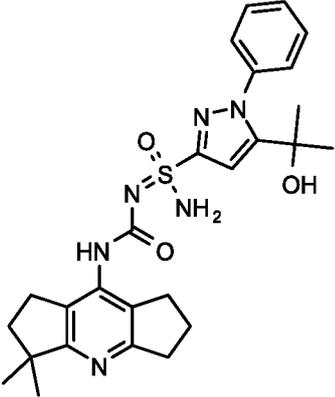
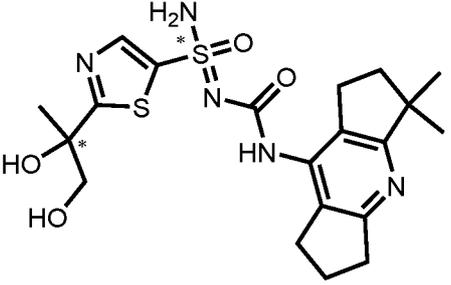
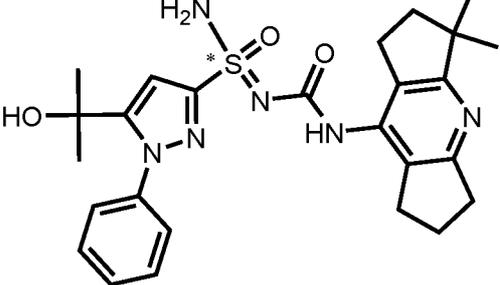
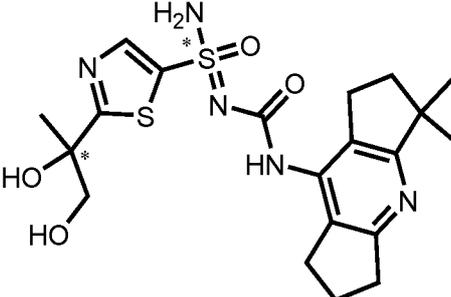
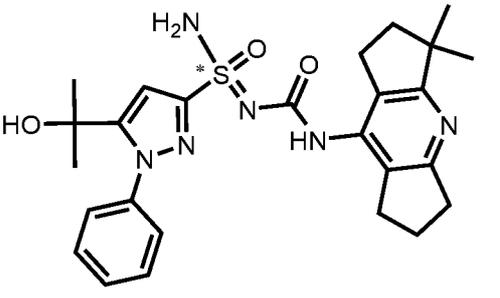
В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из соединений из **таблицы 1С**:

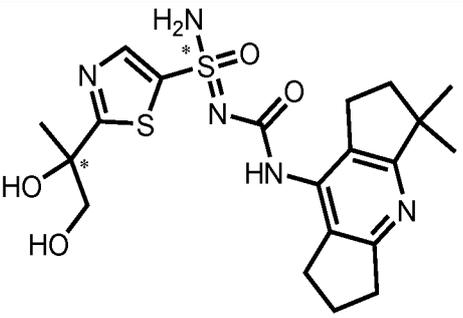
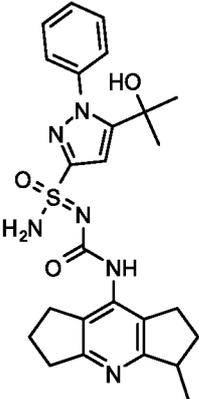
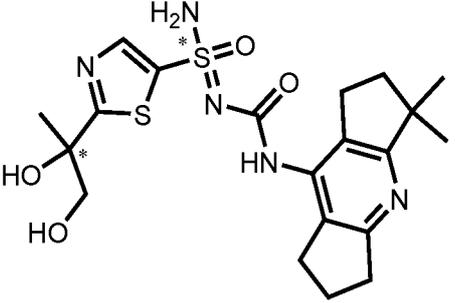
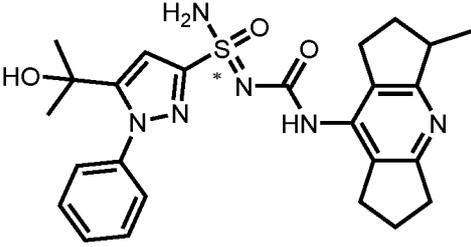
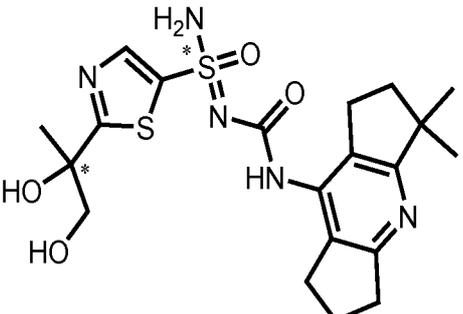
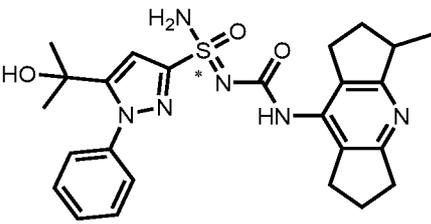
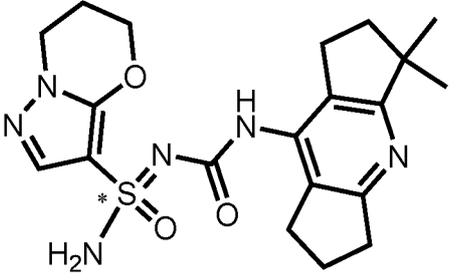
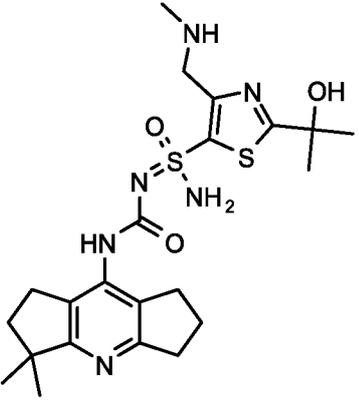
Таблица 1С

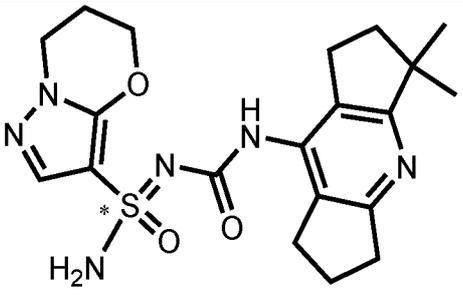
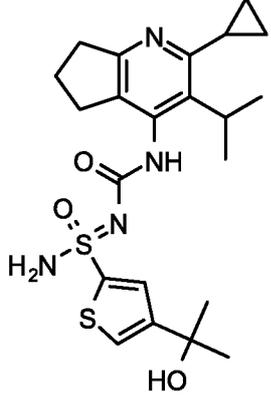
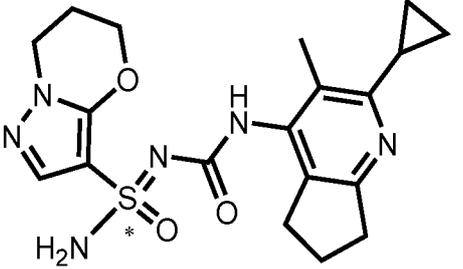
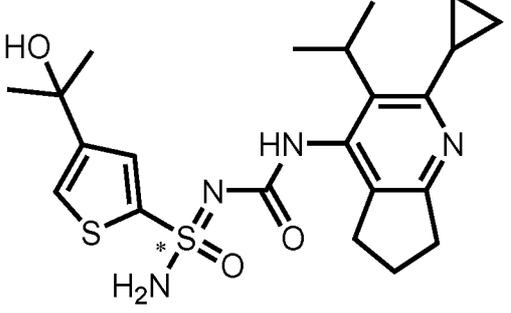
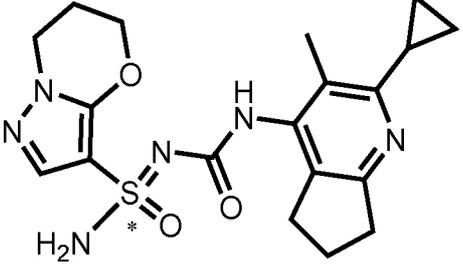
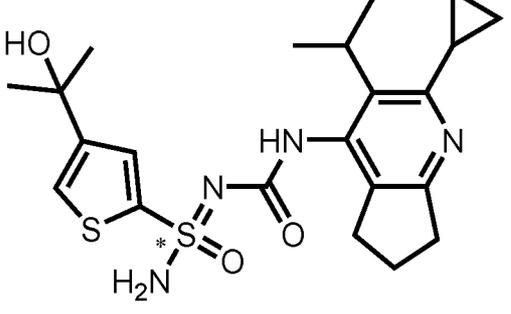
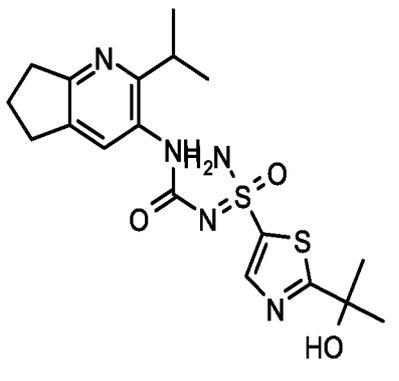
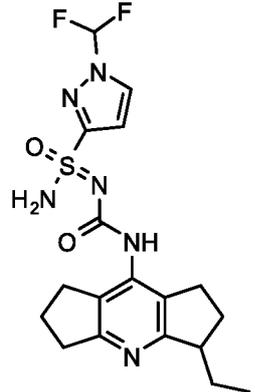
115a		660	
115b		660a	
140c		660b	

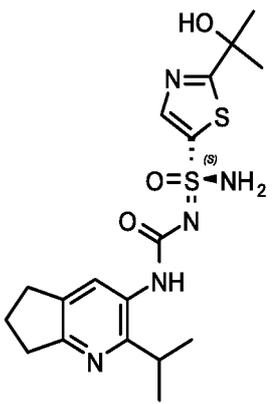
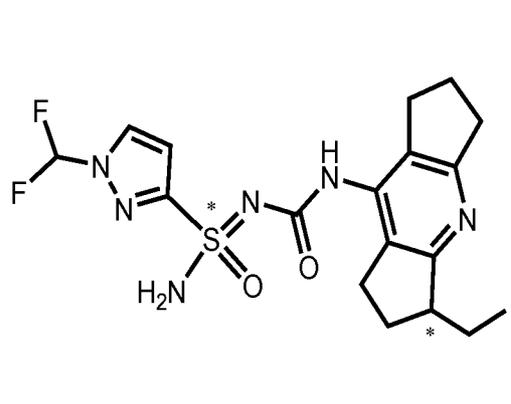
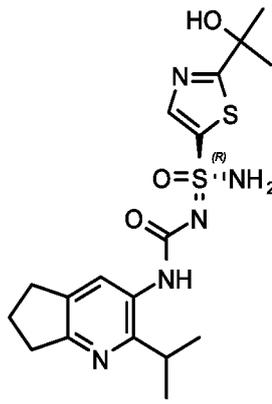
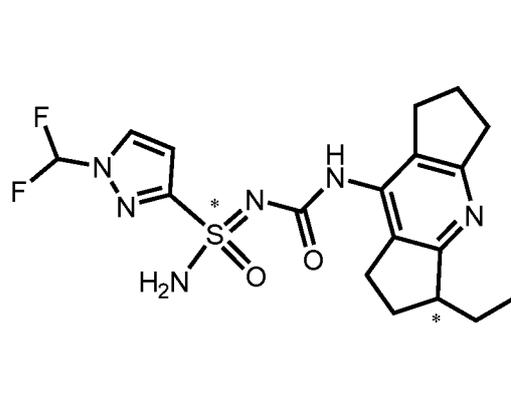
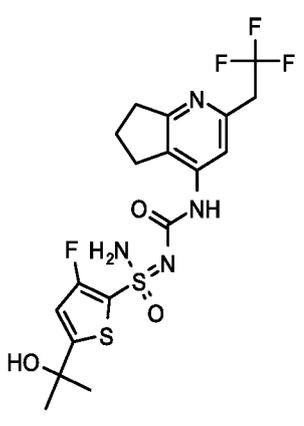
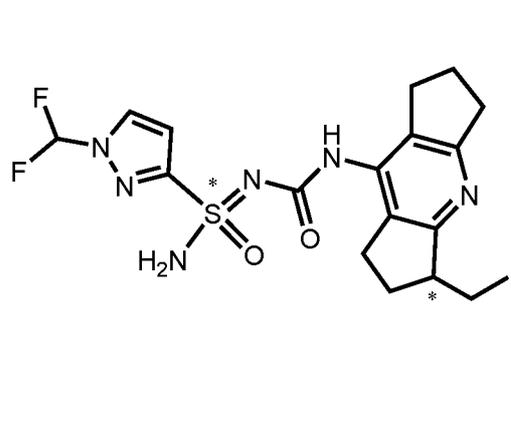
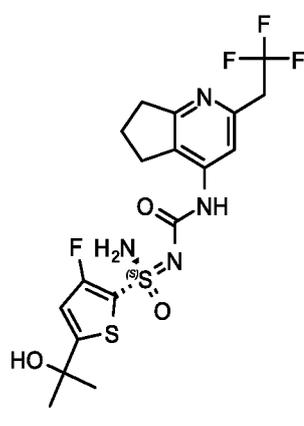
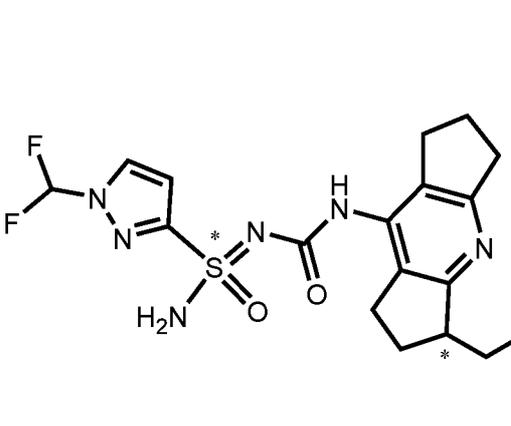
170a		660c	
170b		660d	
171a		661	
171b		661a	
171c		661b	

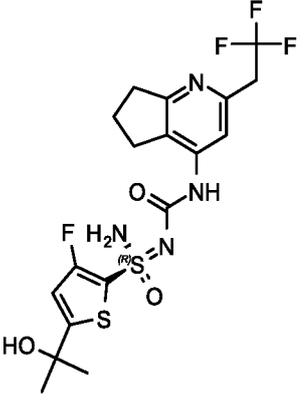
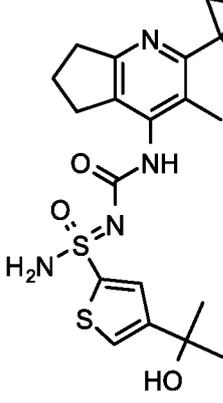
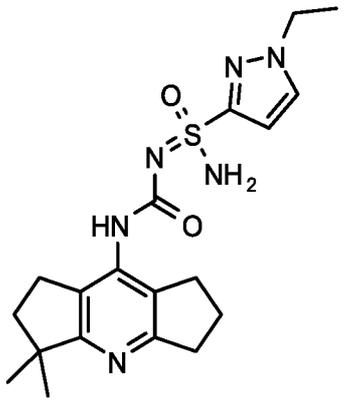
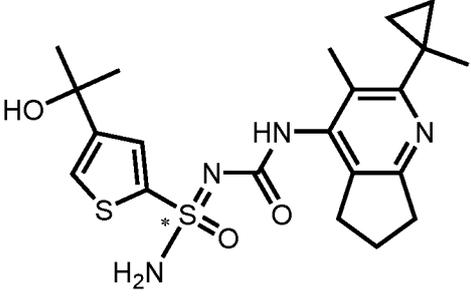
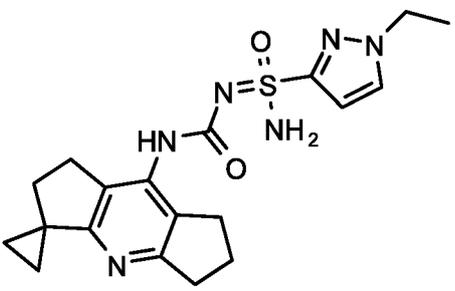
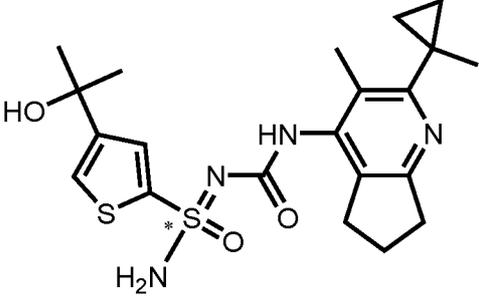
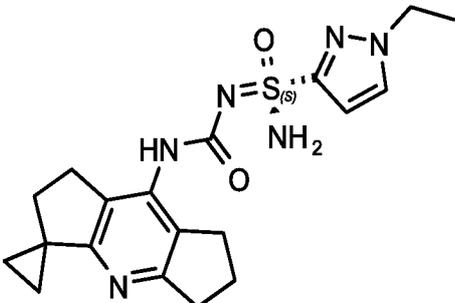
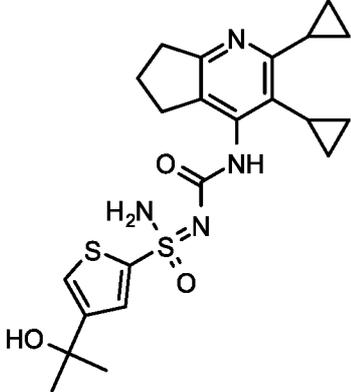
171d		662	
176a		662a	
176b		662b	
181a		662c	
181b		662d	

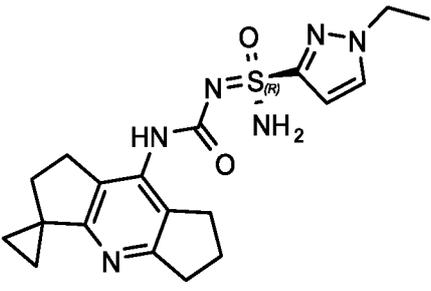
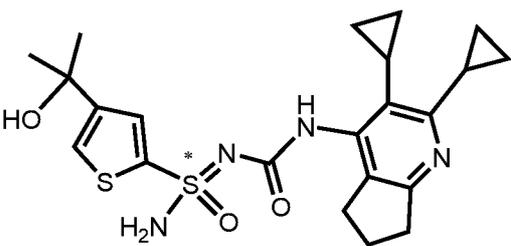
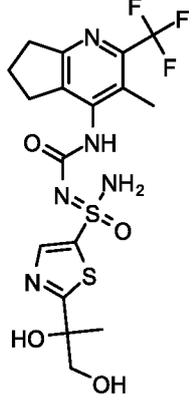
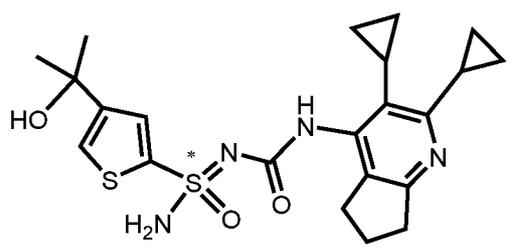
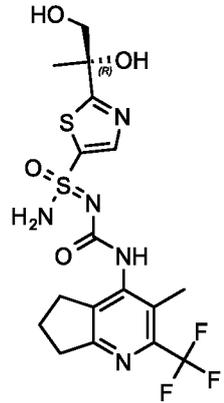
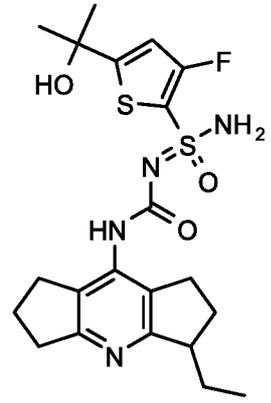
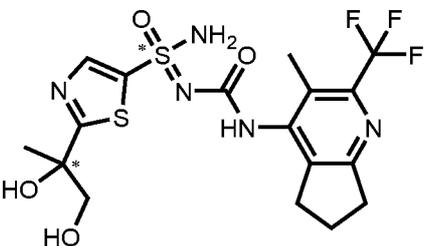
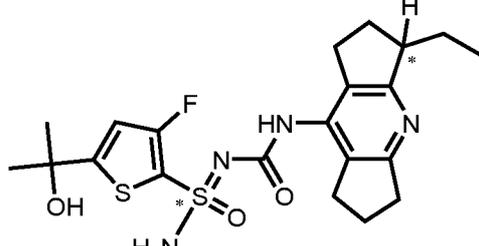
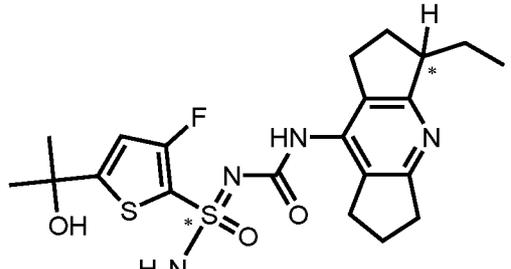
182a		662e	
182b		663	
201b		663a	
201c		663b	
201d		664	

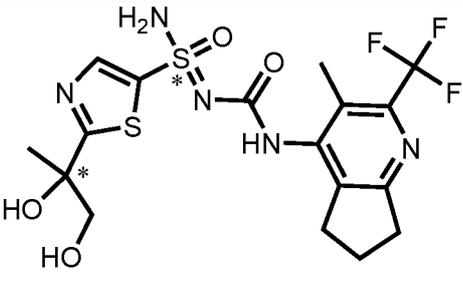
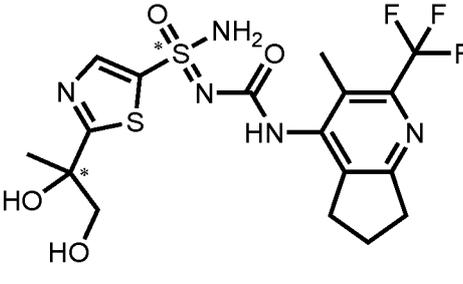
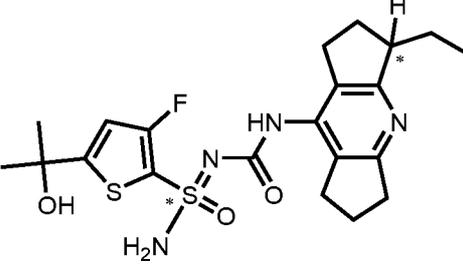
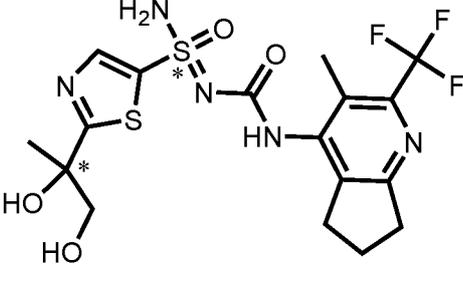
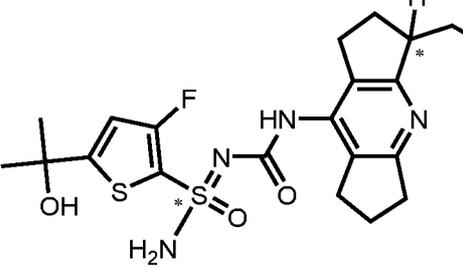
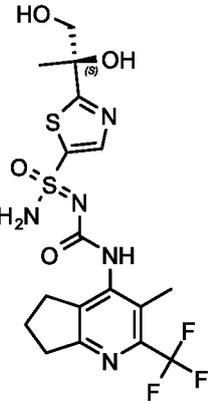
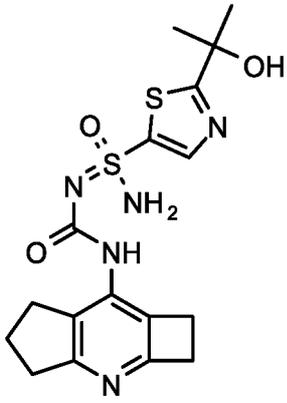
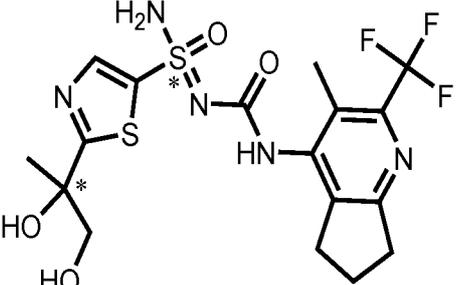
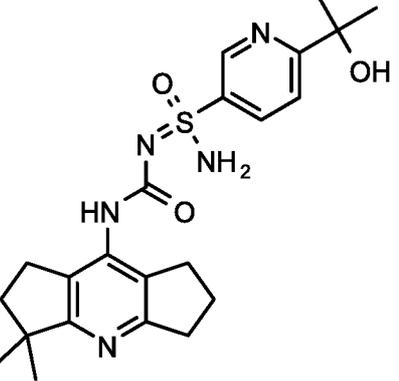
			
201e		664a	
201f		664b	
304a		665	
304b		667	

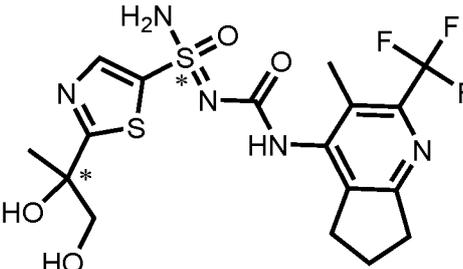
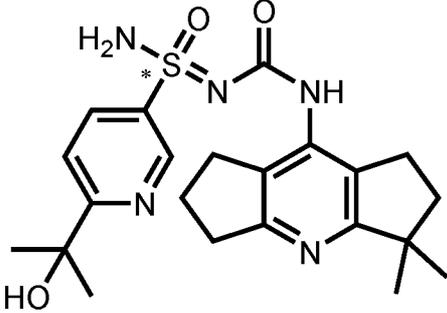
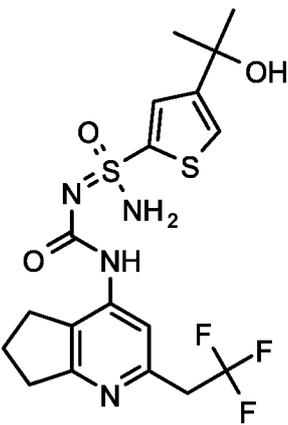
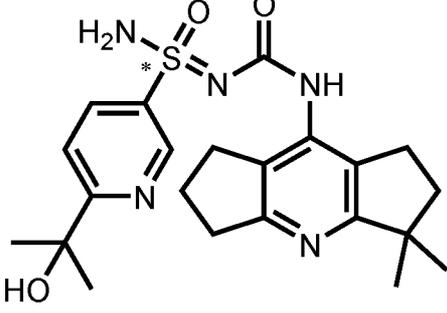
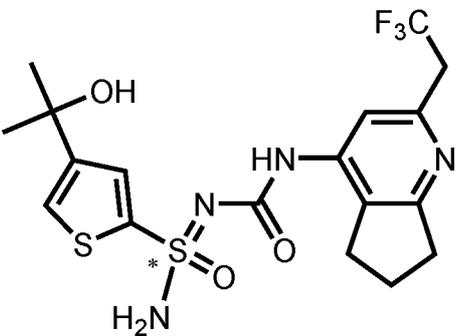
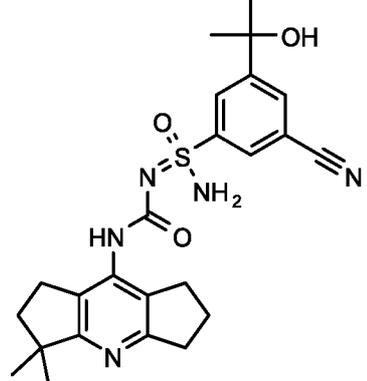
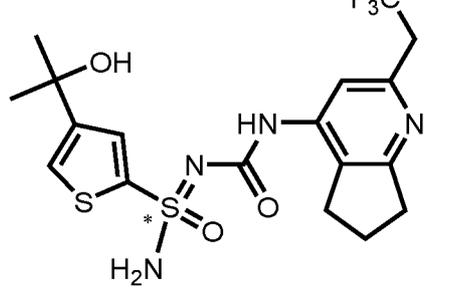
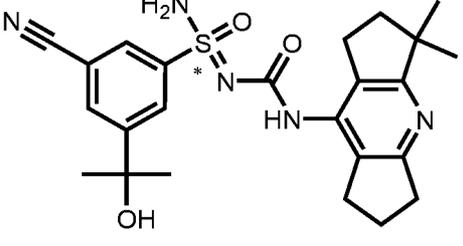
			
306a		667a	
306b		667b	
601		668	

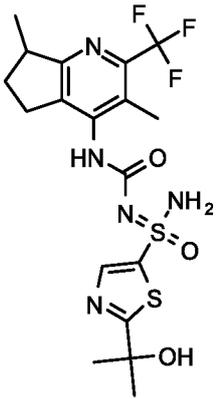
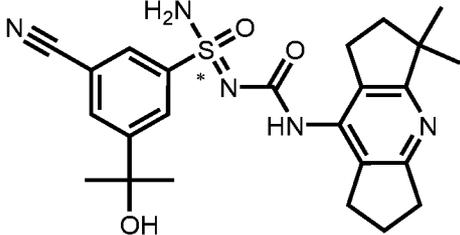
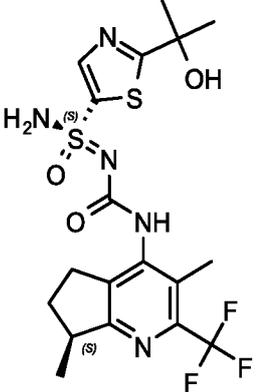
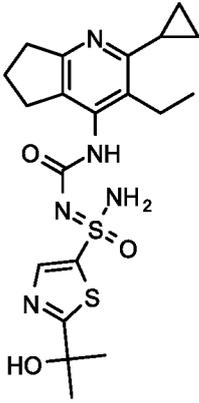
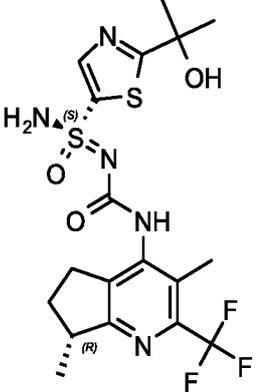
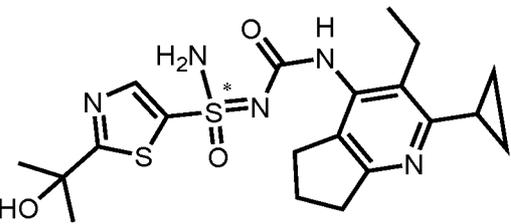
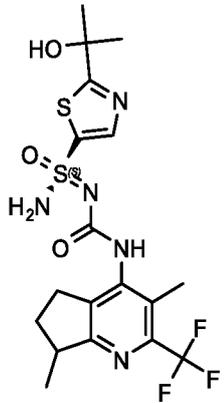
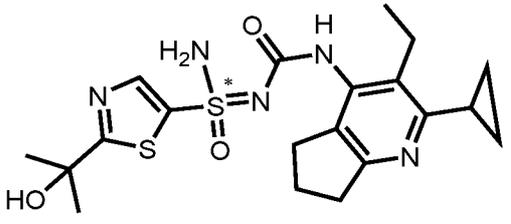
601a		668a	
601b		668b	
602		668c	
602a		668d	

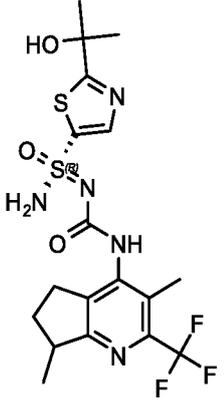
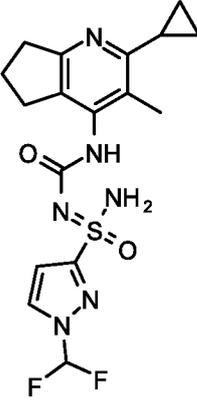
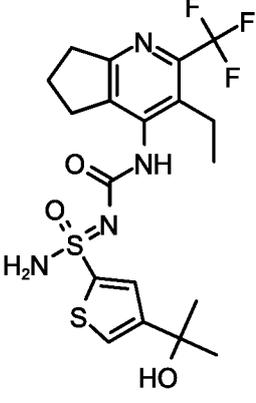
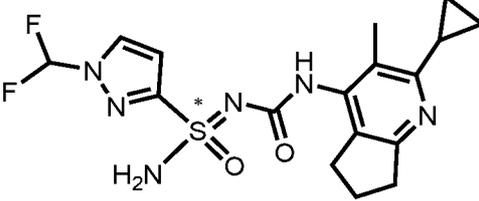
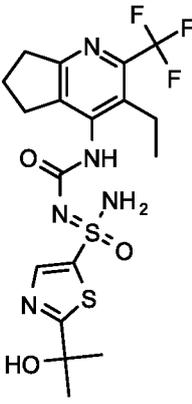
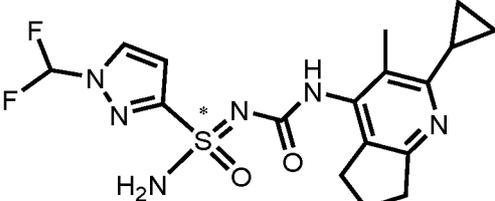
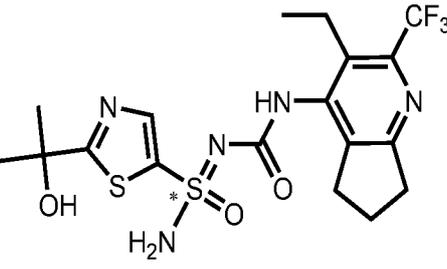
602b		669	
603		669a	
604		669b	
604a		670	

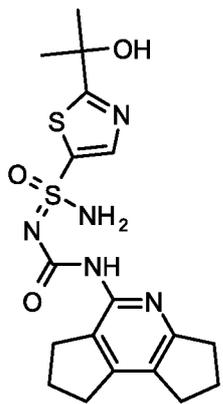
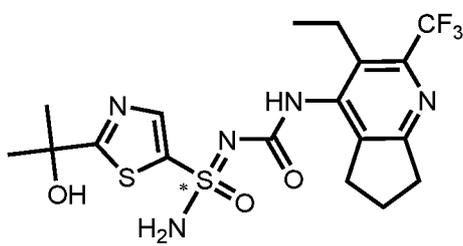
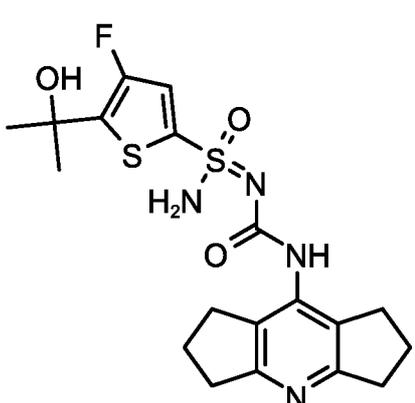
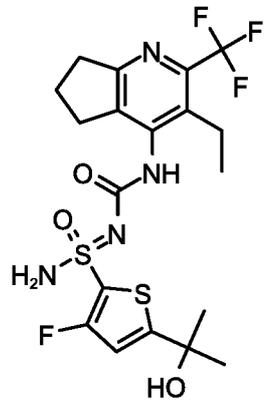
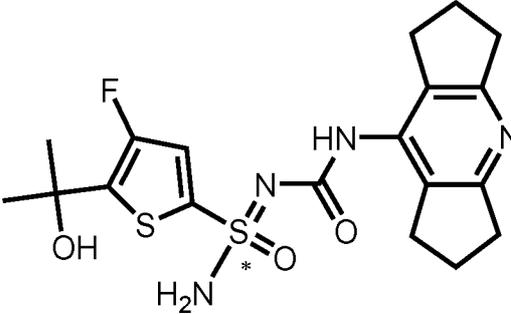
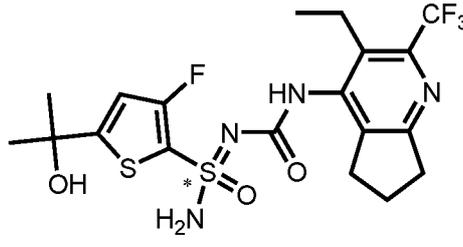
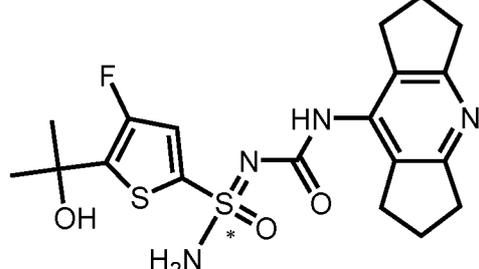
604b		670a	
605		670b	
605a		671	
605b		671a	
605c		671b	

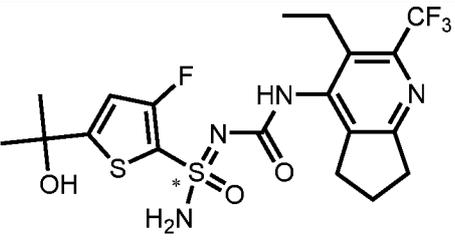
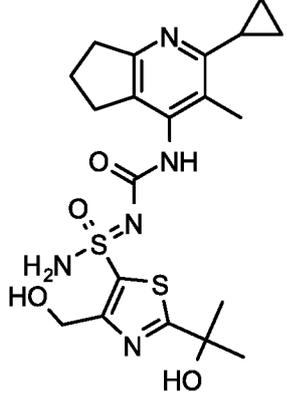
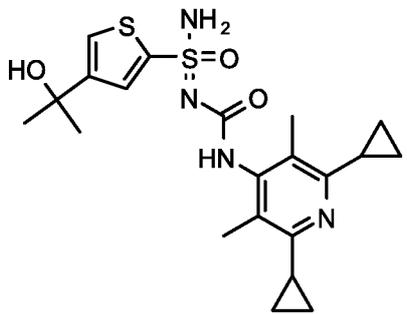
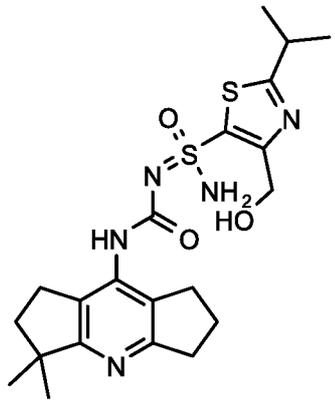
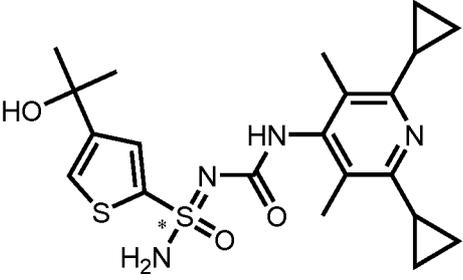
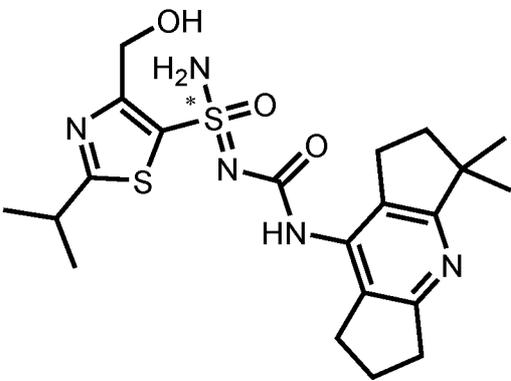
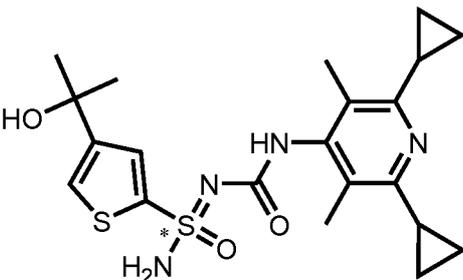
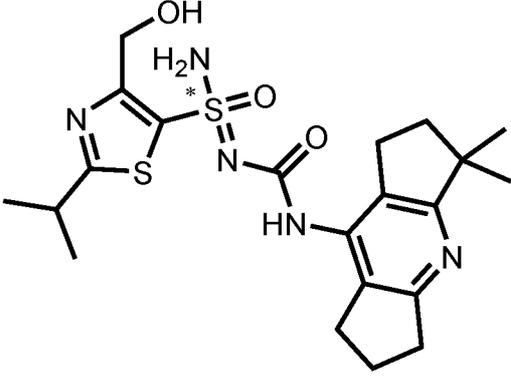
			
605d		671c	
605e		671d	
605f		672	
605g		673	

605h		673a	
607		673b	
607a		674	
607b		674a	

608		674b	
608a		675	
608b		675a	
608c		675b	

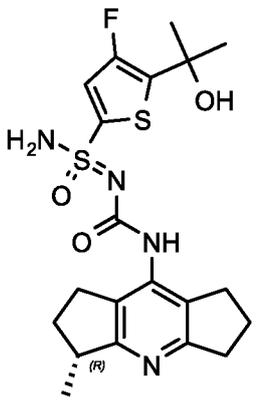
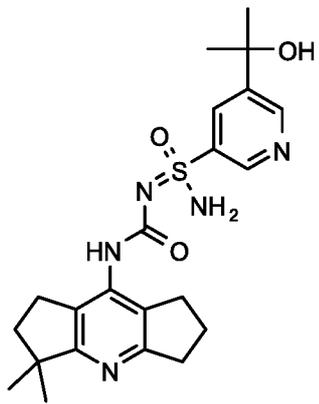
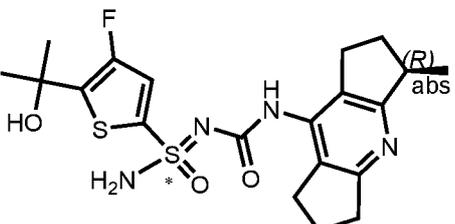
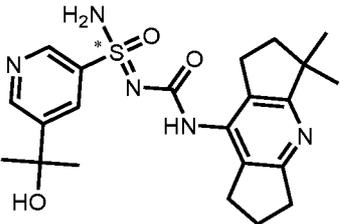
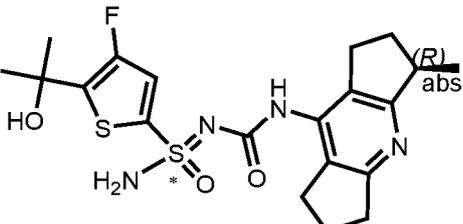
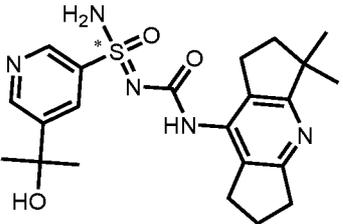
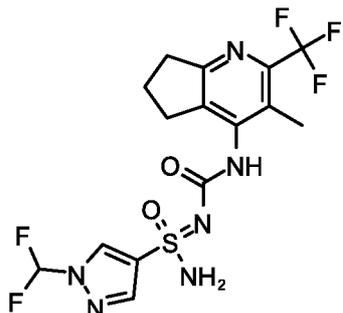
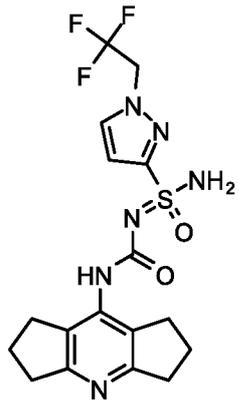
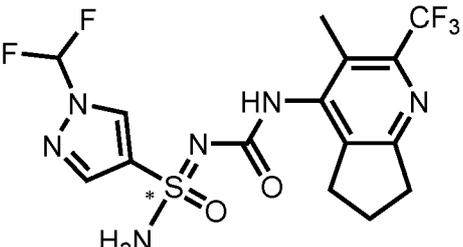
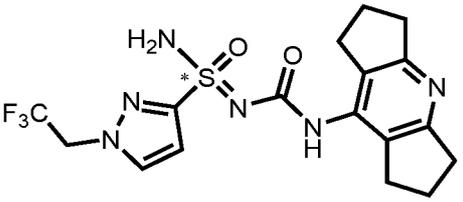
608d		676	
609		676a	
610		676b	
610a		677	

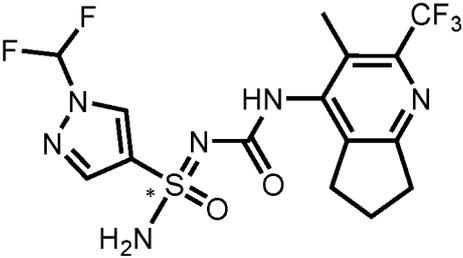
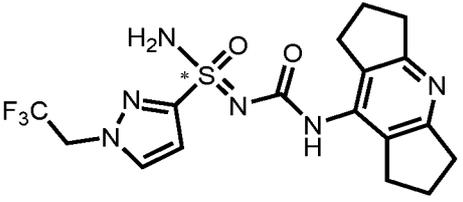
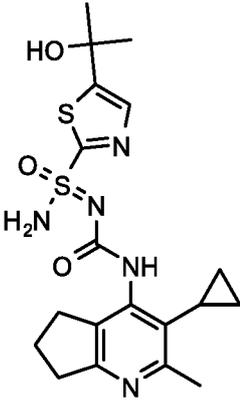
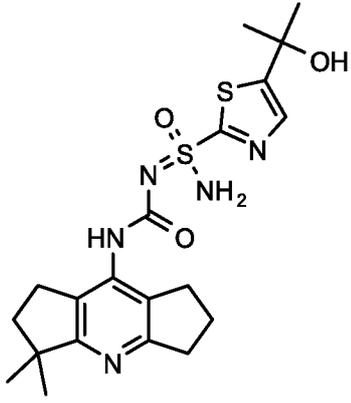
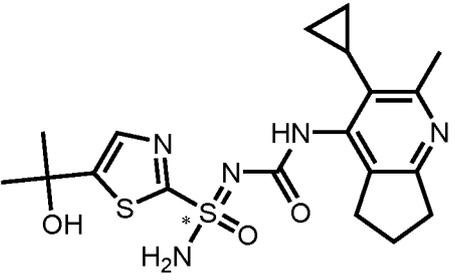
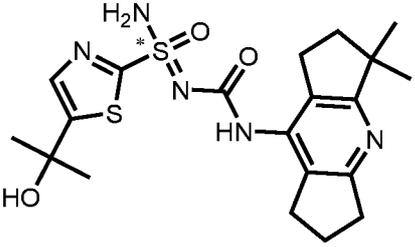
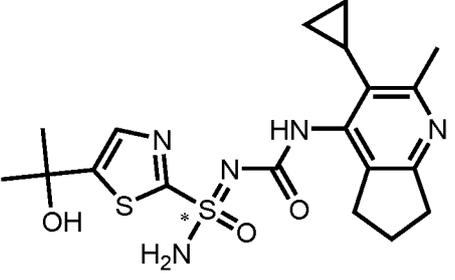
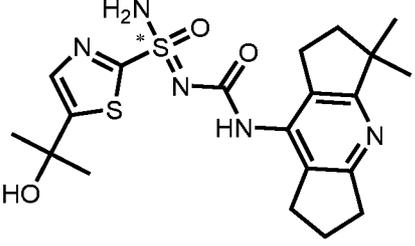
			
610b		678	
611		678a	
611a		678b	
611b		679	

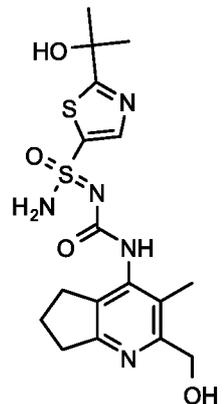
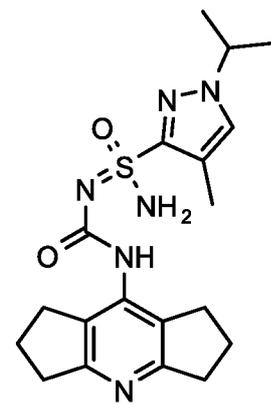
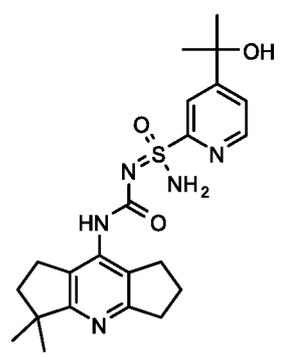
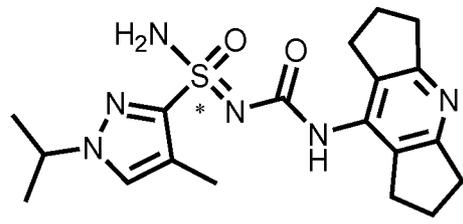
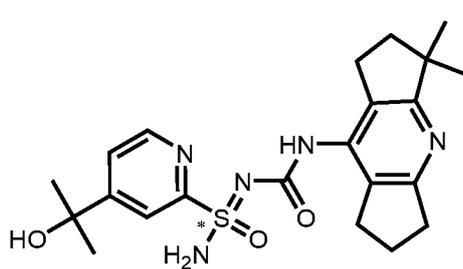
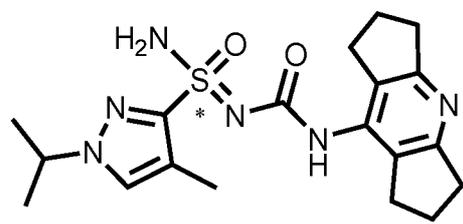
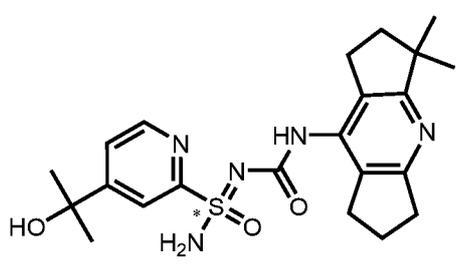
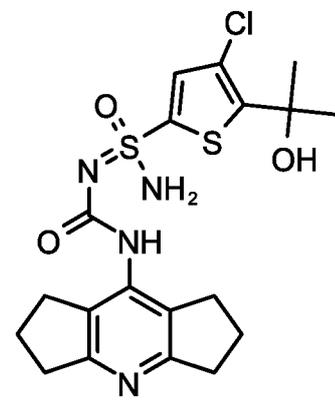
			
612		680	
612a		680a	
612b		680b	
613		681	

613a		681a	
613b		681b	
614		682	

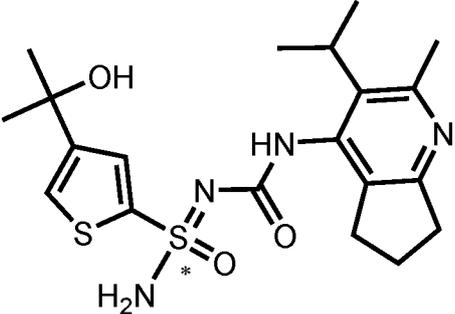
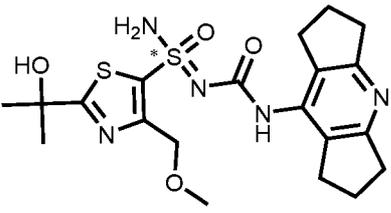
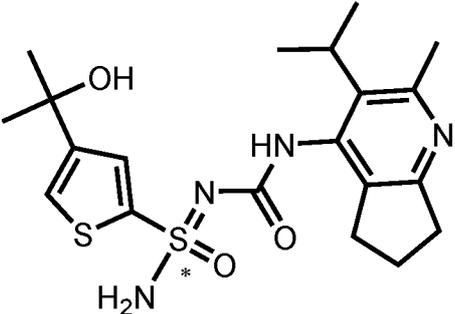
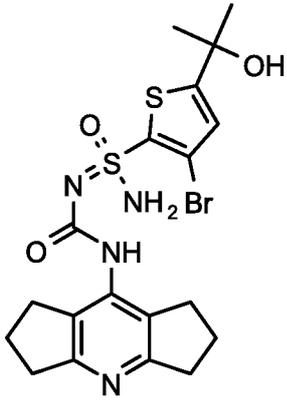
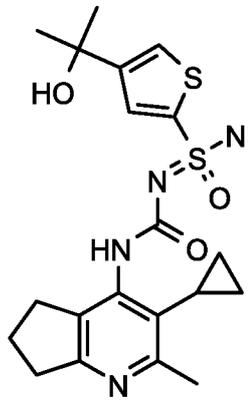
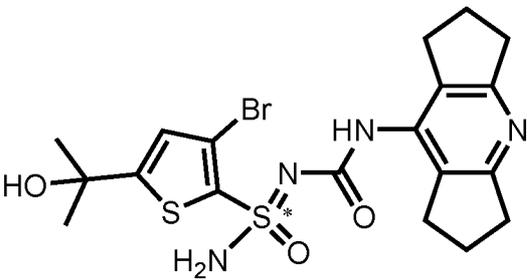
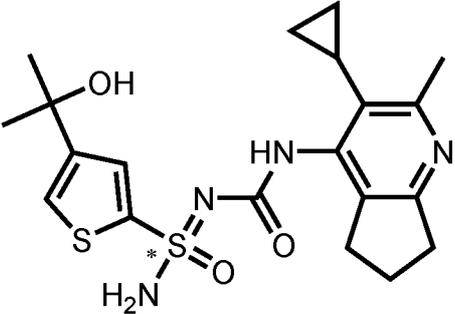
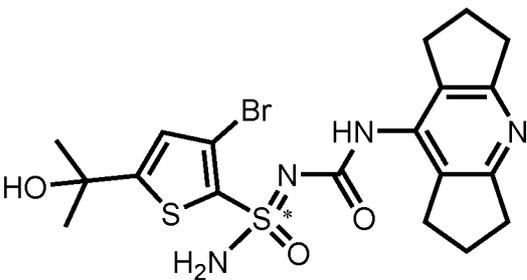
614a		682a	
614b		682b	
615		683	
615a		683a	
615b		683b	

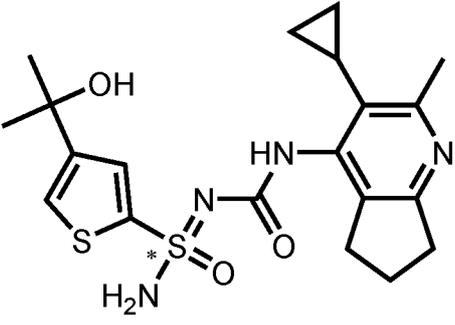
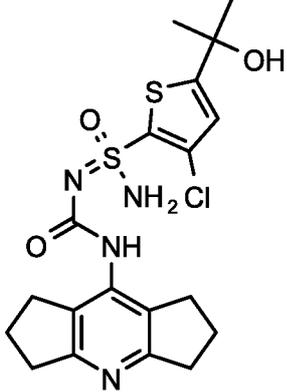
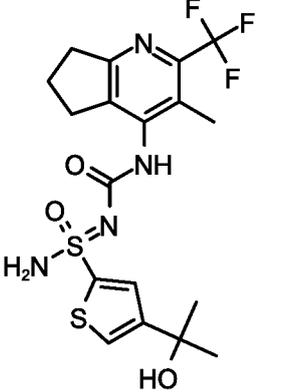
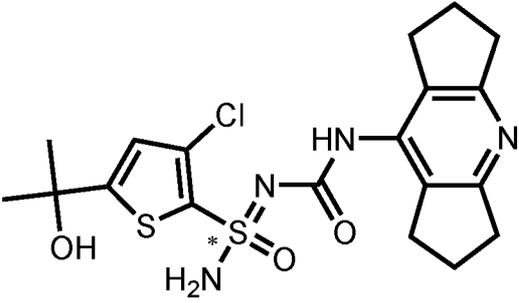
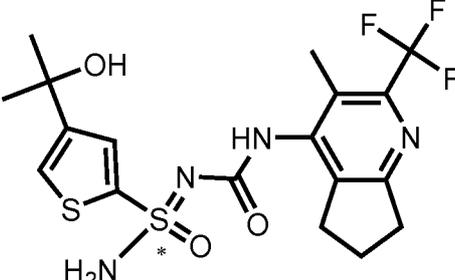
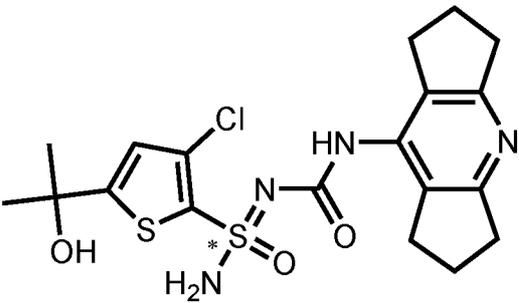
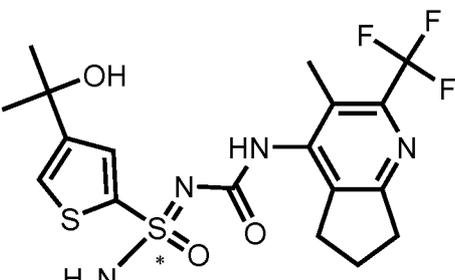
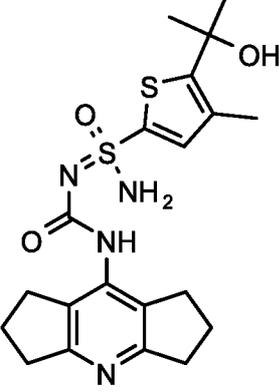
616		684	
616a		684a	
616b		684b	
617		685	
617a		685a	

617b		685b	
618		686	
618a		686a	
618b		686b	
619		687	

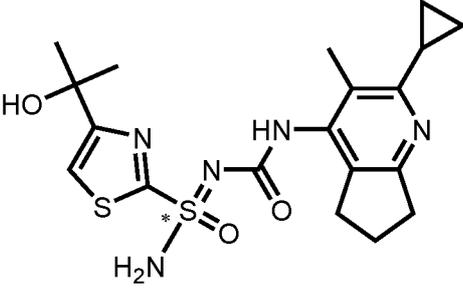
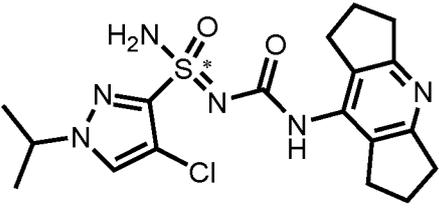
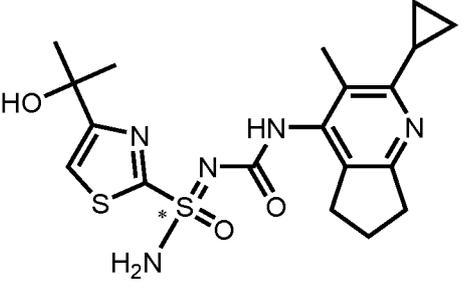
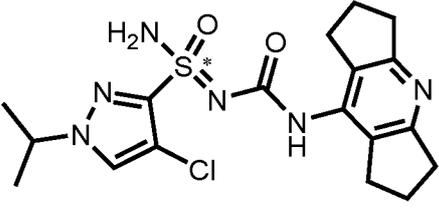
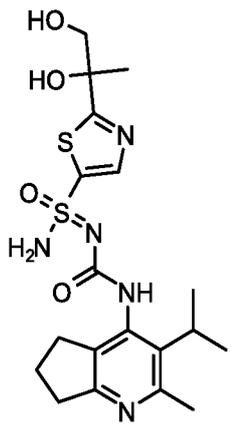
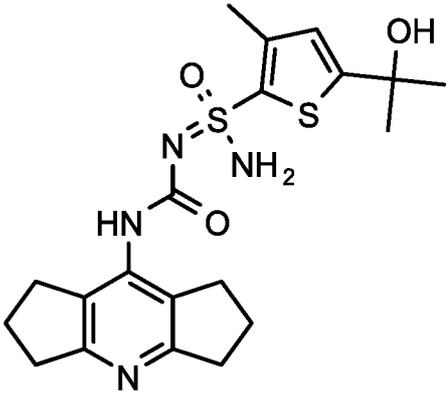
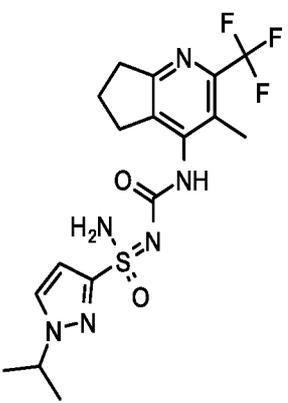
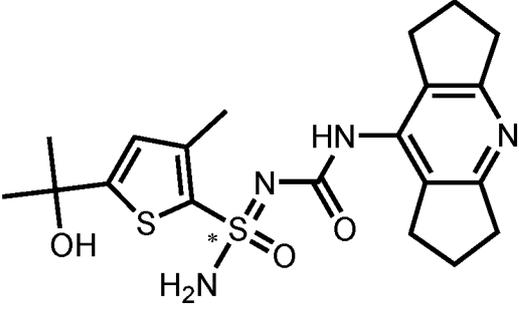
			
620		687a	
620a		687b	
620b		688	
621		688a	

621a		688b	
621b		689	
622		689a	

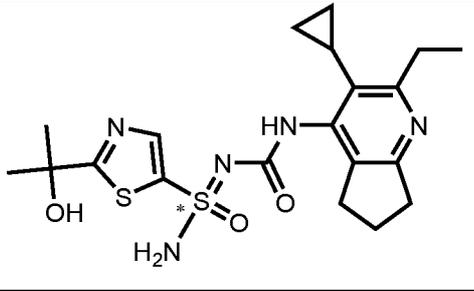
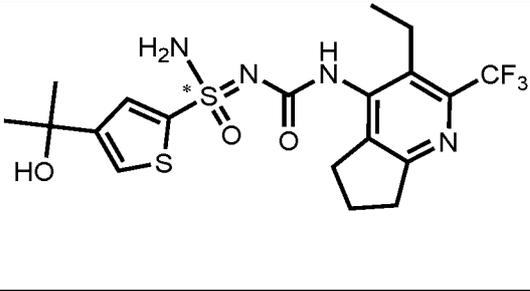
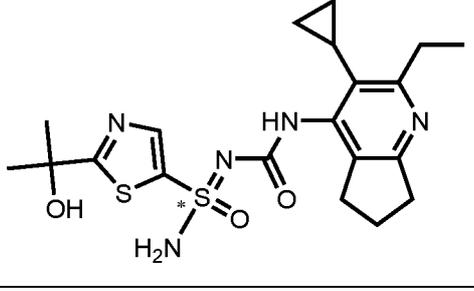
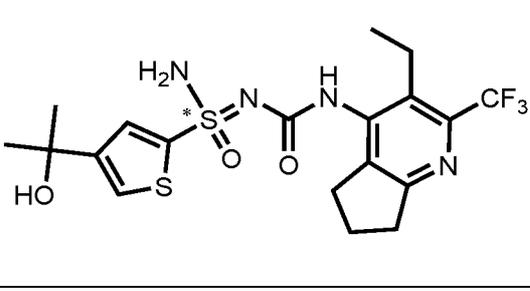
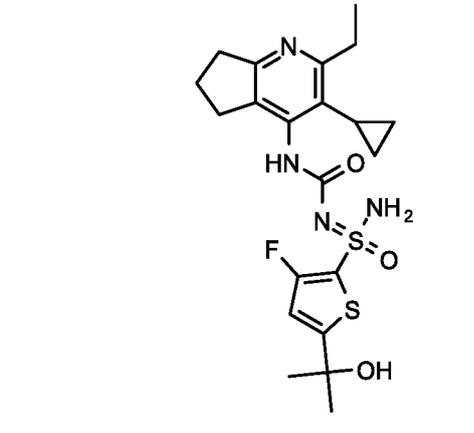
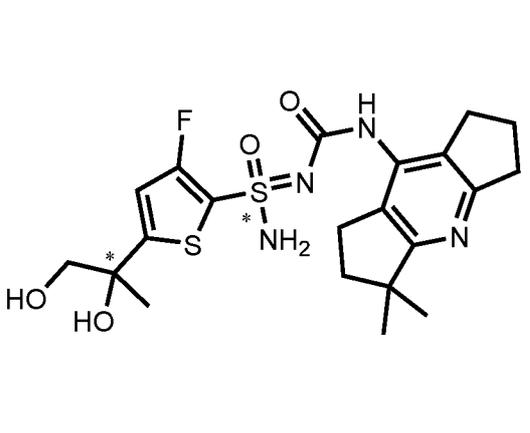
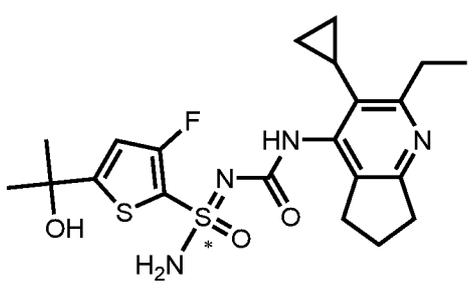
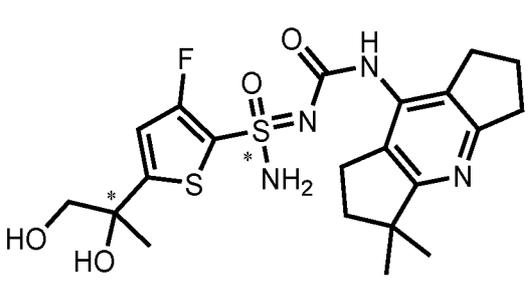
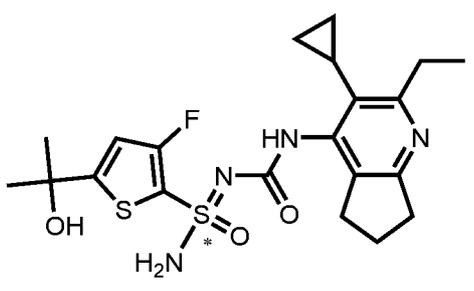
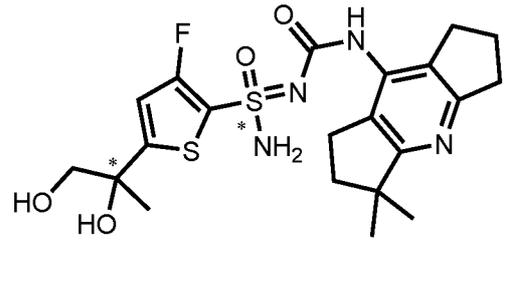
622a		689b	
622b		690	
623		690a	
623a		690b	

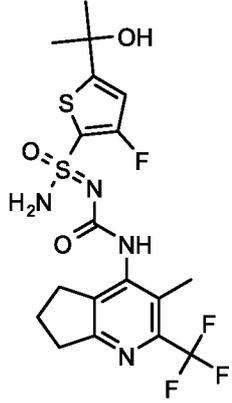
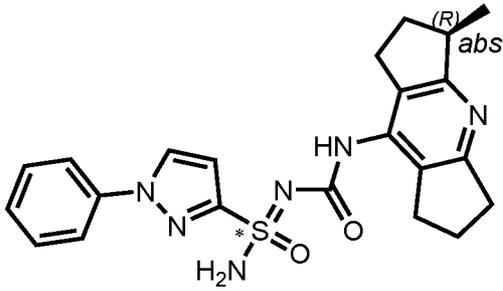
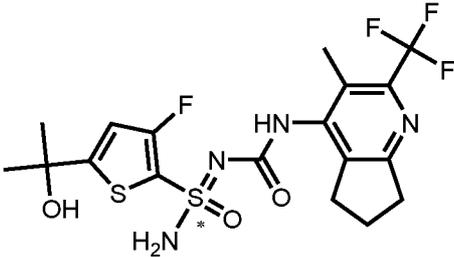
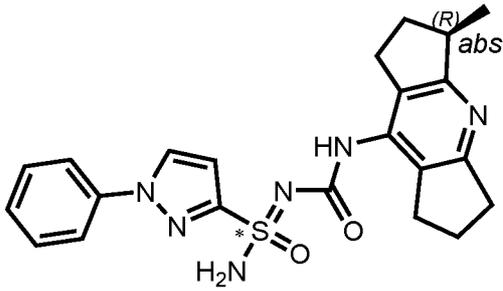
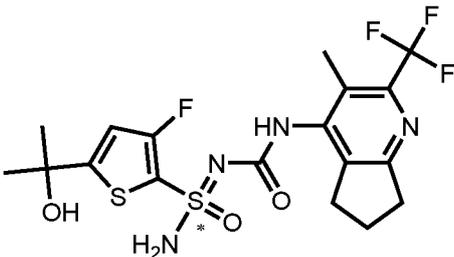
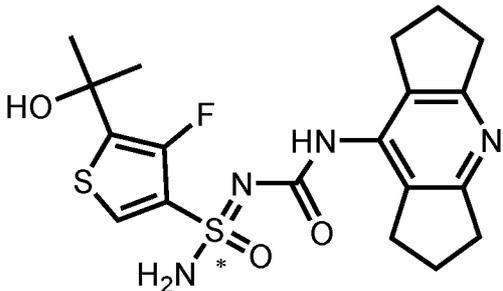
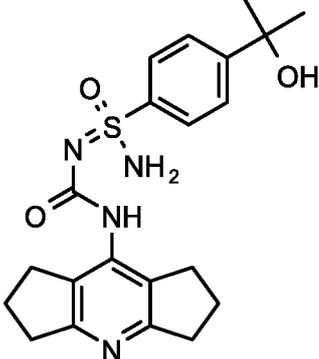
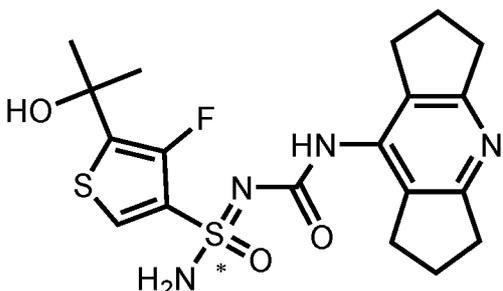
623b		691	
624		691a	
624a		691b	
624b		692	
625		692a	

625a		692b	
625b		693	
626		694	

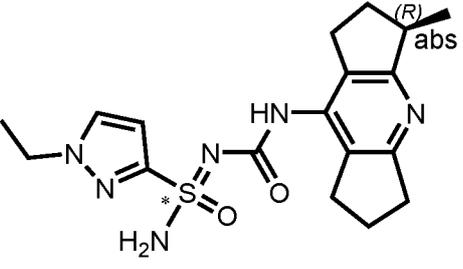
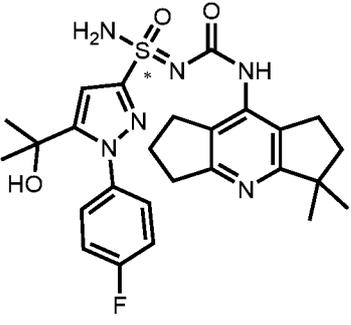
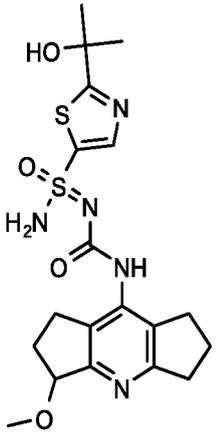
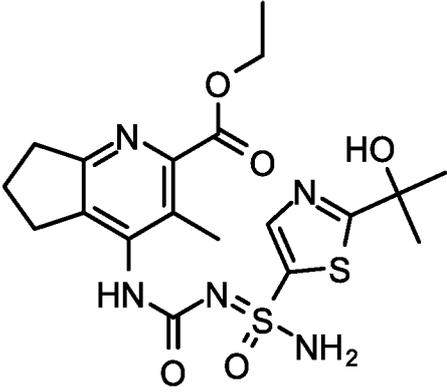
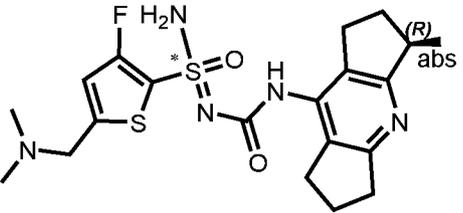
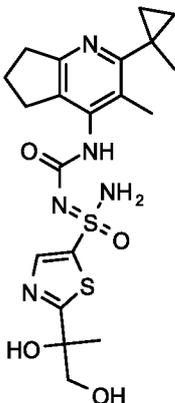
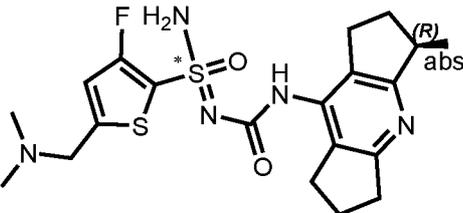
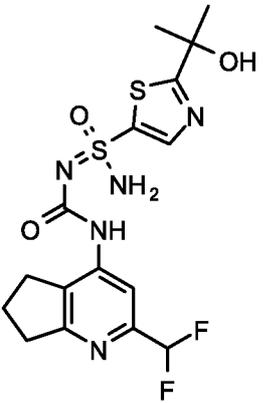
626a		694a	
626b		694b	
627		695	
628		695a	
628a		695b	

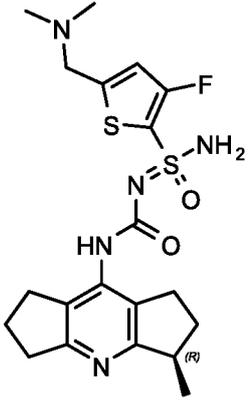
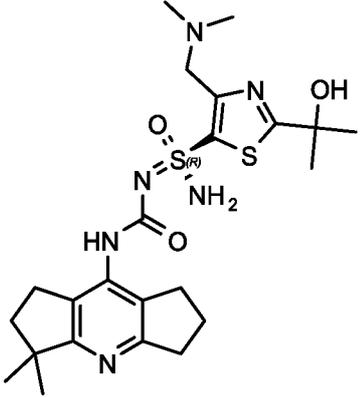
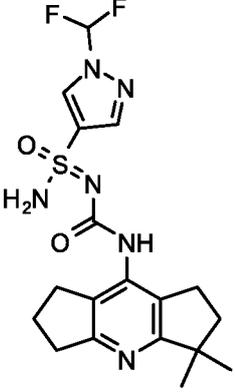
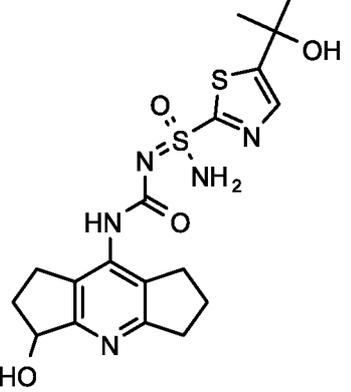
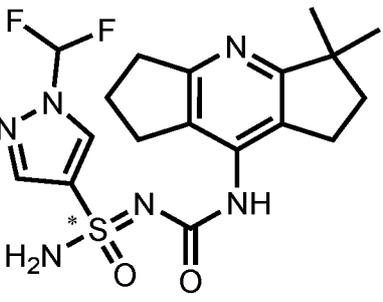
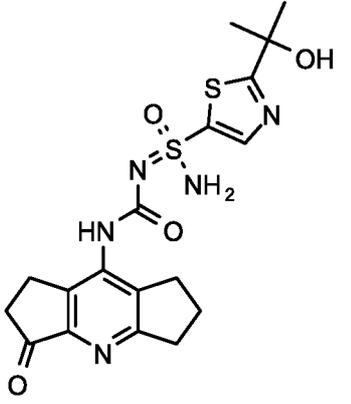
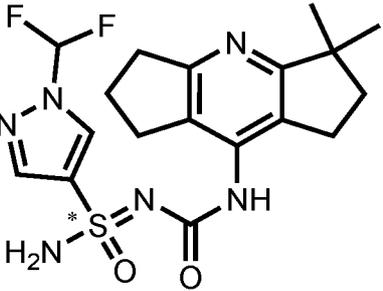
628b		696	
629		697a	
630		697b	
630a		698a	

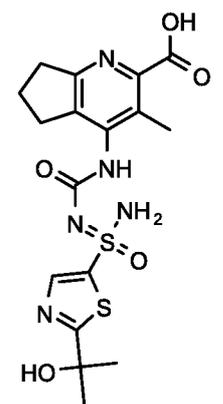
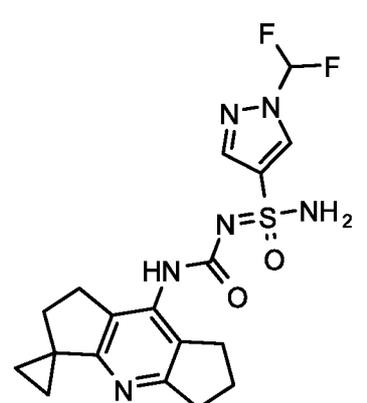
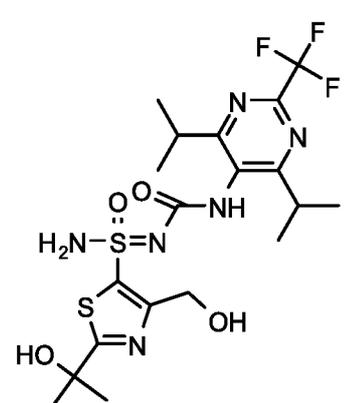
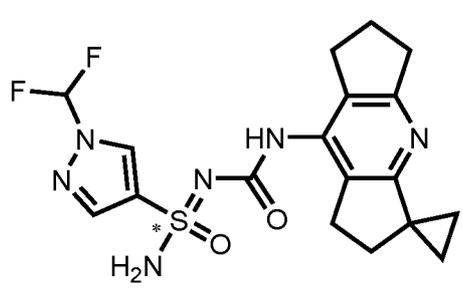
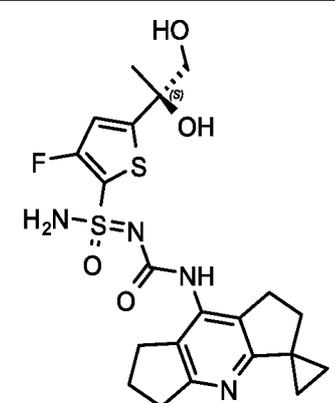
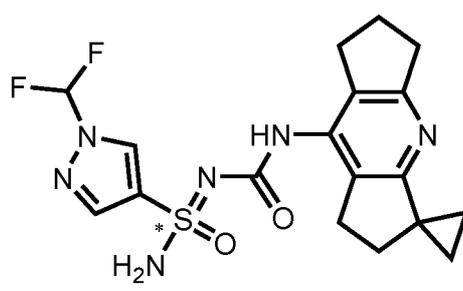
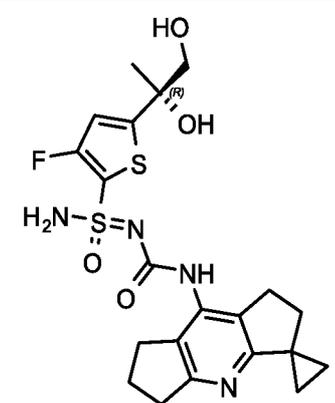
			
630b		698b	
631		699a	
631a		699b	
631b		699c	

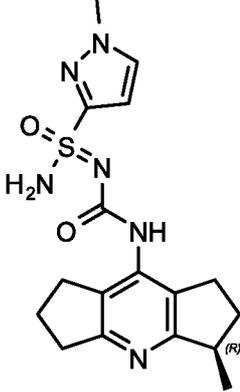
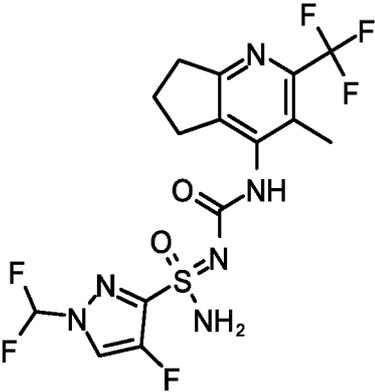
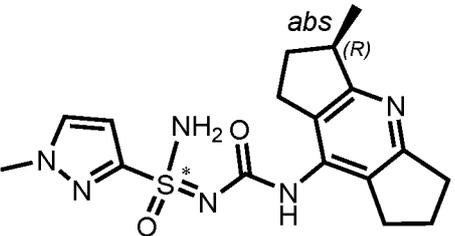
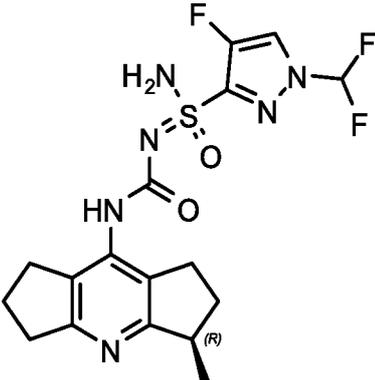
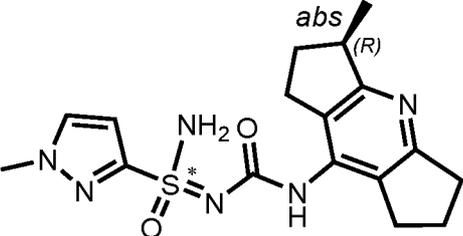
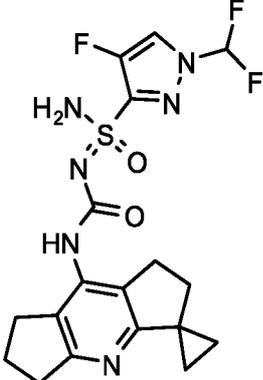
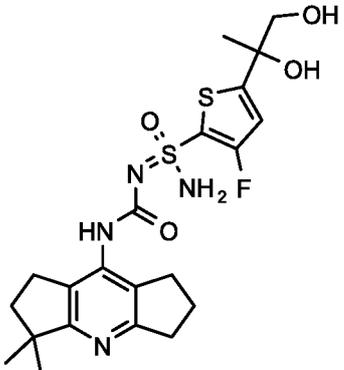
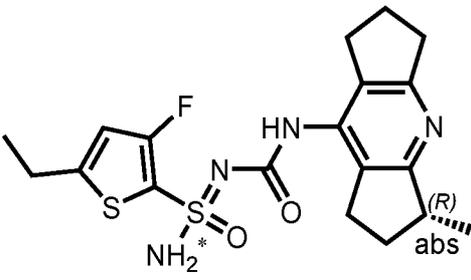
632		700a	
632a		700b	
632b		701a	
633		701b	
633a		702	

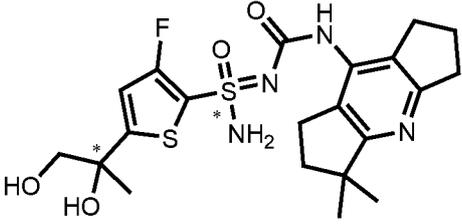
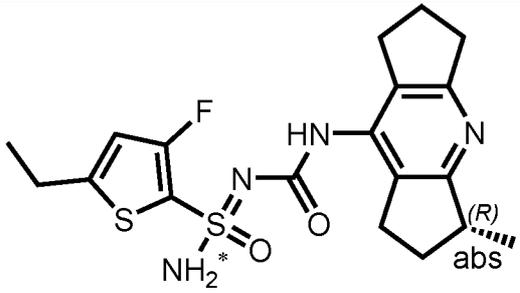
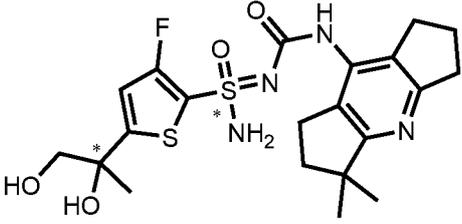
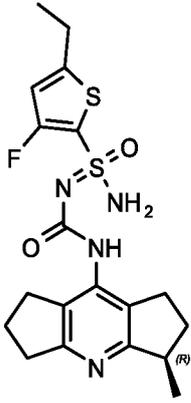
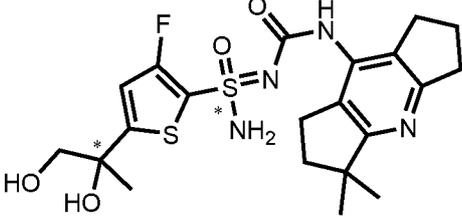
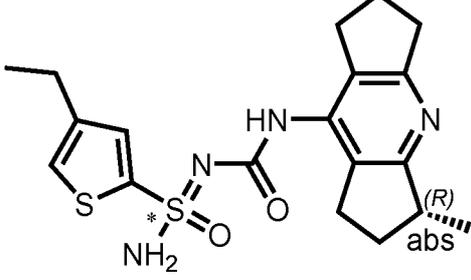
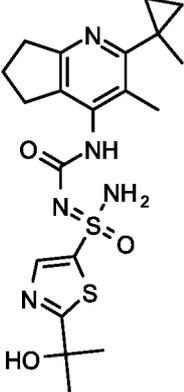
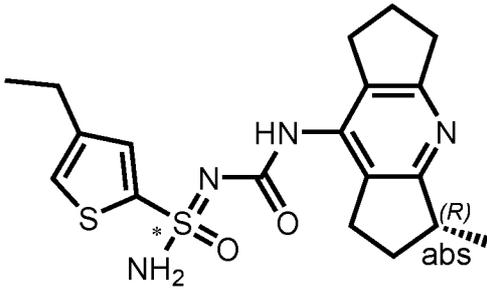
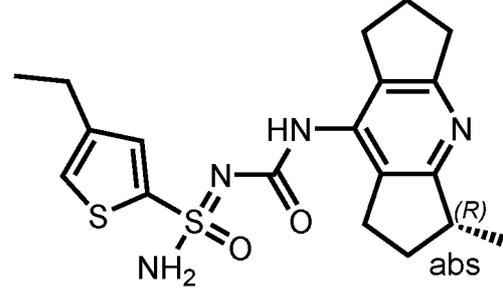
633b		703	
634		704	
634a		705a	

634b		705b	
635		706	
636a		707	
636b		708	

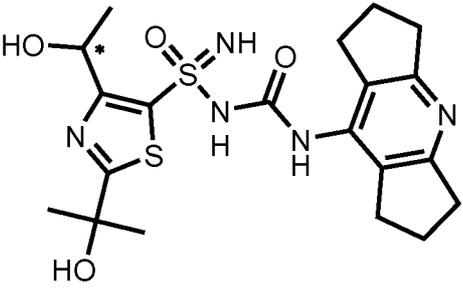
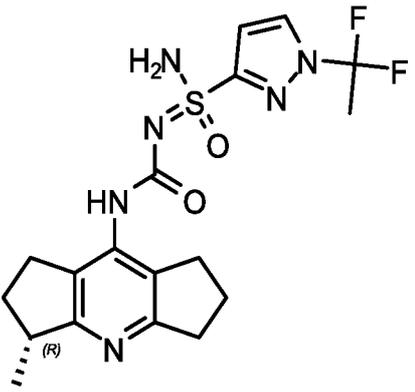
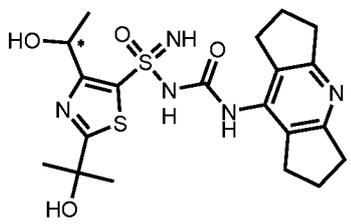
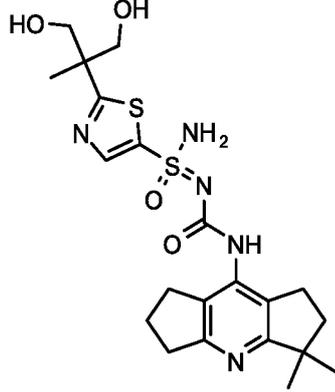
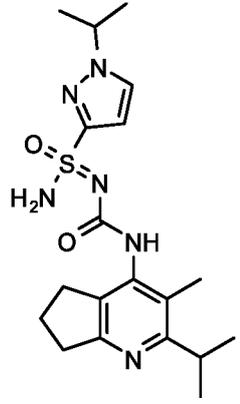
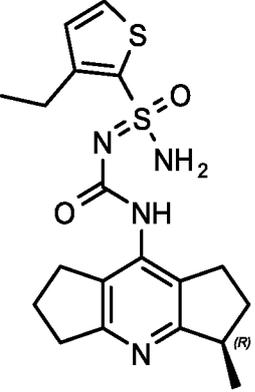
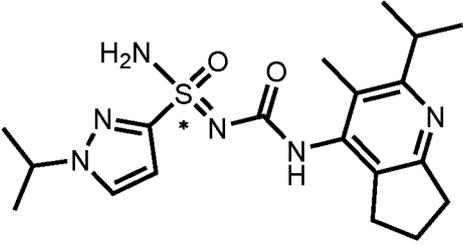
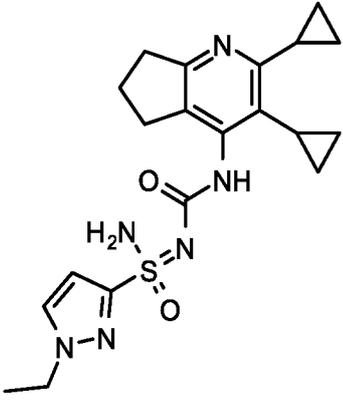
636c		709	
637		710	
637a		711	
637b		712	

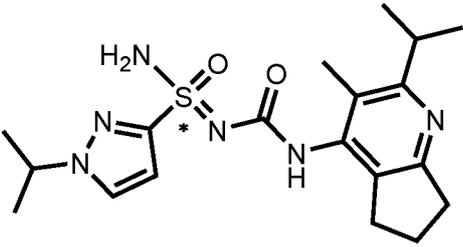
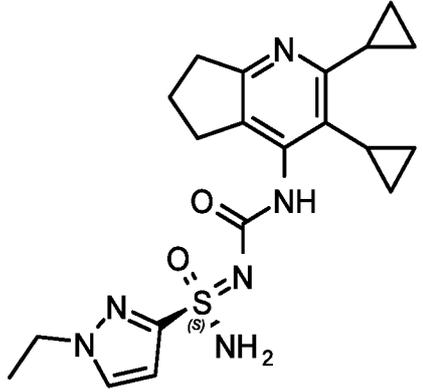
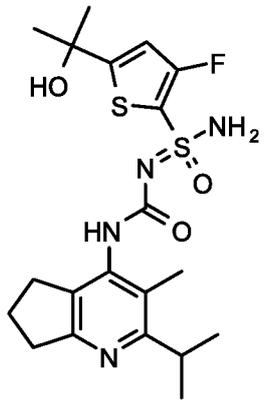
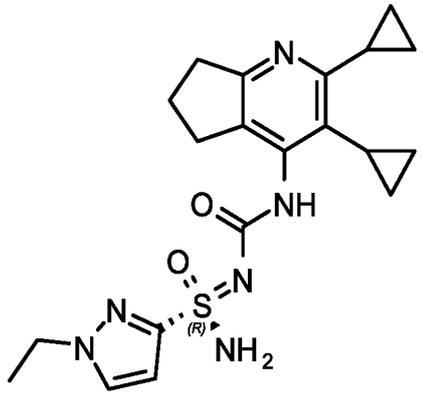
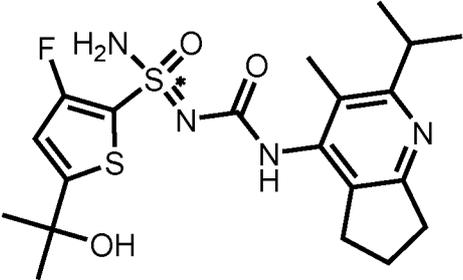
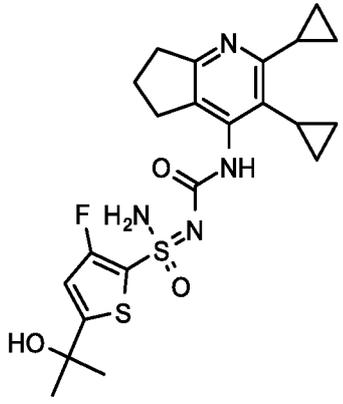
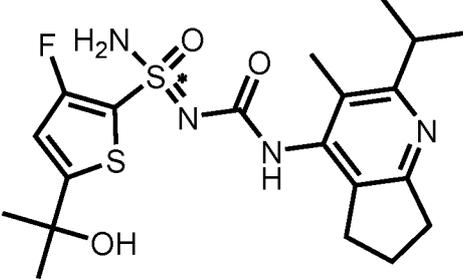
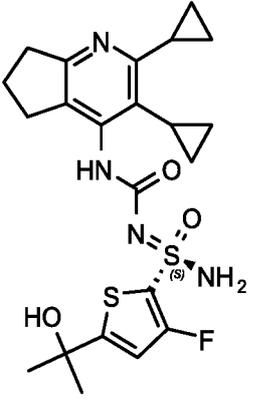
			
638		713	
638a		716a	
638b		716b	

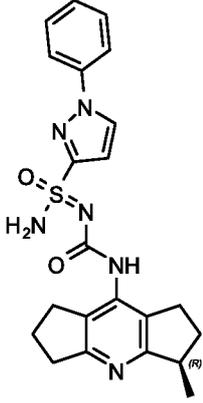
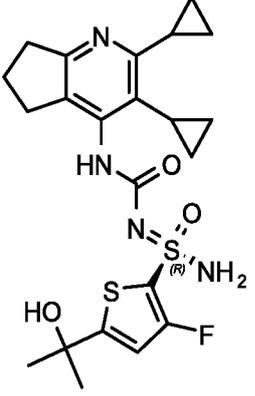
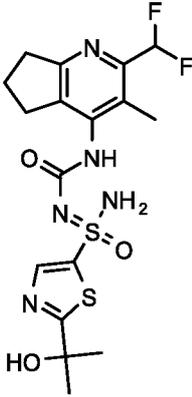
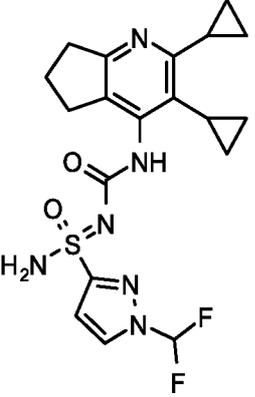
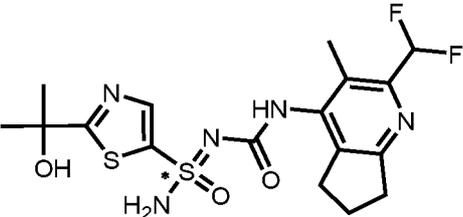
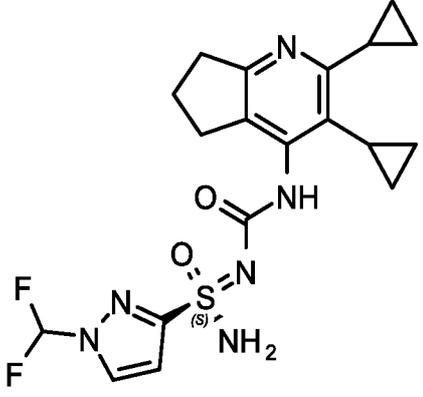
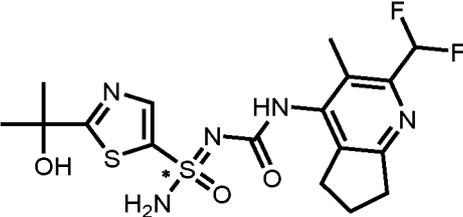
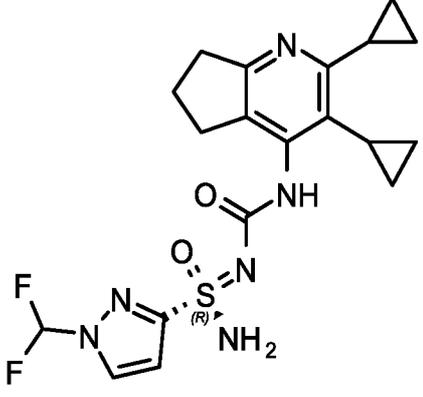
639		717	
639a		718a	
639b		719	
640		720a	

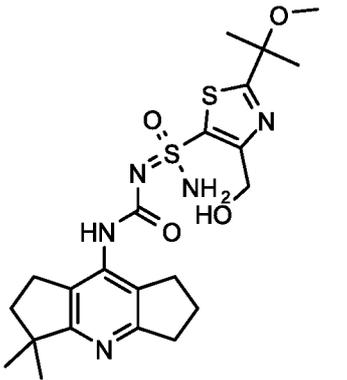
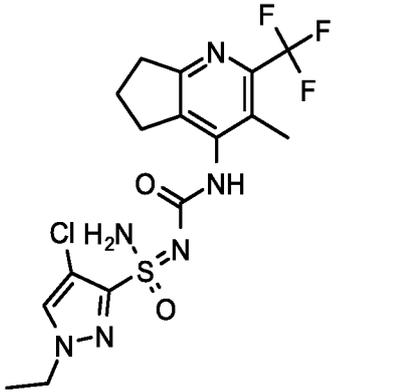
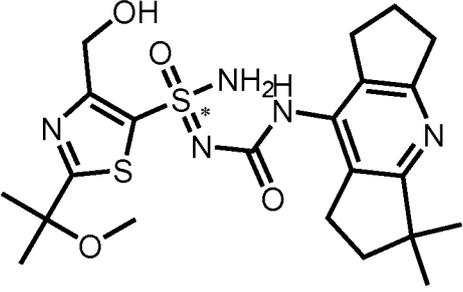
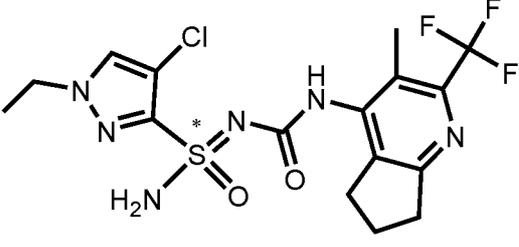
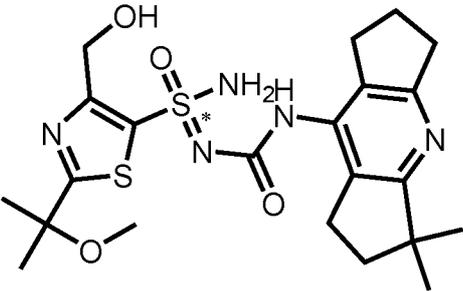
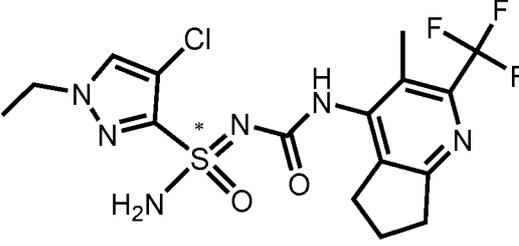
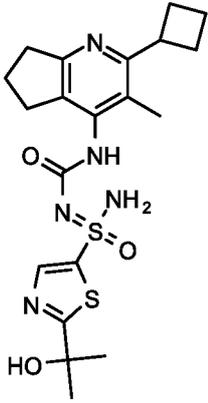
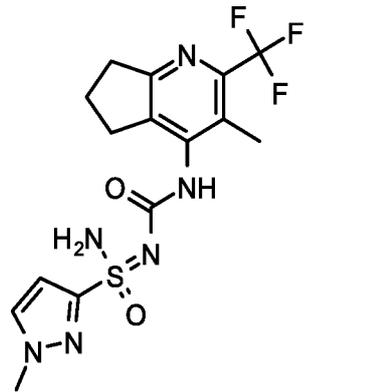
640a		720b	
640b		720c	
640c		721a	
641		721b	
642		721c	

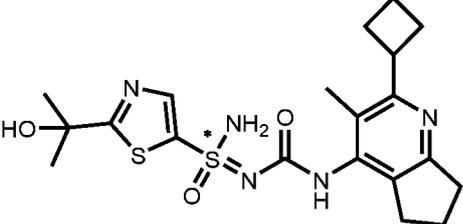
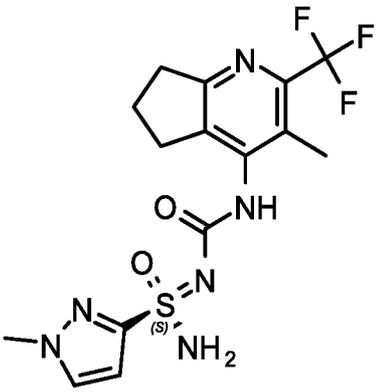
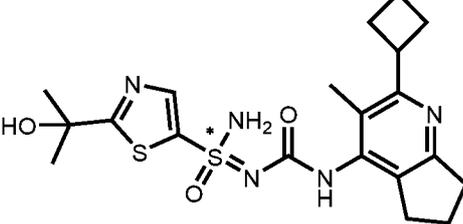
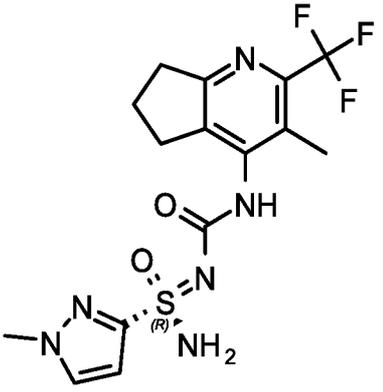
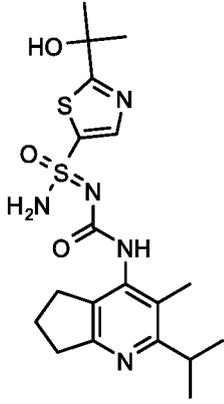
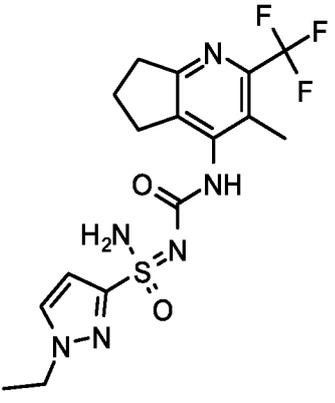
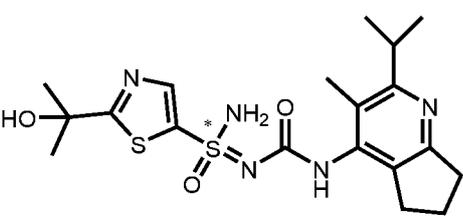
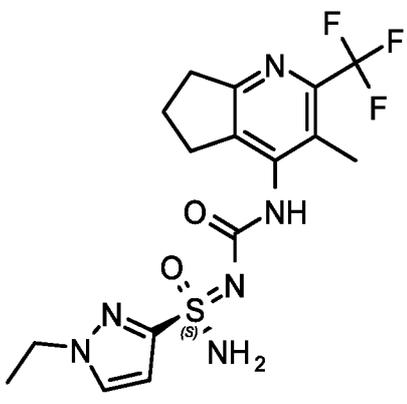
642a		722	
642b		723a	
643		723b	

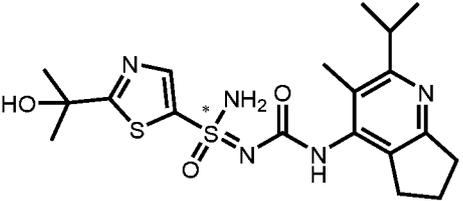
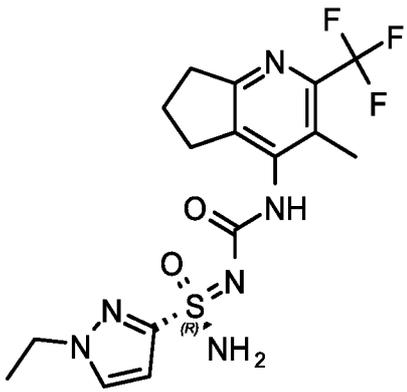
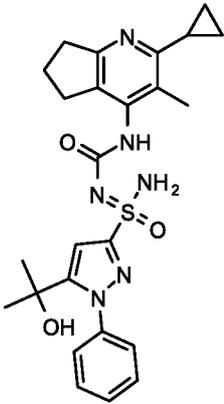
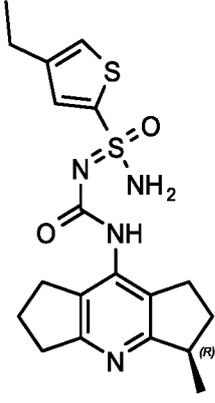
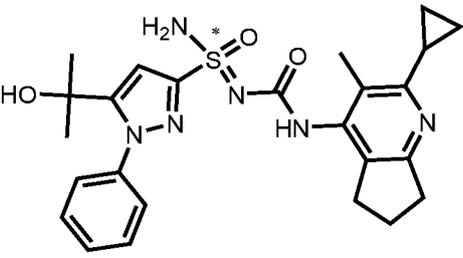
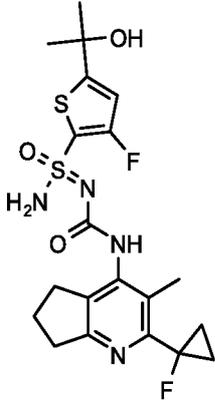
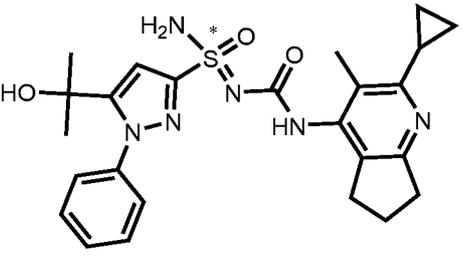
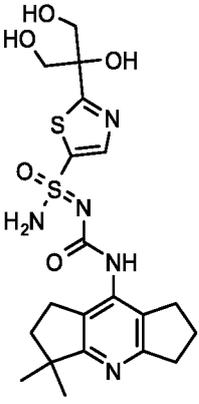
643a		723c	
643b		724	
644		725a	
644a		726	

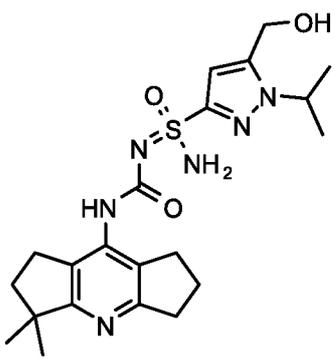
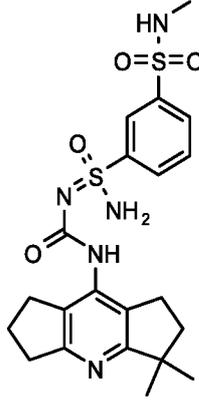
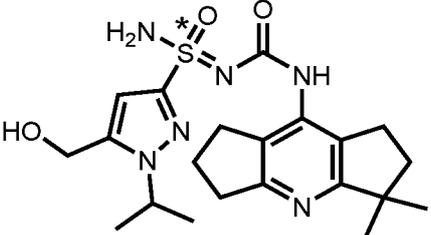
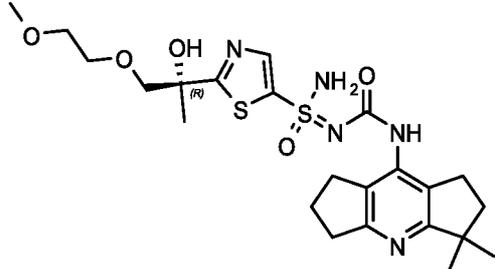
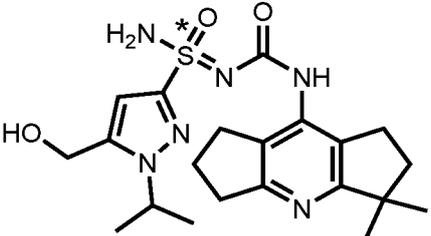
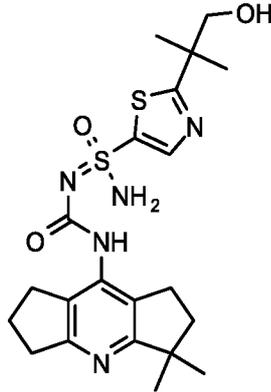
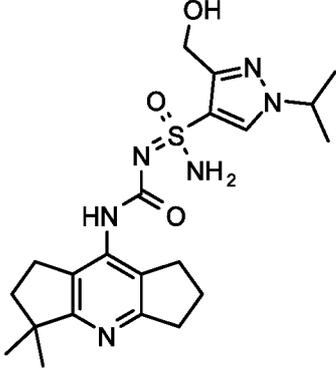
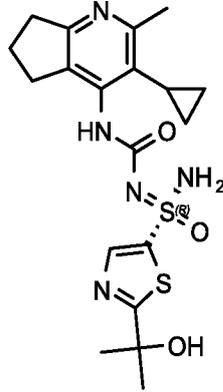
644b		726a	
645		726b	
645a		727	
645b		727a	

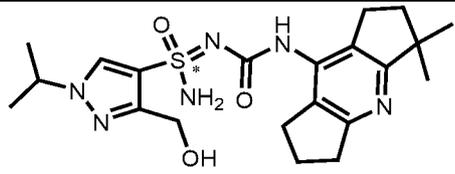
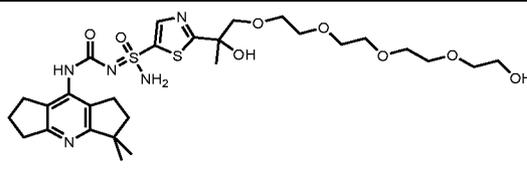
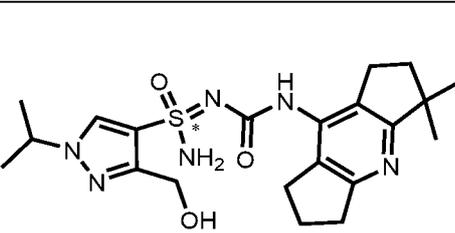
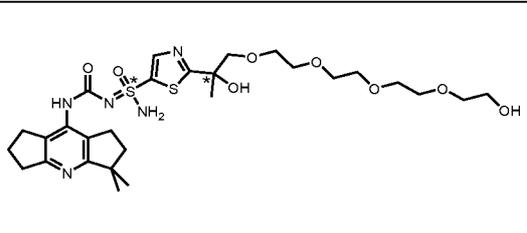
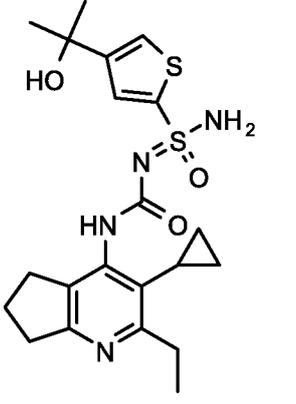
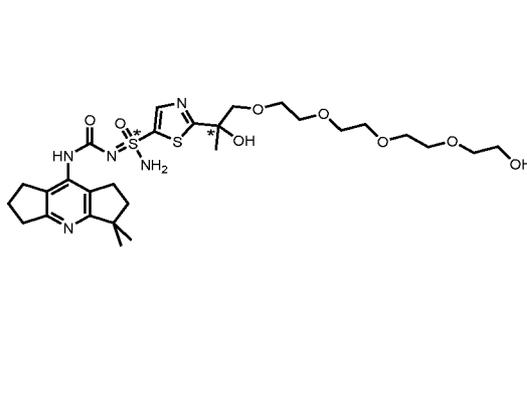
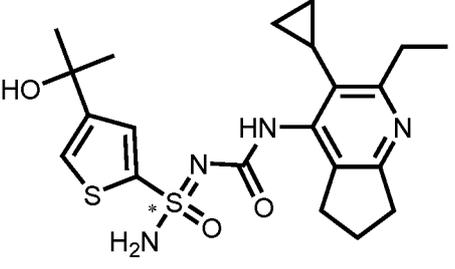
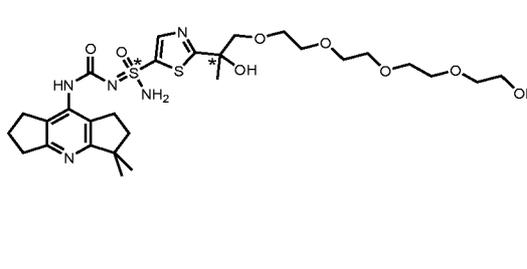
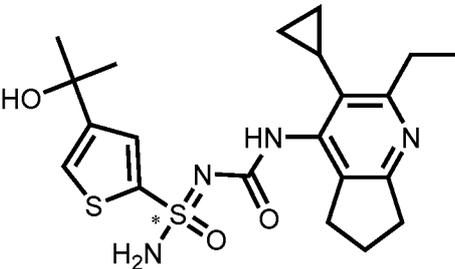
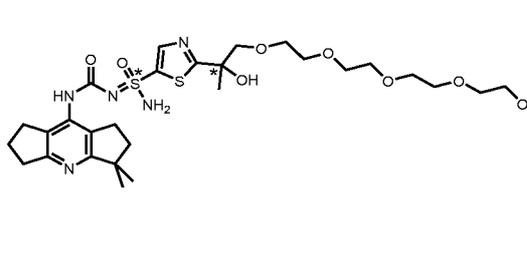
646a		727b	
647		728	
647a		728a	
647b		728b	

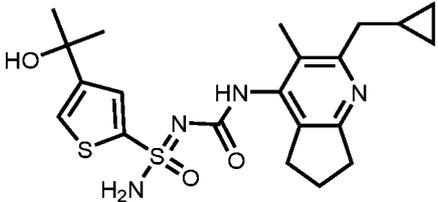
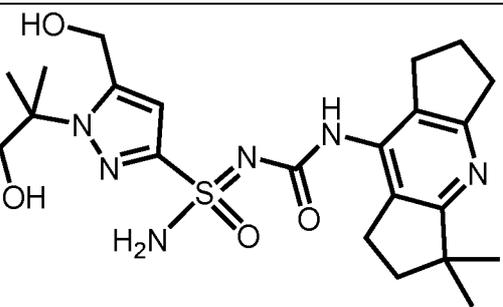
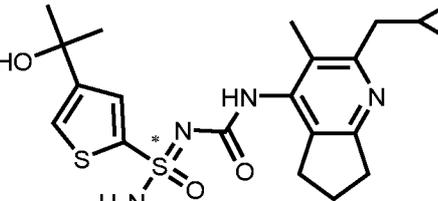
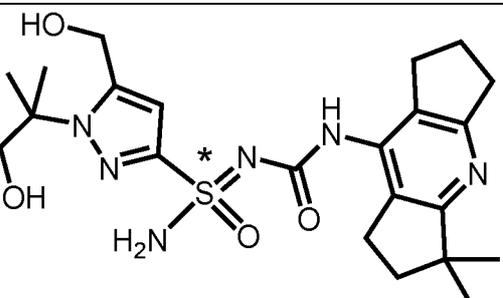
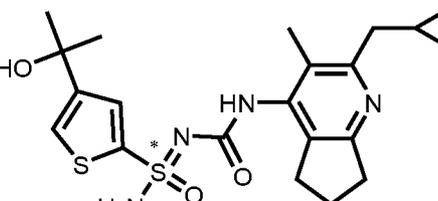
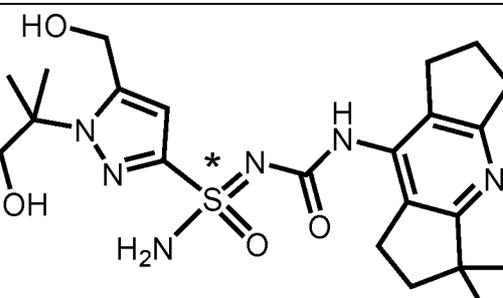
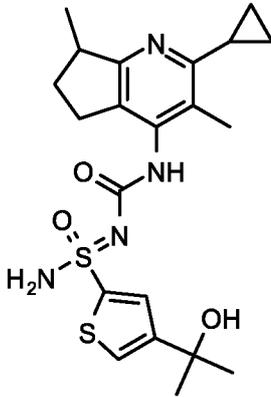
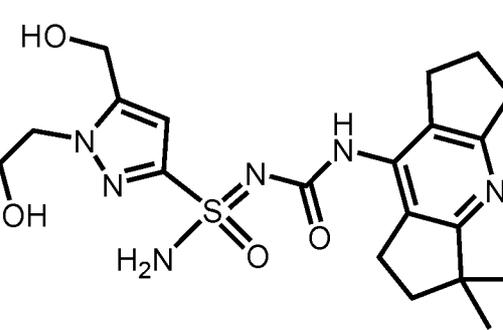
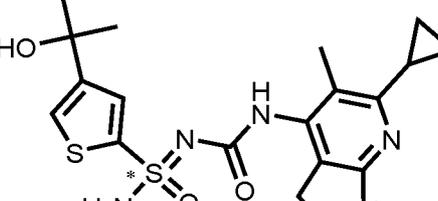
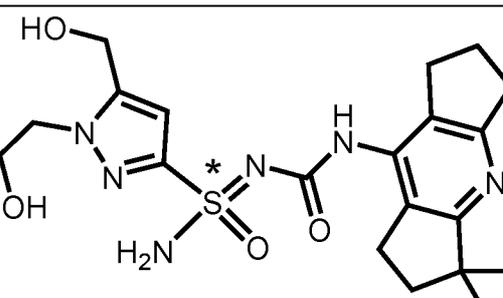
648		729	
648a		729a	
648b		729b	
649		730	

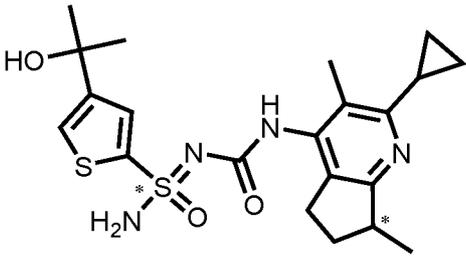
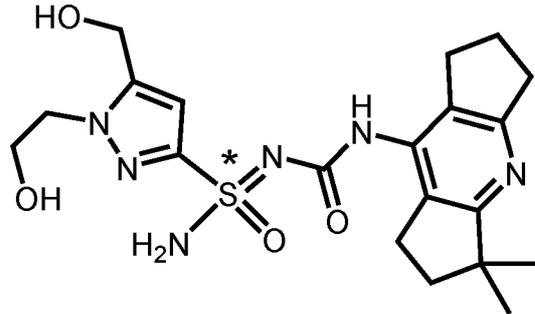
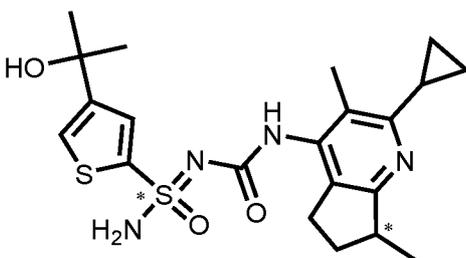
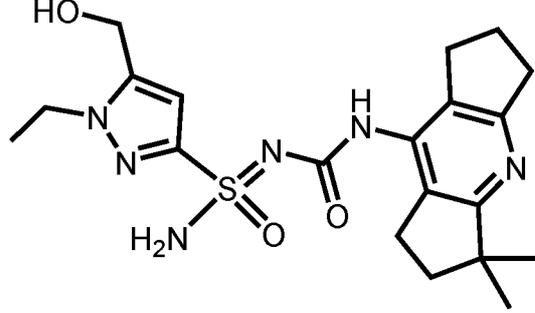
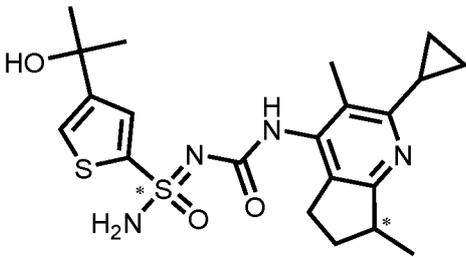
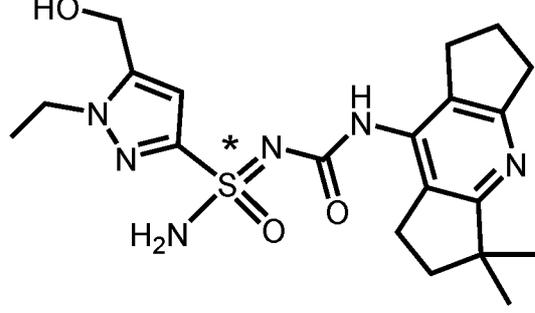
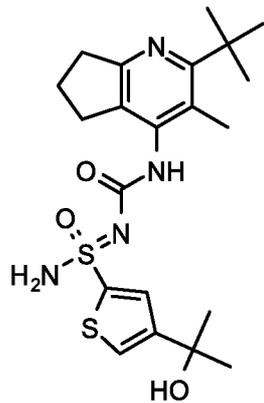
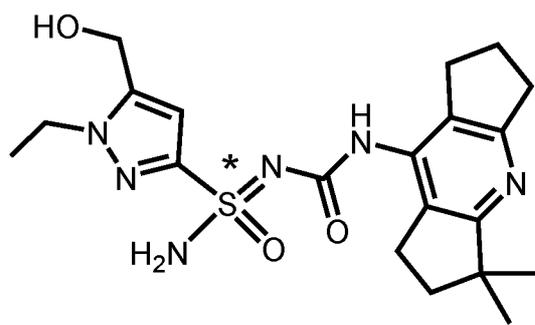
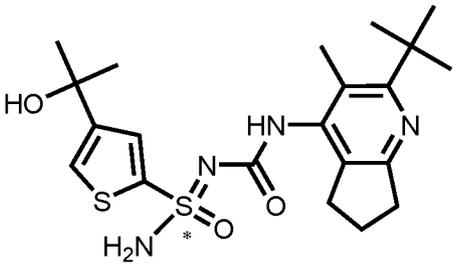
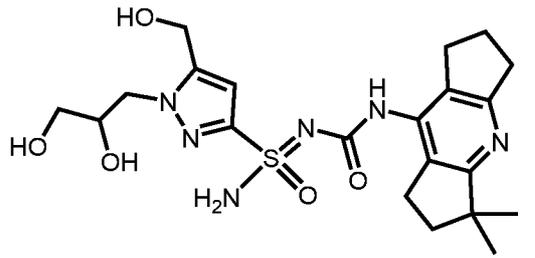
649a		730a	
649b		730b	
650		731	
650a		731a	

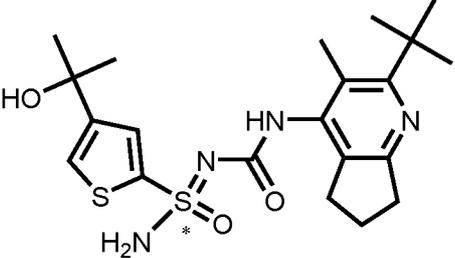
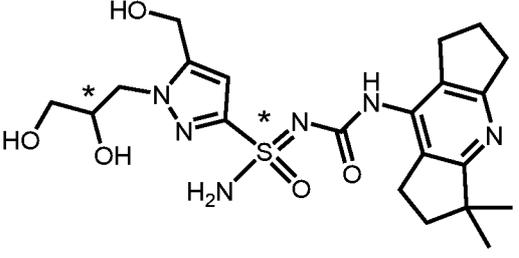
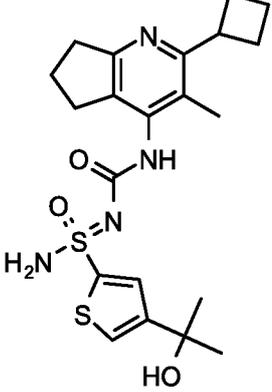
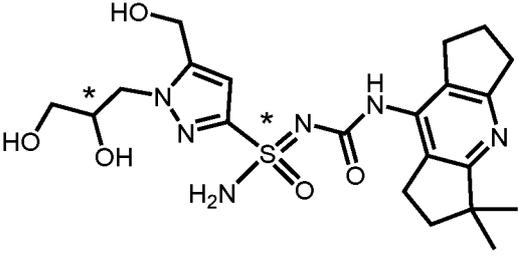
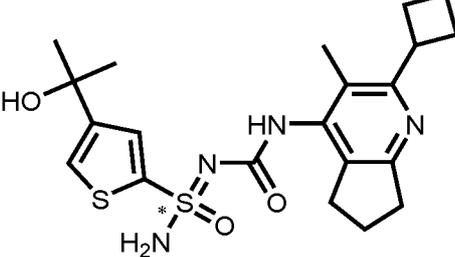
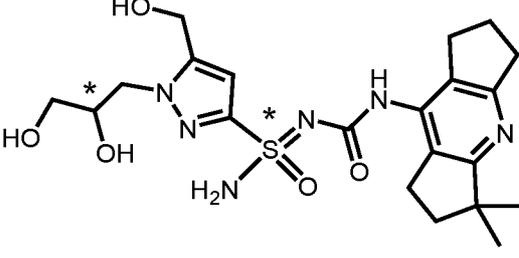
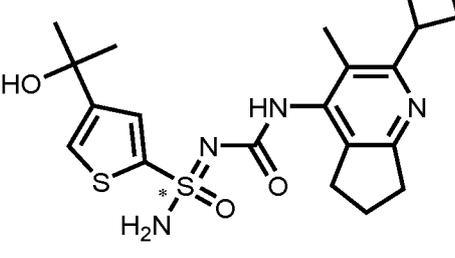
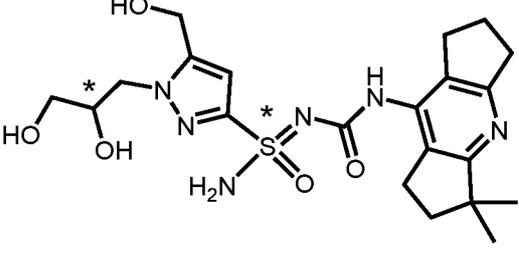
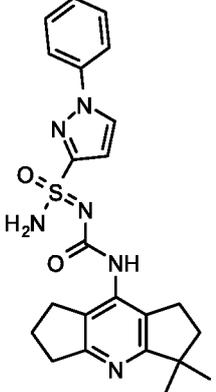
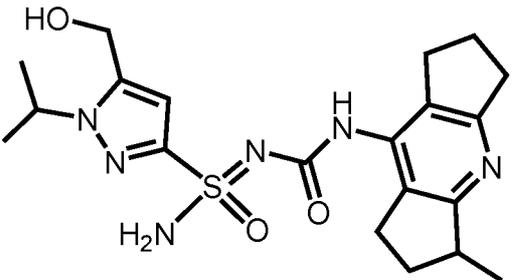
650b		731b	
651		732a	
651a		733	
651b		734	

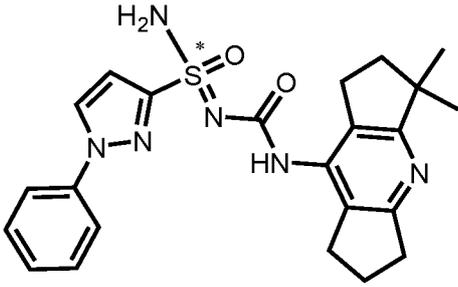
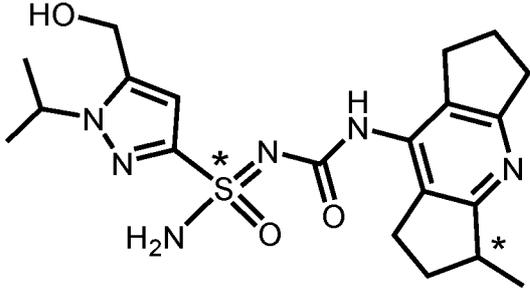
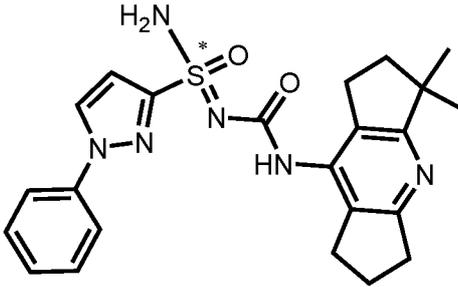
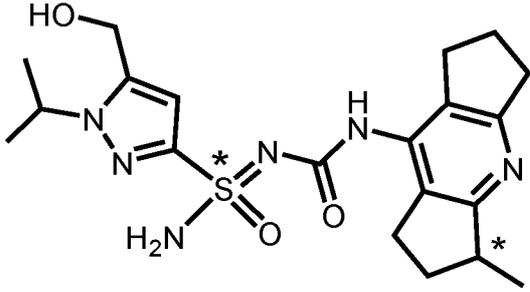
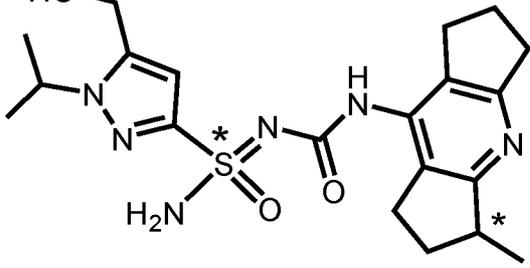
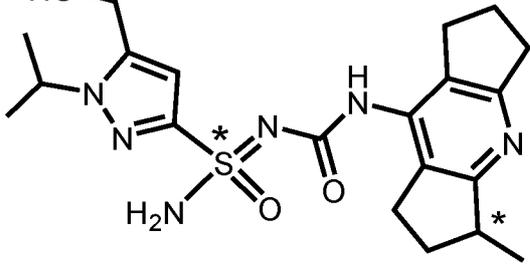
652		735	
652a		736	
652b		737	
653		738	

653a		739	
653b		739a	
654		739b	
654a		739c	
654b		739d	

655		740	
655a		740a	
655b		740b	
656		741	
656a		741a	

656b		741b	
656c		742	
656d		742a	
657		742b	
657a		743	

657b		743a	
658		743b	
658a		743c	
658b		743d	
659		744	

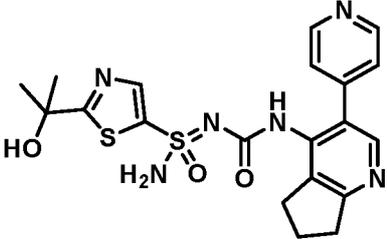
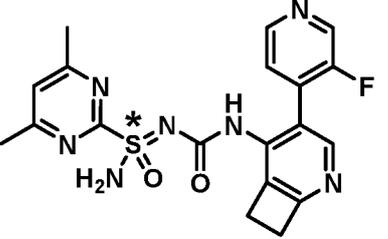
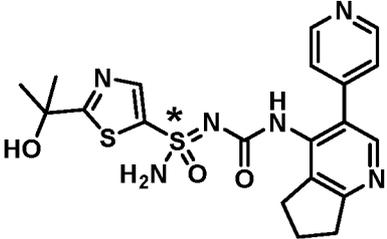
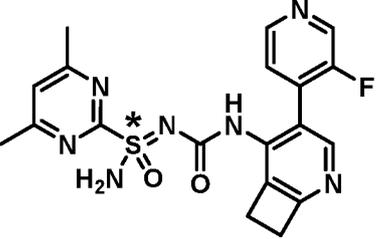
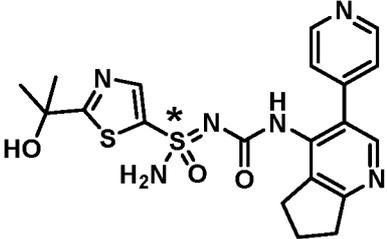
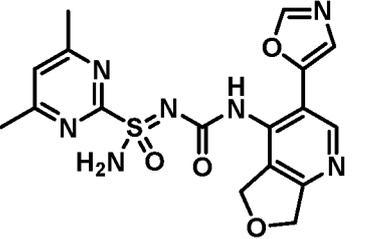
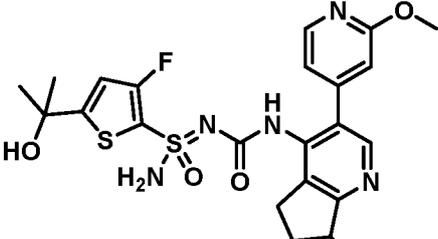
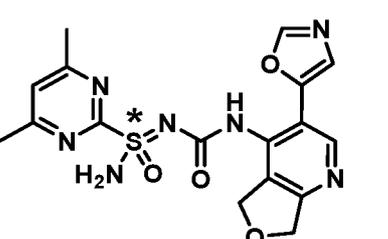
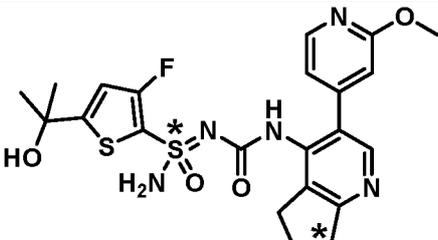
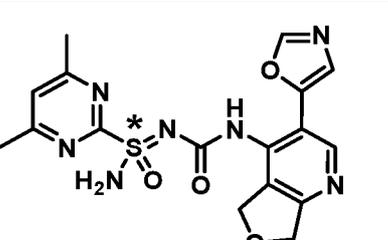
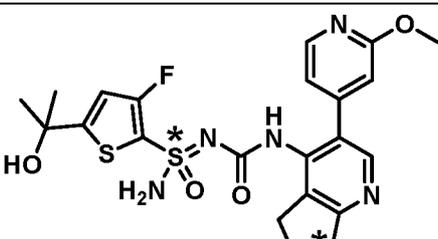
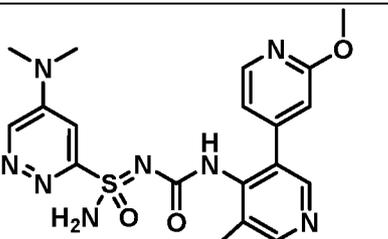
659a		744a	
659b		744b	
		744c	
		744d	

и их фармацевтически приемлемых солей.

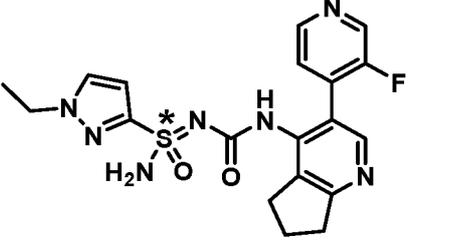
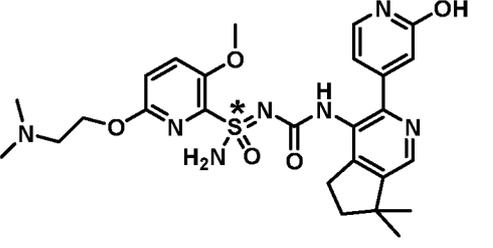
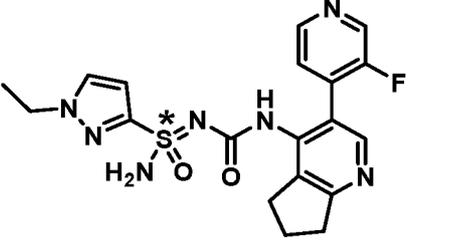
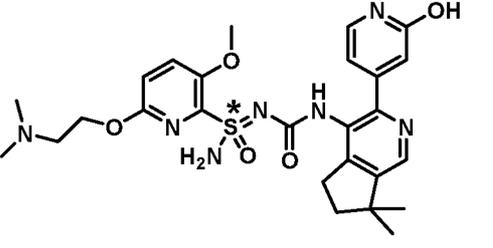
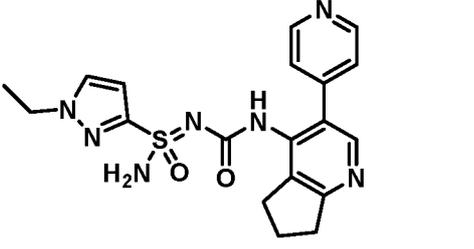
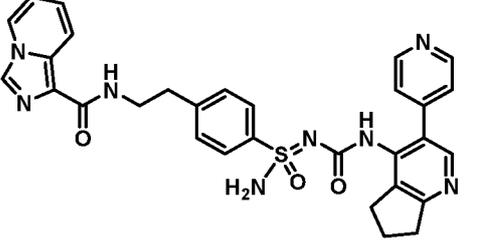
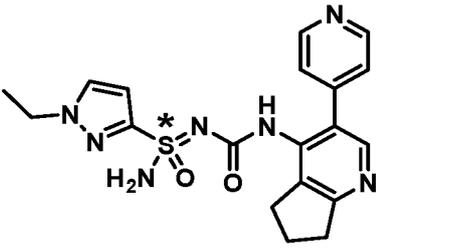
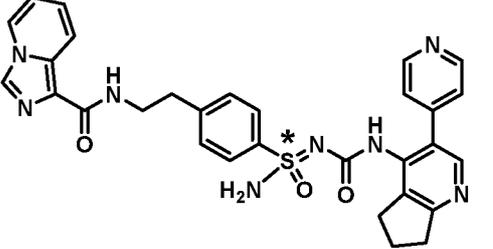
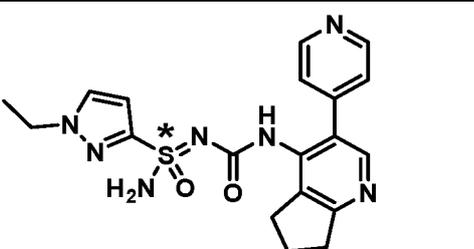
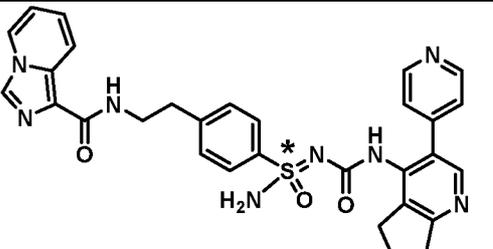
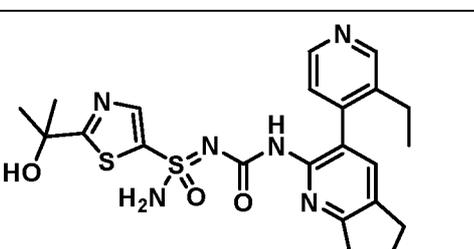
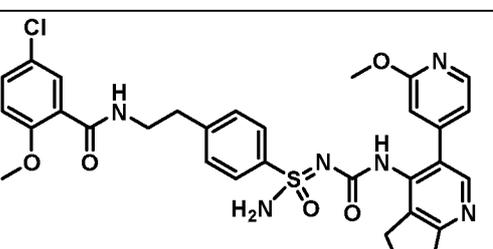
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, представленных в **таблице 1D** ниже:

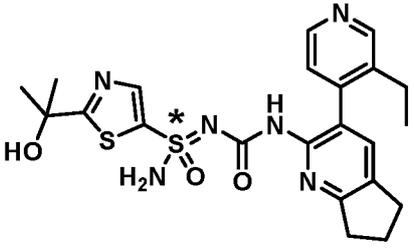
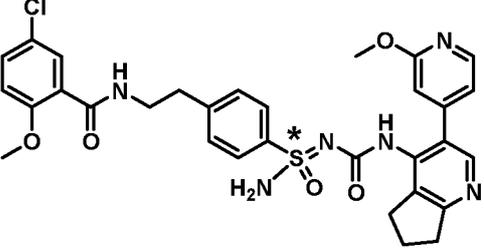
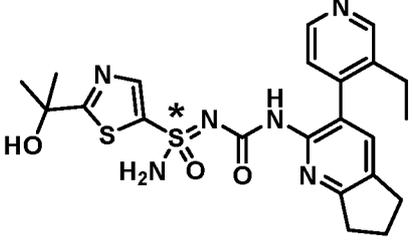
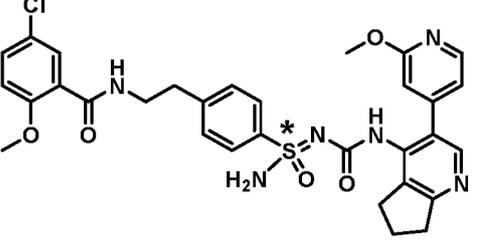
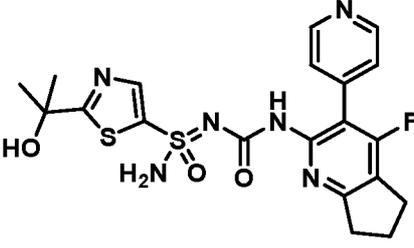
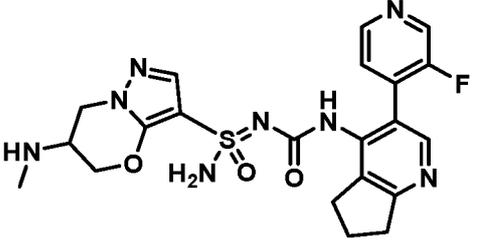
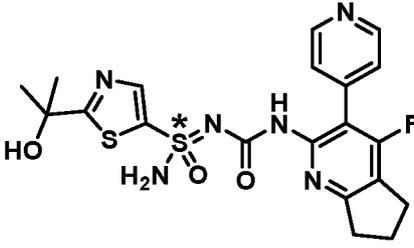
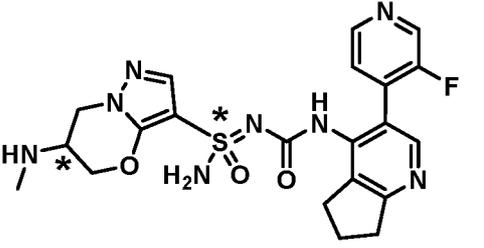
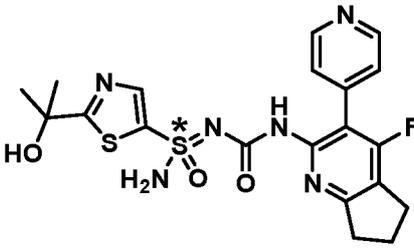
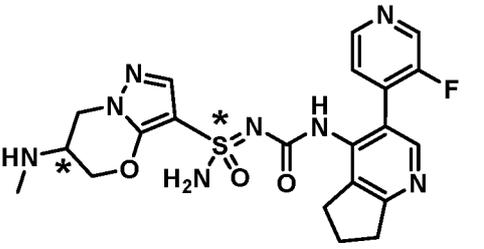
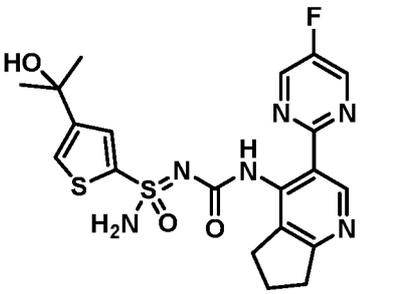
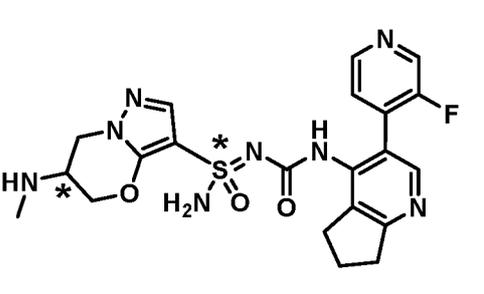
Таблица 1D

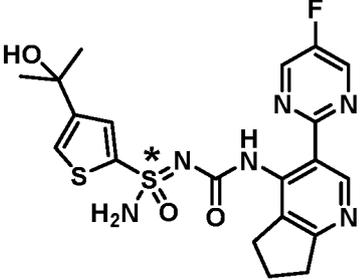
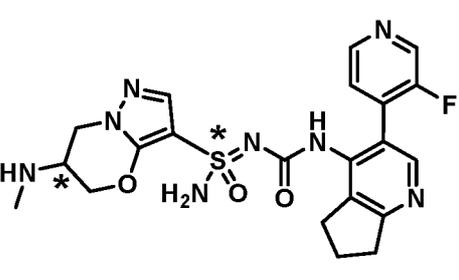
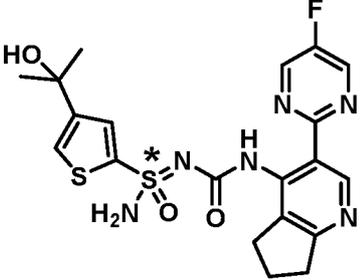
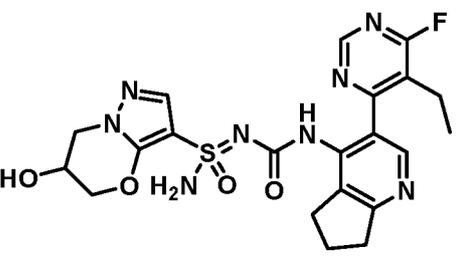
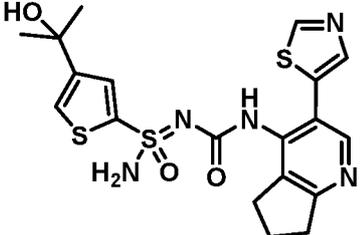
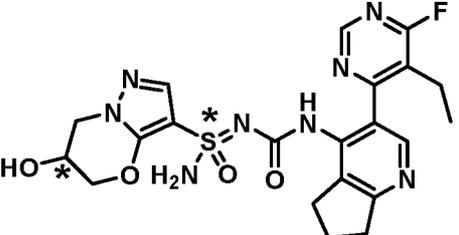
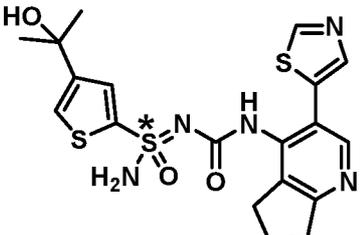
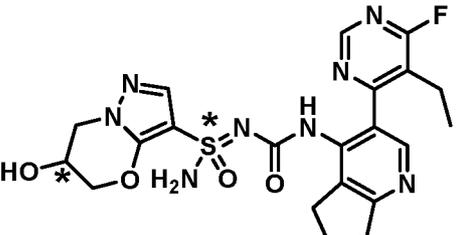
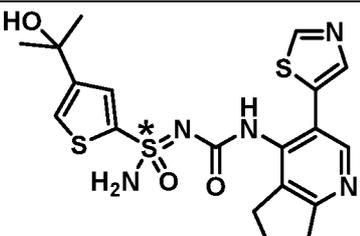
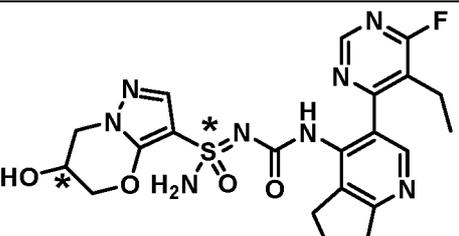
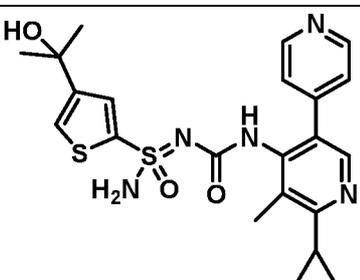
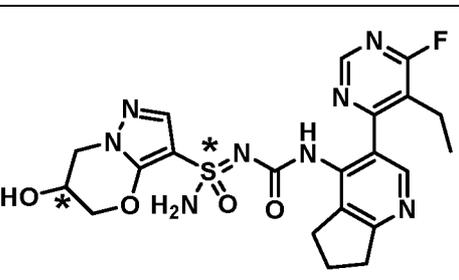
№ соед.	Структура	№ соед.	Структура

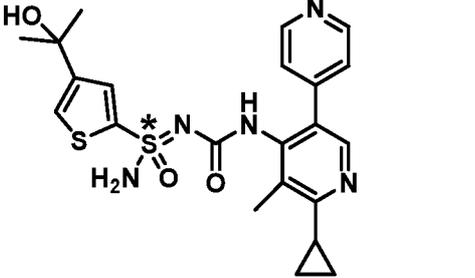
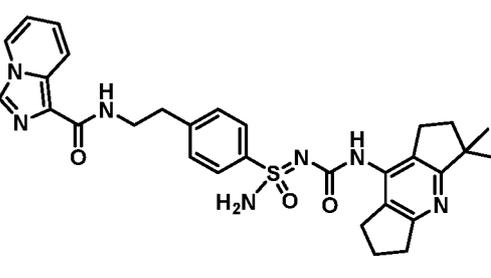
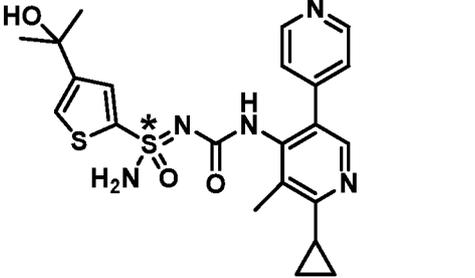
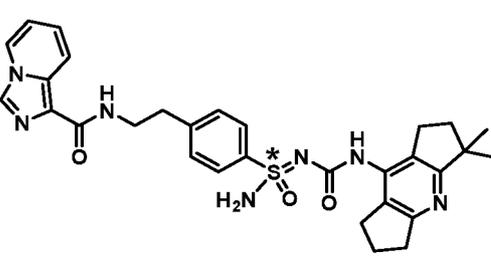
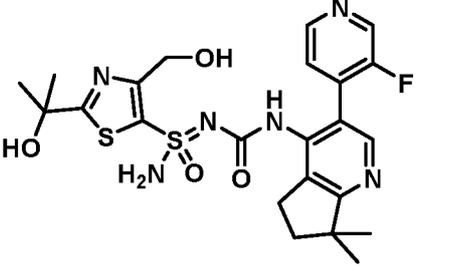
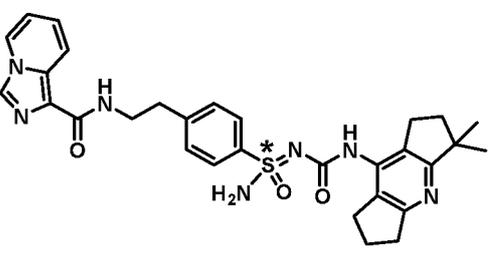
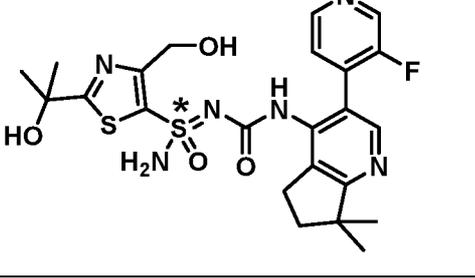
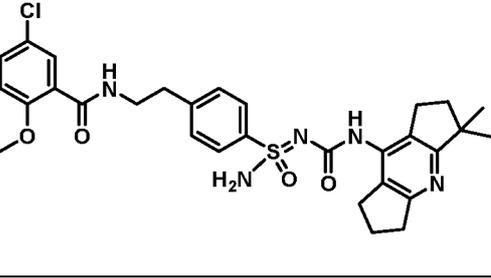
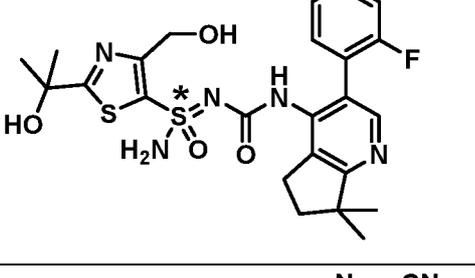
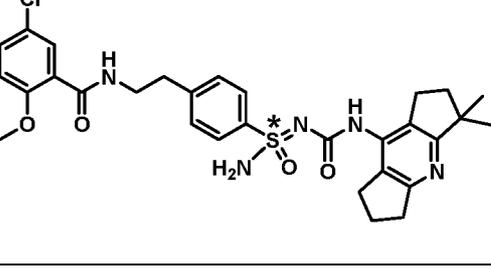
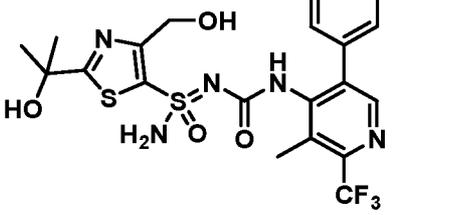
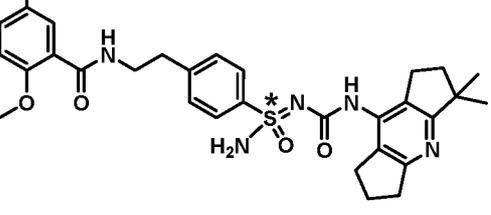
801		821a	
801a		821b	
801b		822	
802		822a	
802a		822b	
802b		823	

802c		823a	
802d		823b	
803		824	
803a		824a	
803b		824b	
804		825	

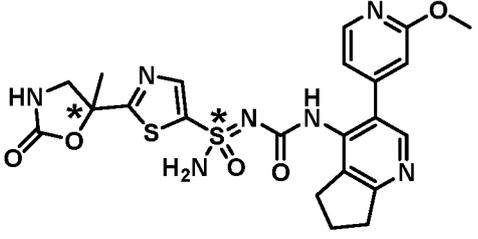
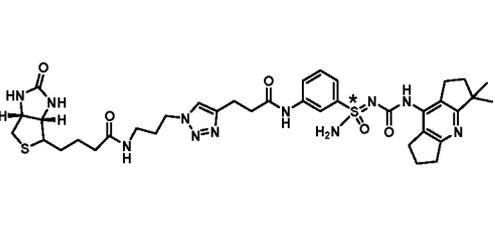
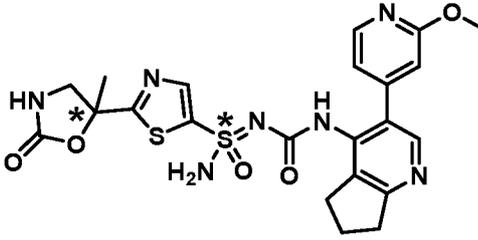
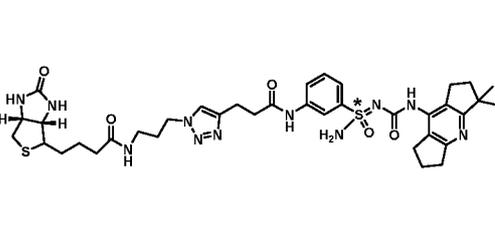
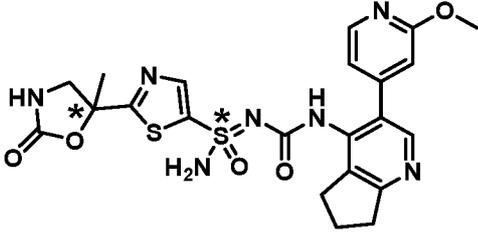
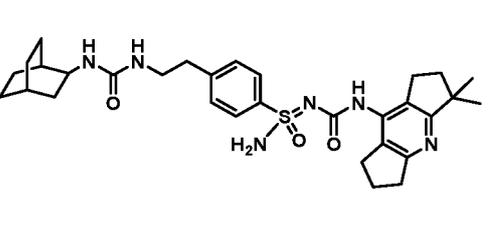
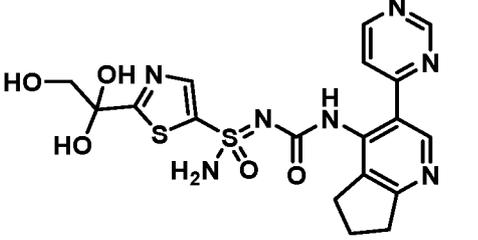
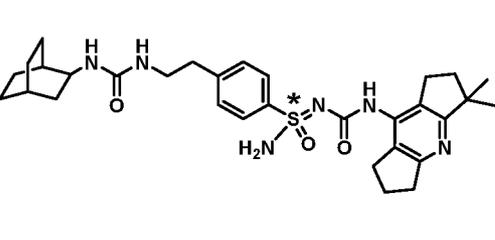
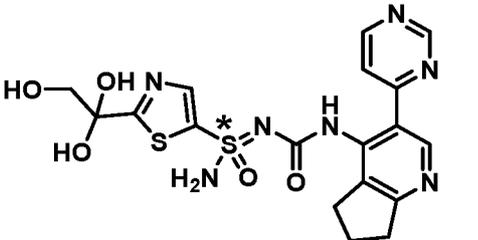
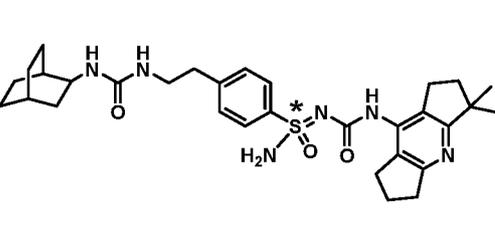
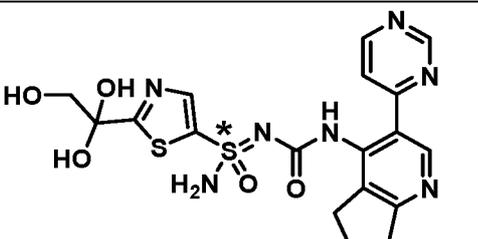
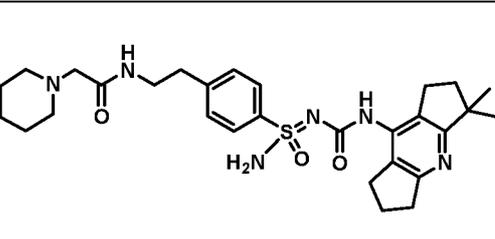
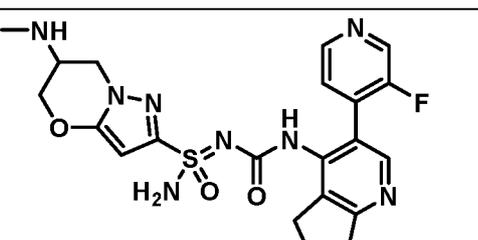
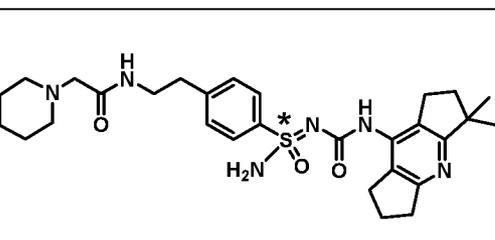
804a		825a	
804b		825b	
805		826	
805a		826a	
805b		826b	
806		827	

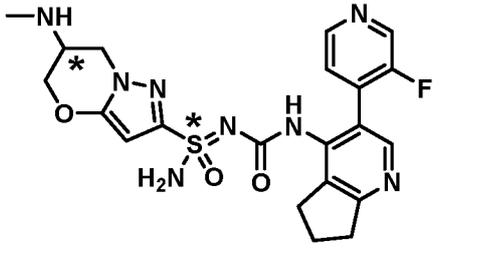
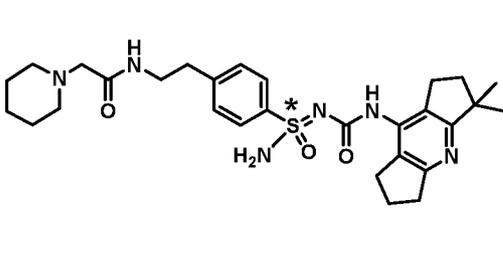
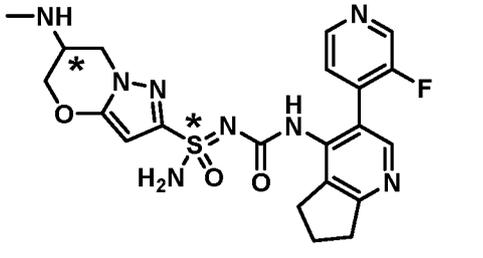
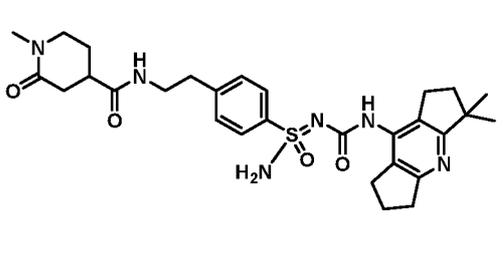
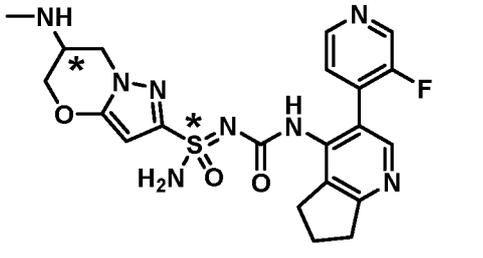
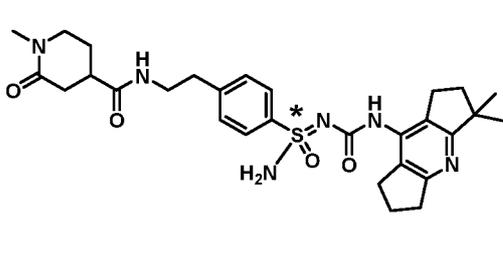
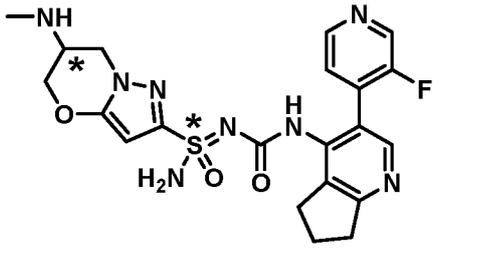
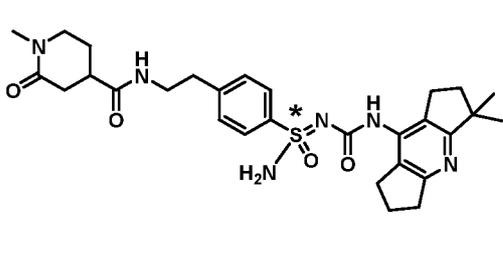
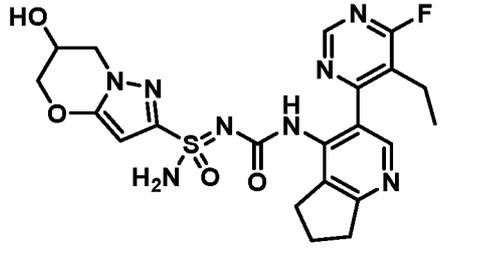
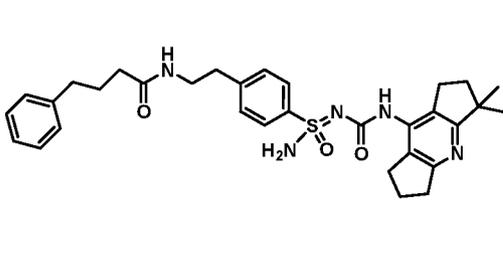
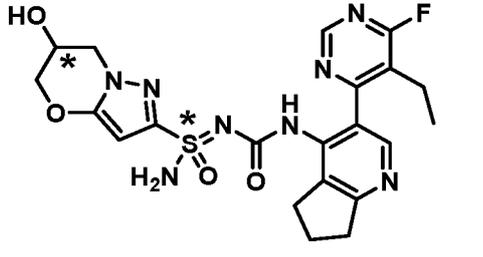
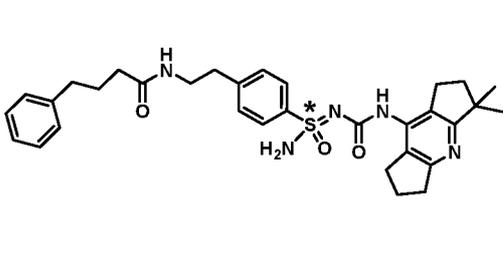
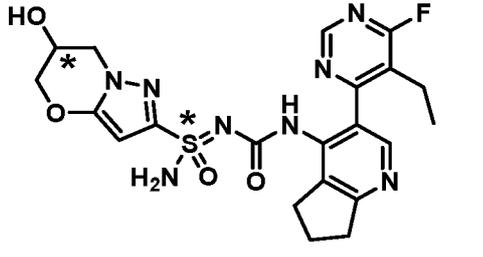
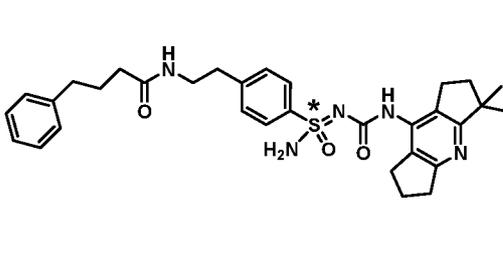
806a		827a	
806b		827b	
807		828	
807a		828a	
807b		828b	
808		828c	

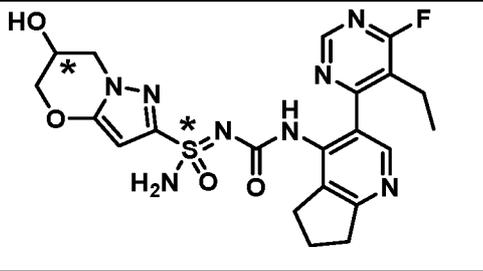
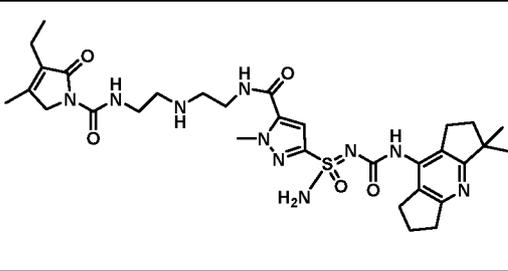
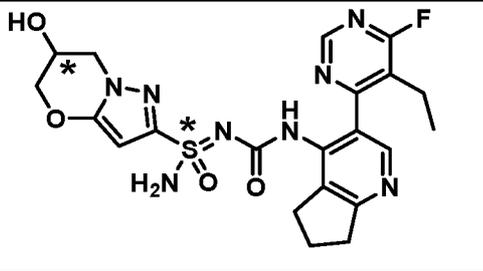
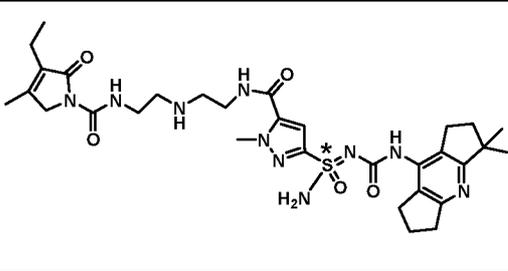
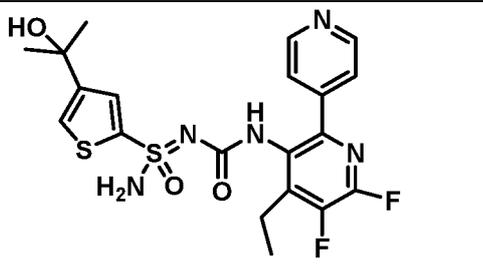
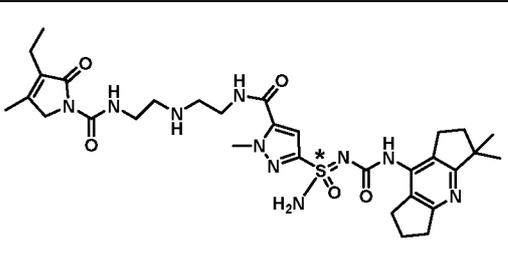
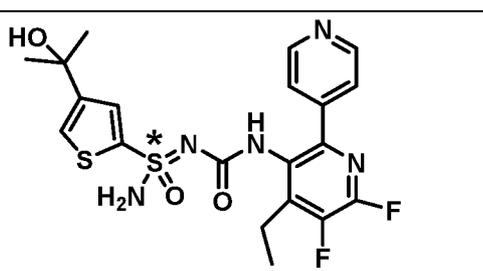
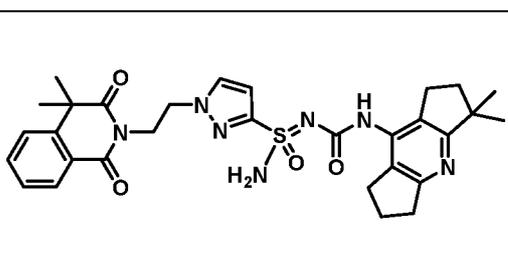
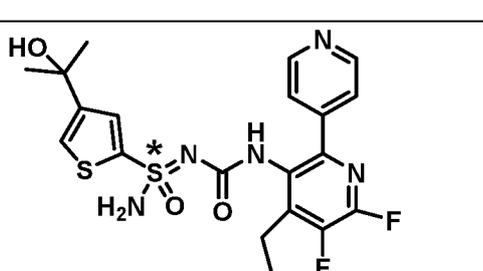
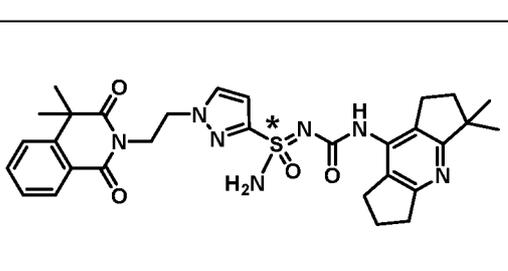
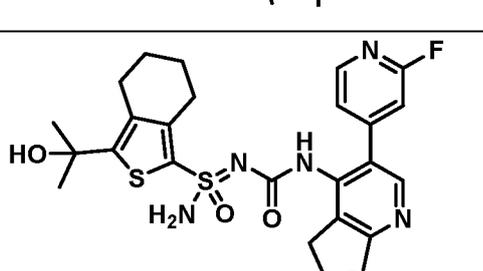
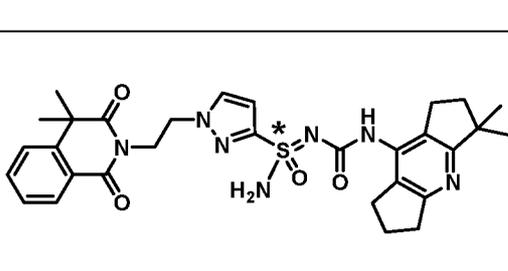
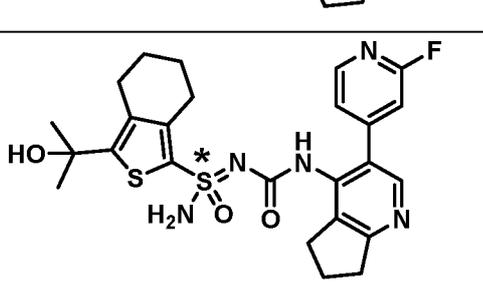
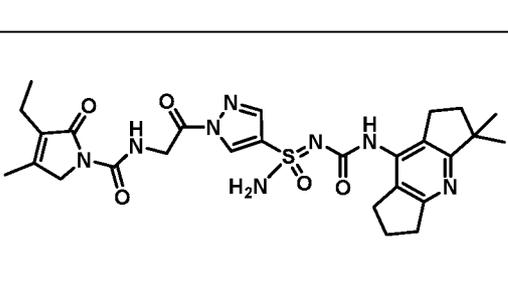
808a		828d	
808b		829	
809		829a	
809a		829b	
809b		829c	
810		829d	

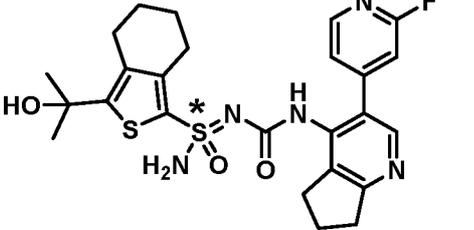
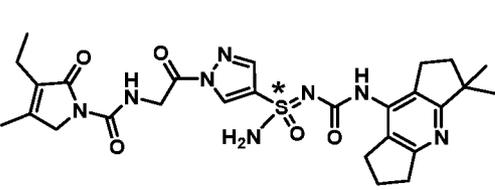
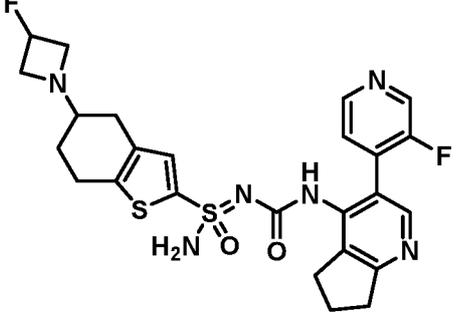
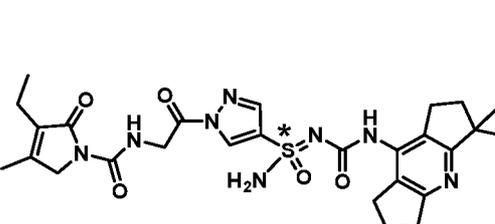
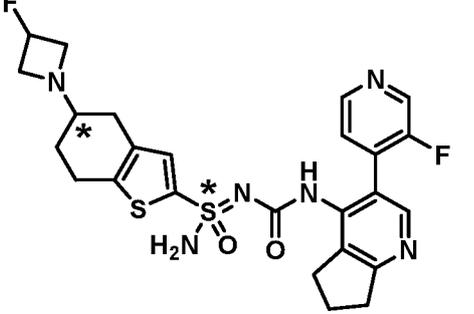
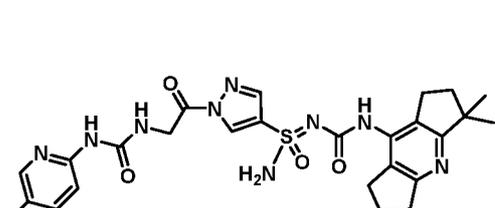
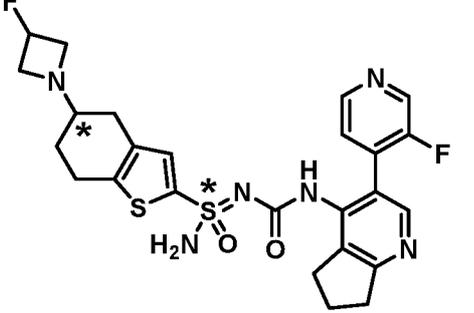
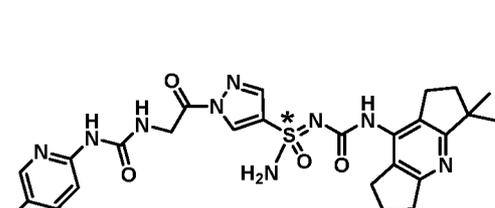
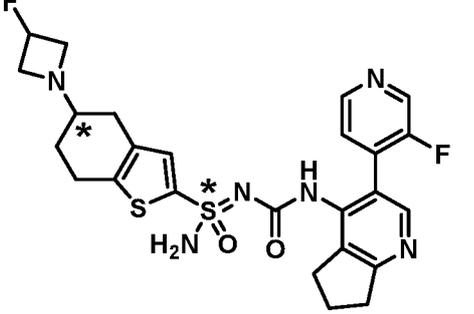
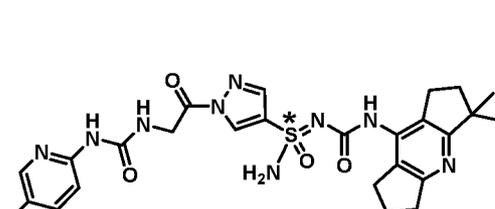
811a		830	
811b		830a	
811		830b	
811a		831	
811b		831a	
812		831b	

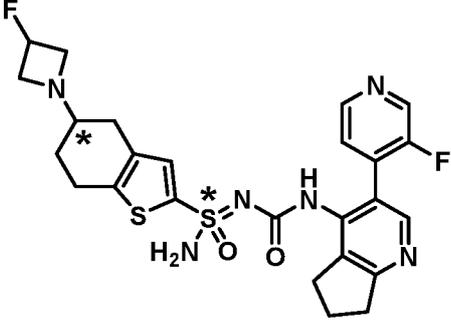
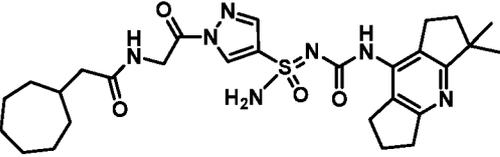
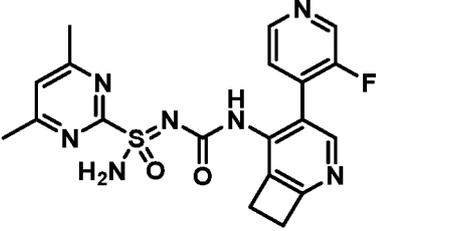
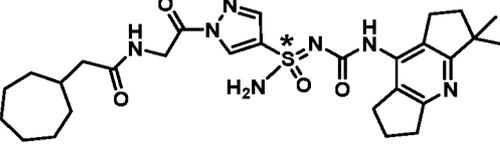
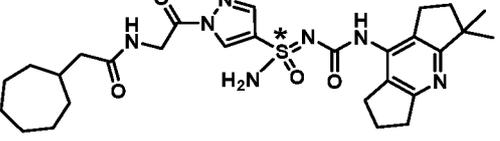
812a		832	
812b		832a	
813		832b	
813a		833	
813b		833a	
814		833b	
814a		834	

814b		834a	
814c		834b	
814d		835	
815		835a	
815a		835b	
815d		836	
816		836a	

816a		836b	
816b		837	
816c		837a	
816d		837b	
817		838	
817a		838a	
817b		838b	

817c		839	
817d		839a	
818		839b	
818a		840	
818b		840a	
819		840b	
819a		841	

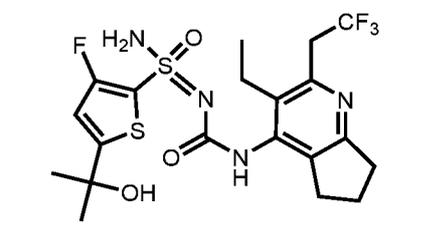
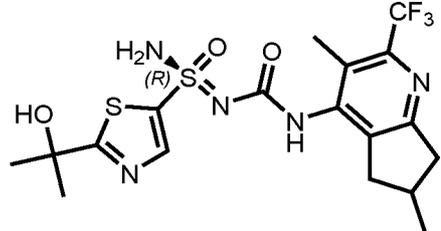
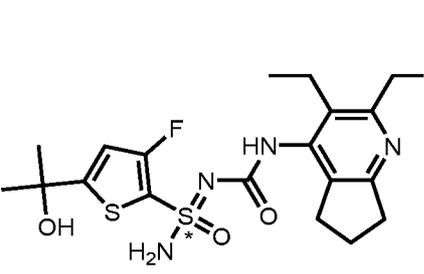
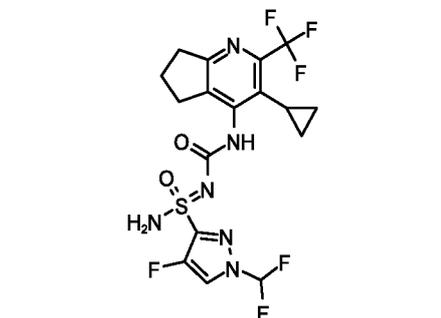
819b		841a	
820		841b	
820a		842	
820b		842a	
820c		842b	

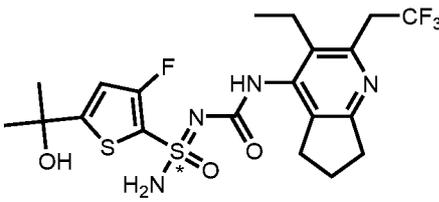
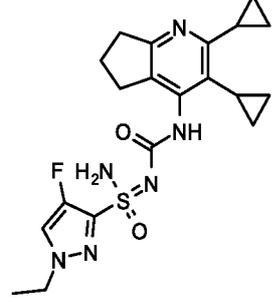
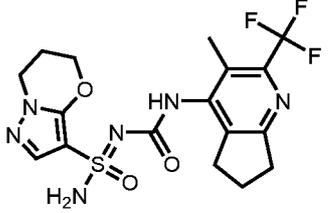
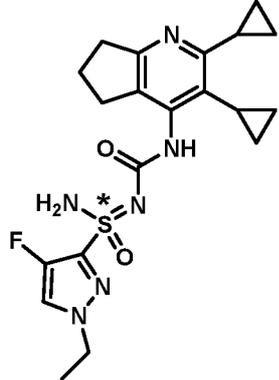
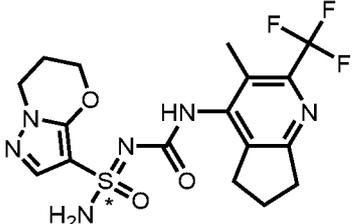
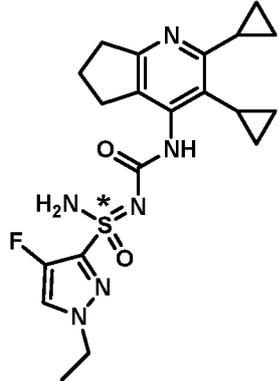
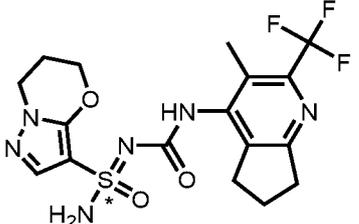
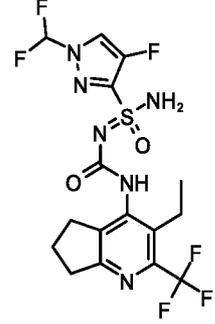
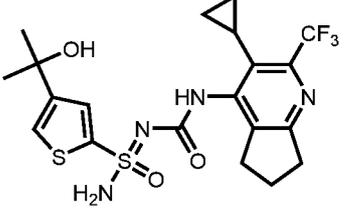
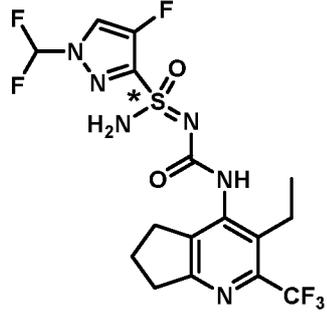
820d		843	
821		843a	
		843b	

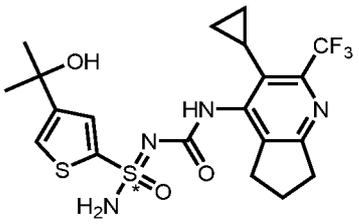
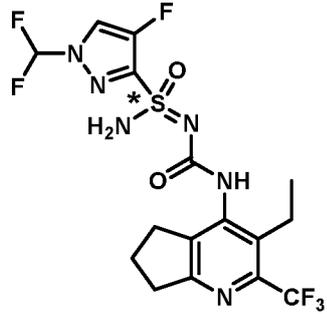
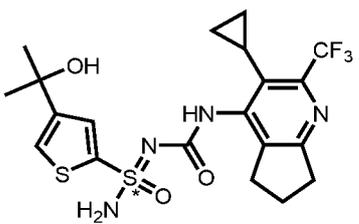
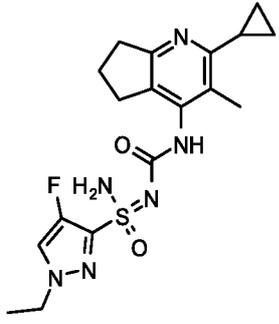
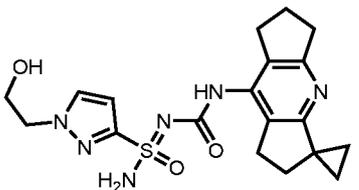
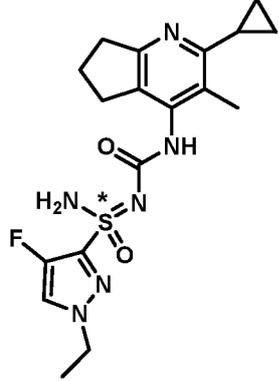
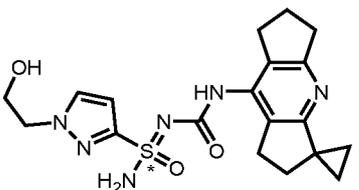
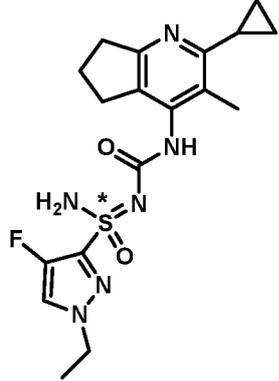
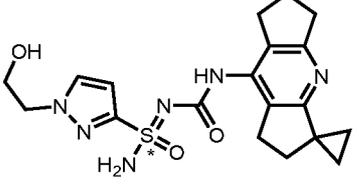
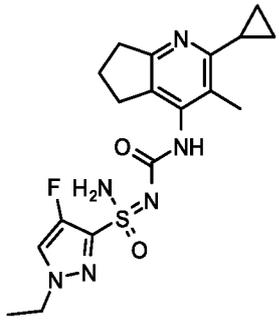
и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, представленных в **таблице 1E** ниже:

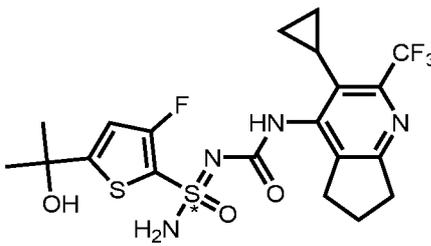
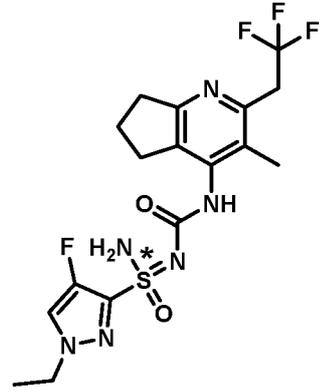
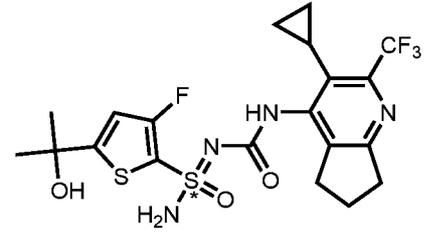
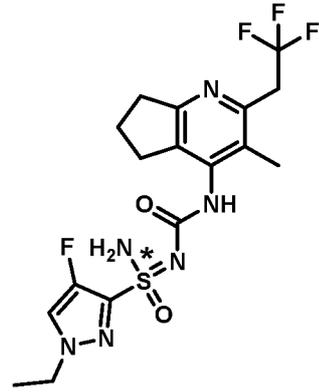
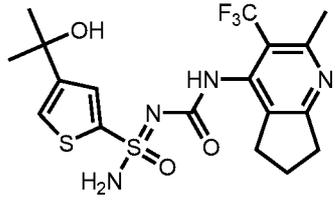
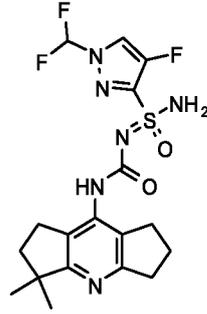
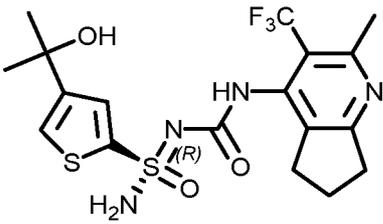
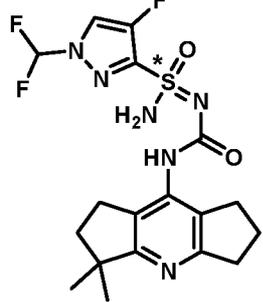
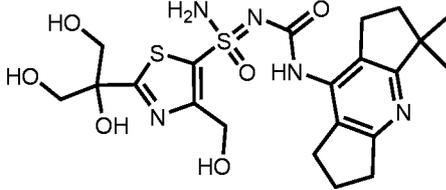
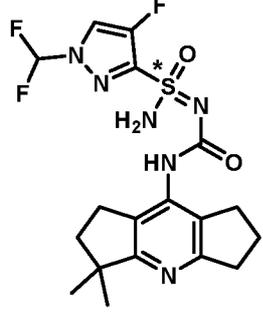
Таблица 1E

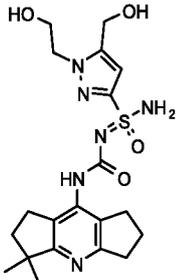
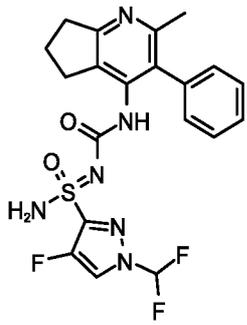
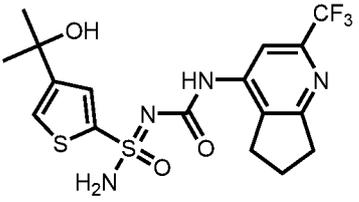
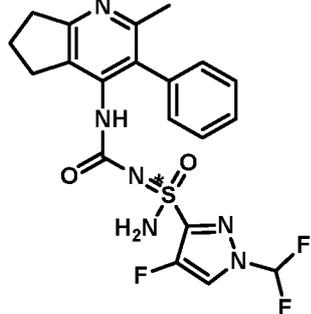
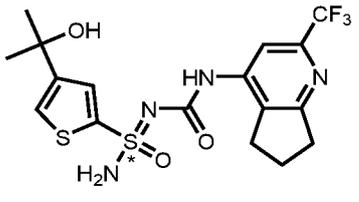
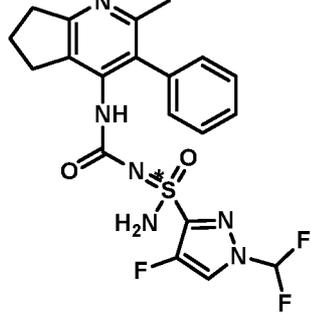
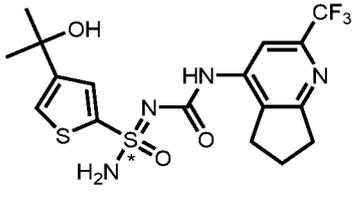
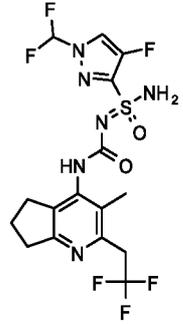
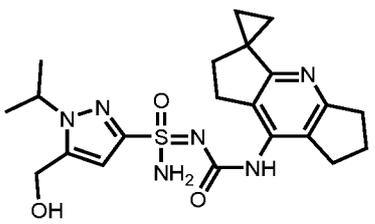
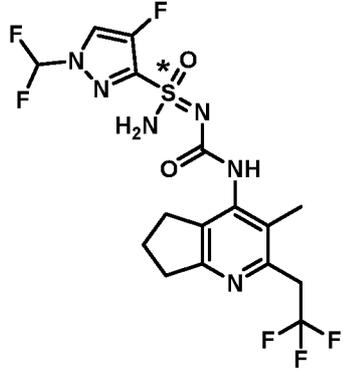
№ соед.	Структура	№ соед.	Структура
901		967b	
901a		968	

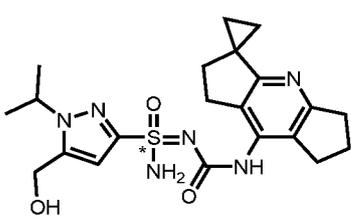
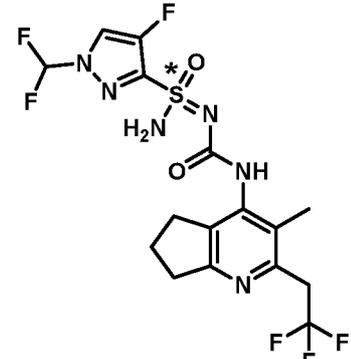
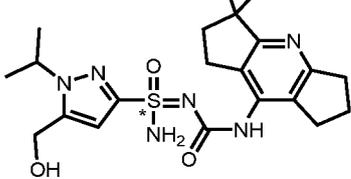
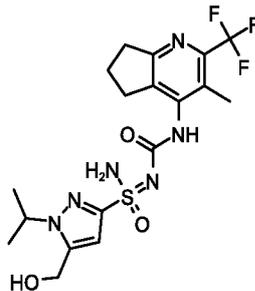
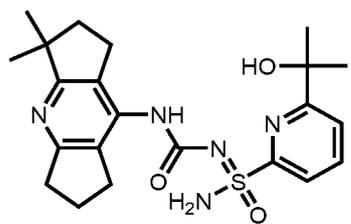
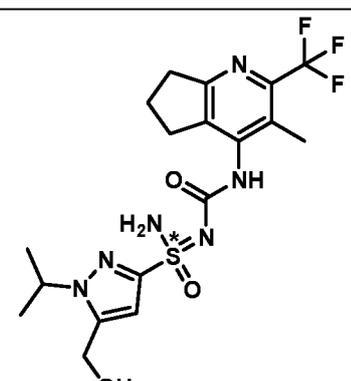
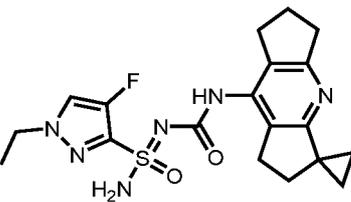
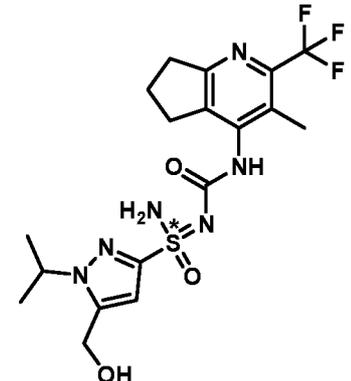
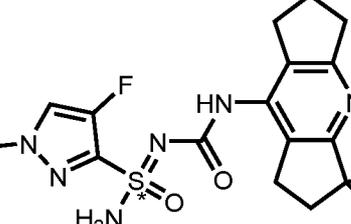
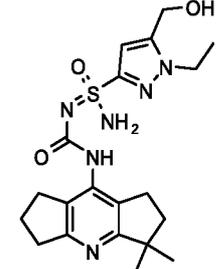
901b		969	
902		969a	
902a		969b	
902b		970	
903		970a	

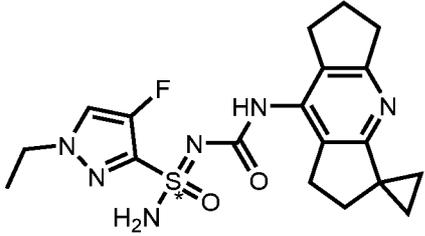
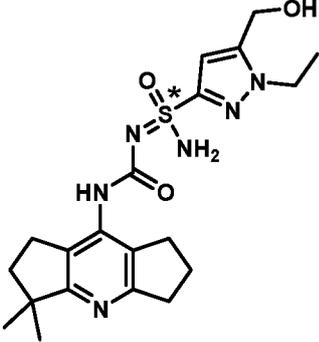
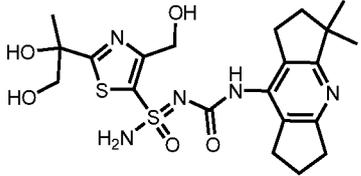
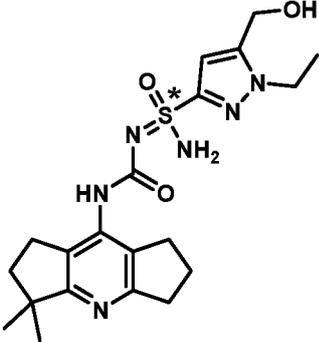
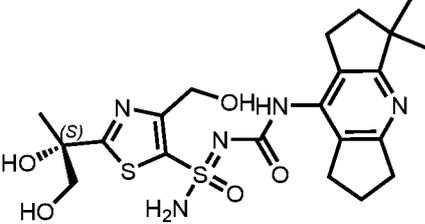
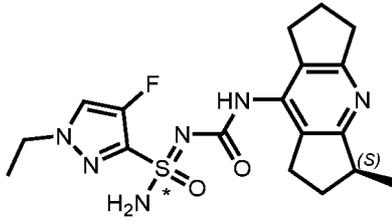
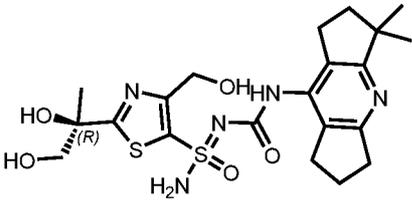
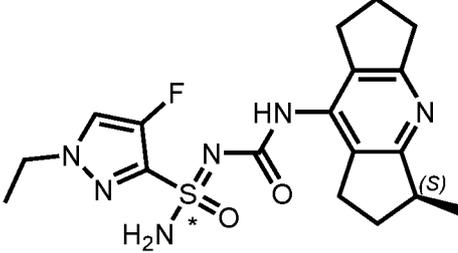
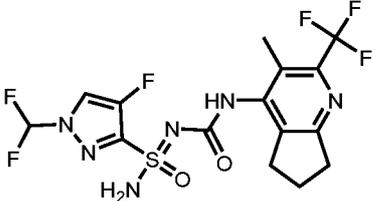
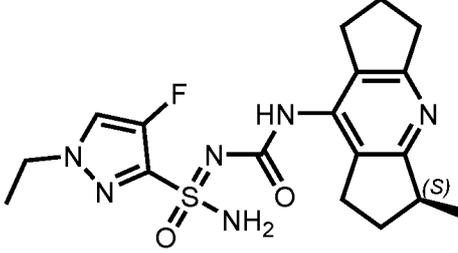
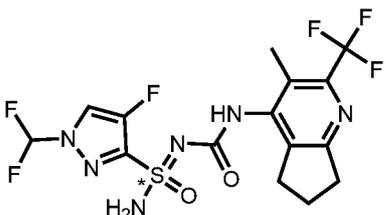
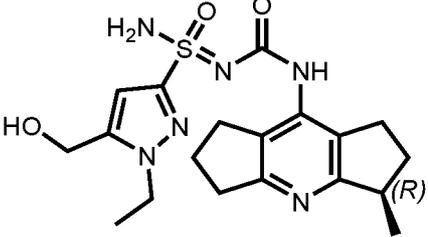
903a		970b	
903b		971	
904		971a	
904a		971b	
904b		972	

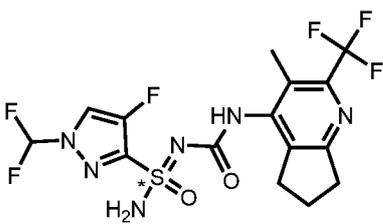
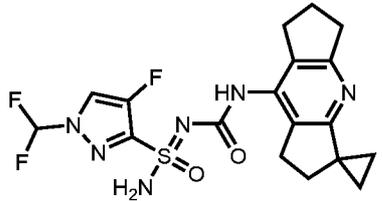
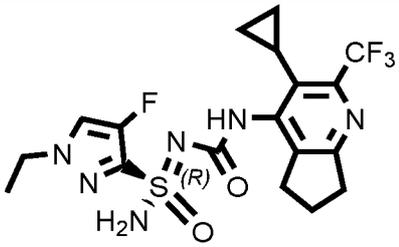
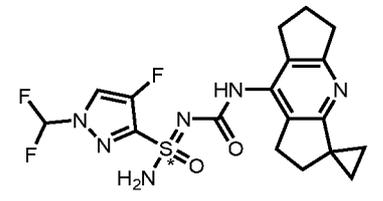
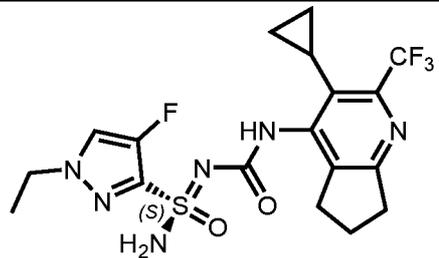
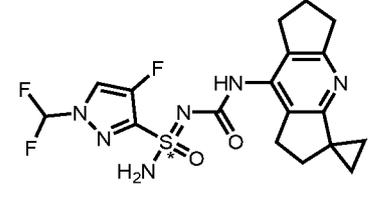
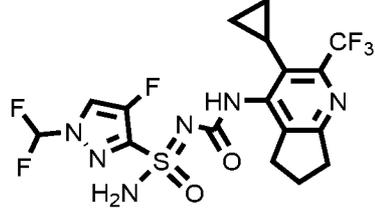
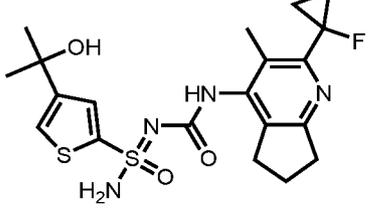
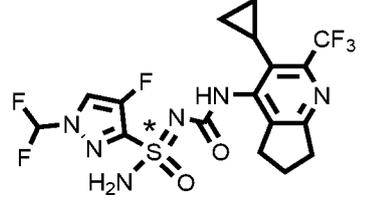
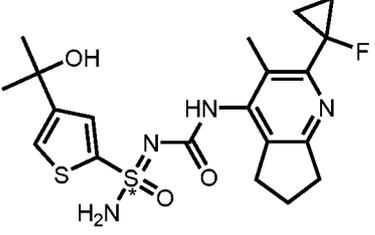
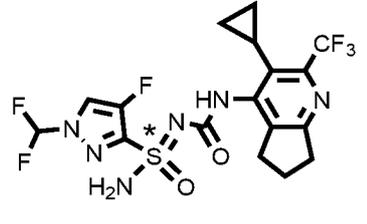
905		973	
905a		974	
905b		974a	
906		974b	
907		975	

907a		975a	
907b		975b	
908		976	
908a		976a	
909		976b	

910		977	
911		977a	
911a		977b	
911b		978	
912		978a	

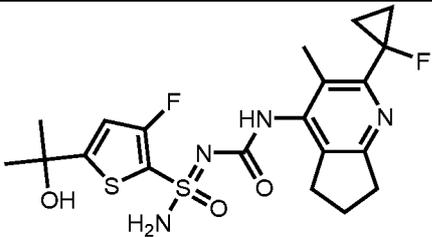
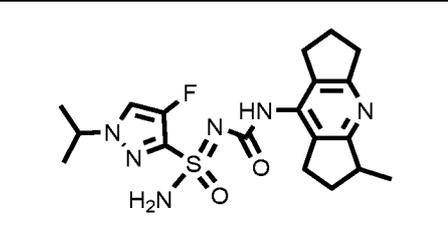
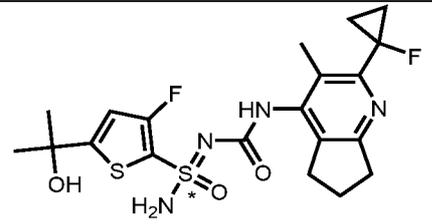
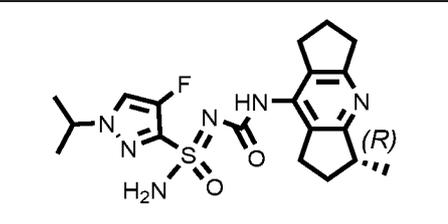
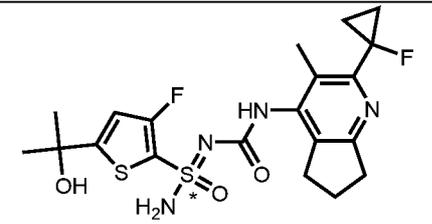
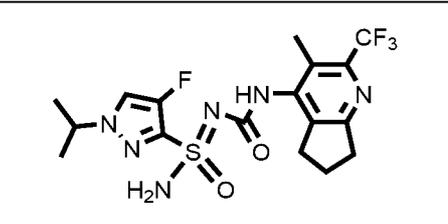
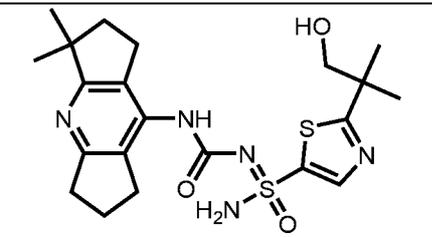
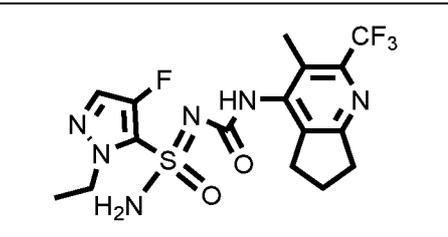
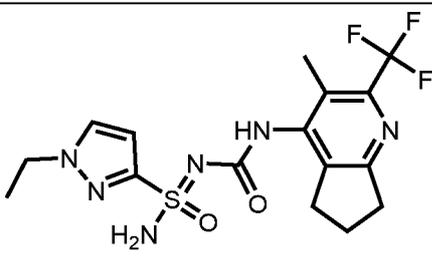
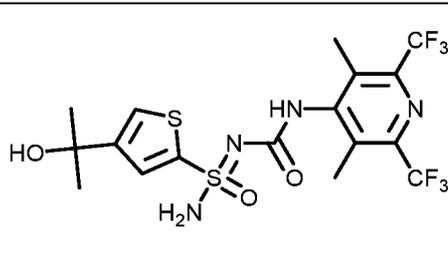
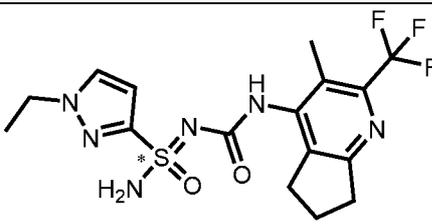
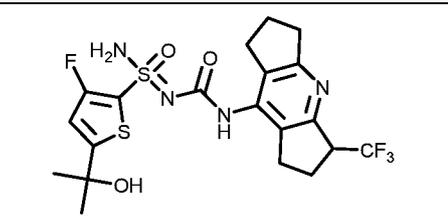
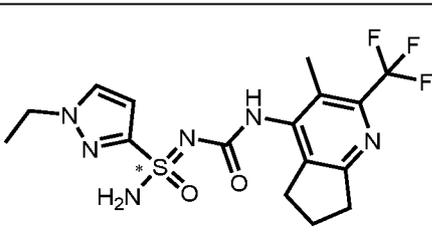
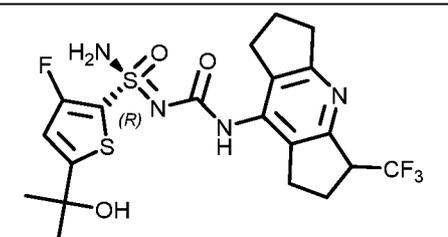
912a		978b	
912b		979	
913		979a	
914		979b	
914a		980	

914b		980a	
915		980b	
915a		981a	
915b		981b	
916		981c	
916a		982a	

916b		983	
917		983a	
917a		983b	
917b		984	
918		984a	
918a		984b	

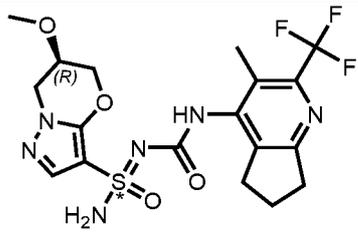
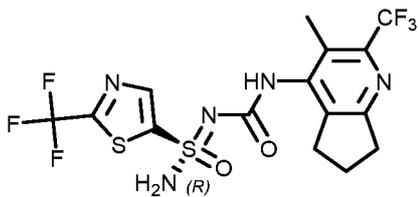
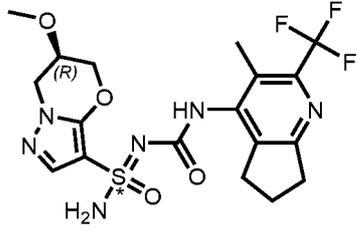
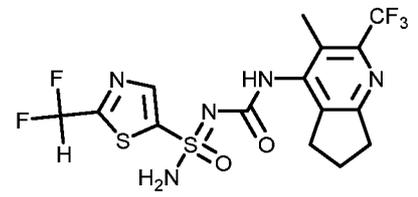
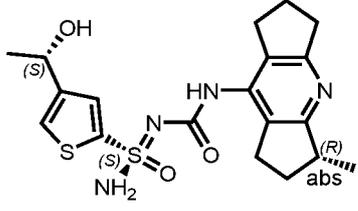
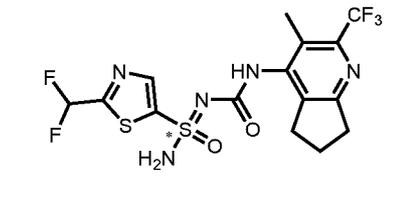
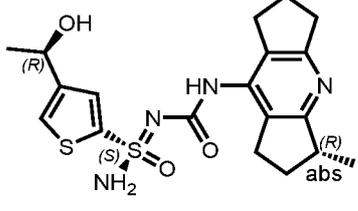
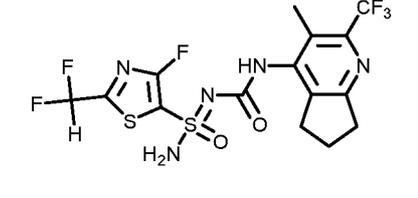
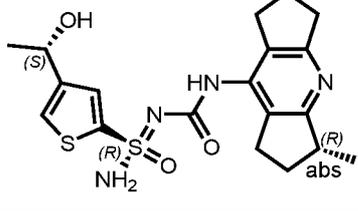
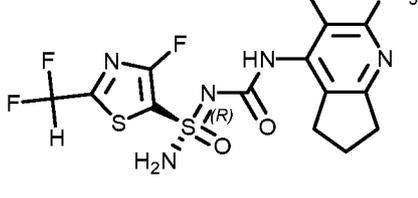
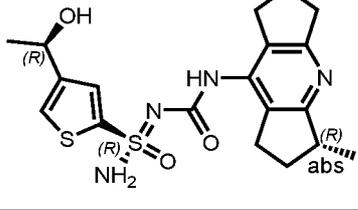
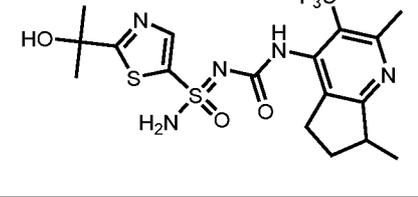
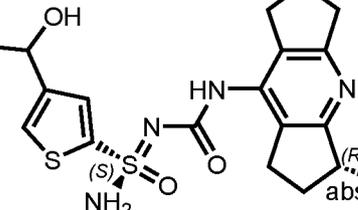
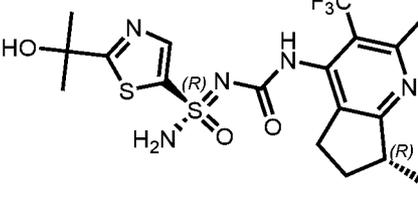
918b		985	
919		985a	
920		985b	
920a		986	
920b		987	
921		987a	
921a		987b	

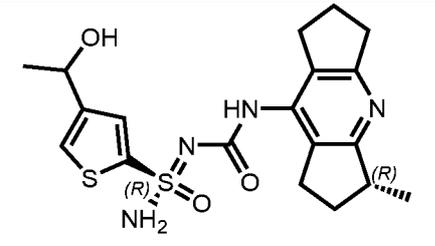
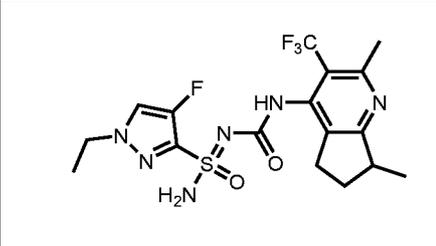
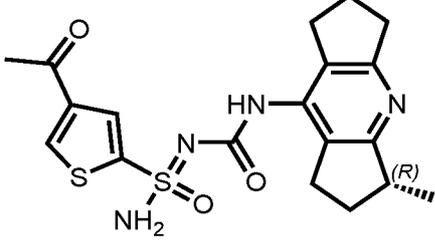
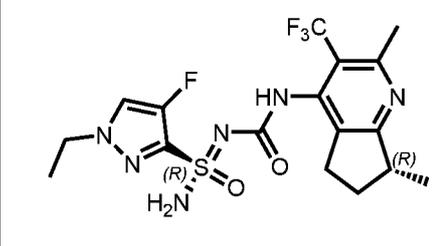
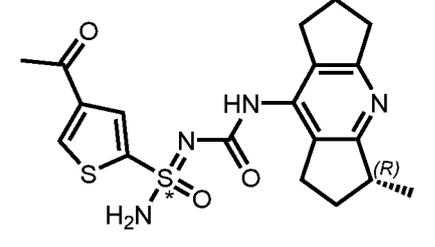
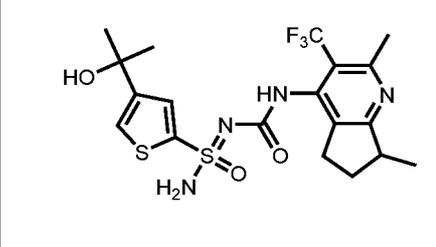
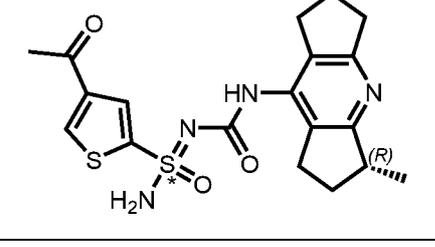
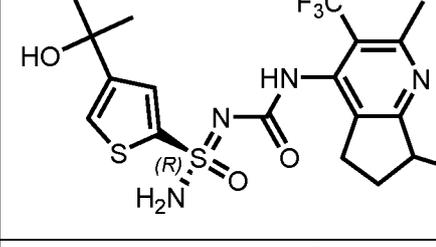
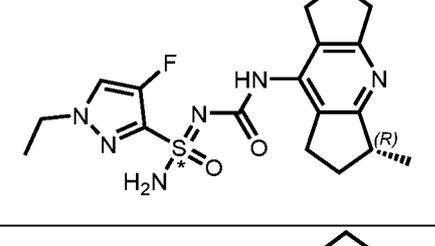
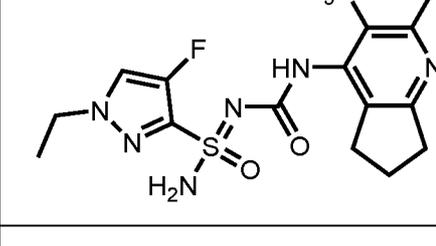
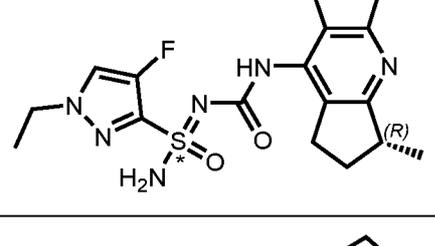
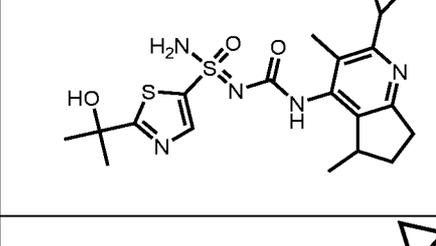
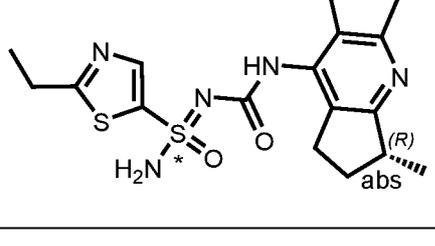
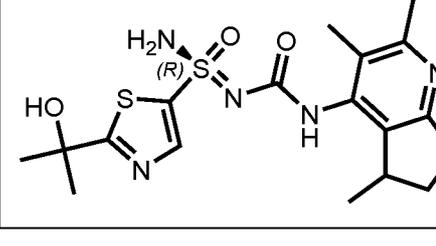
921b		988	
922		989	
922a		990	
922b		991	
923		992	
923a		992a	
923b		993	

924		994	
924a		994a	
924b		995	
925		996	
926		997	
926a		998	
926b		998a	

927		999	
928		999a	
929		1000	
930		1000a	
931		1001	
932		1001a	
933a		1002	

934a		1002a	
934b		1003	
935a		1003a	
935b		1004	
935c		1004a	
935d		1005	
935e		1005a	
936a		1006	

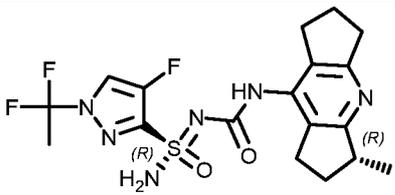
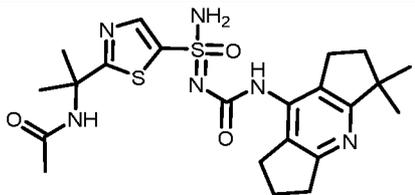
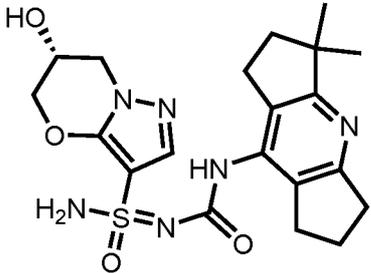
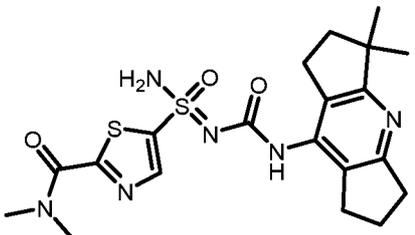
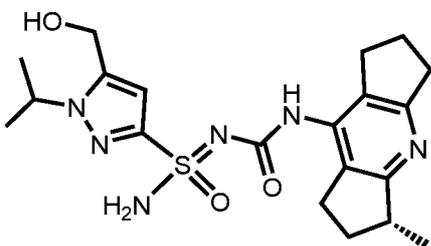
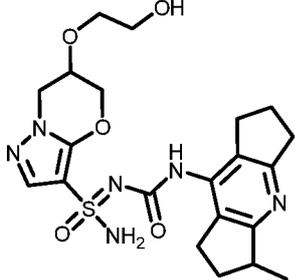
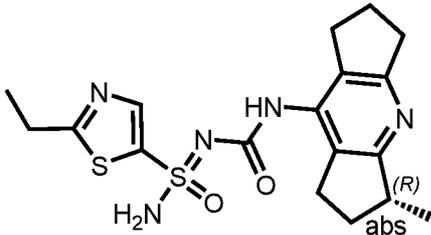
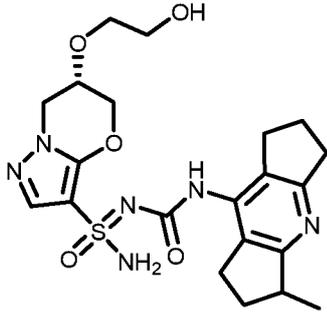
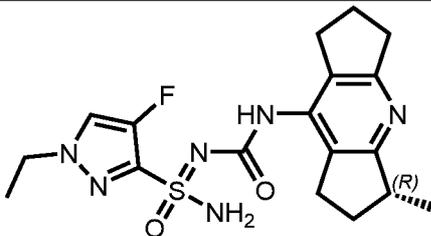
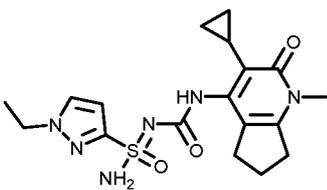
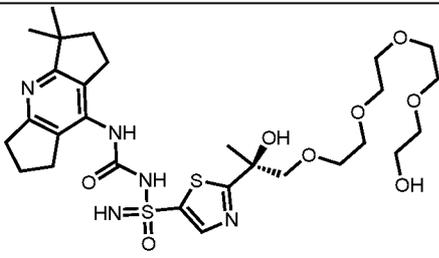
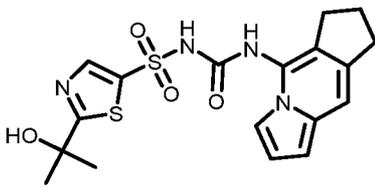
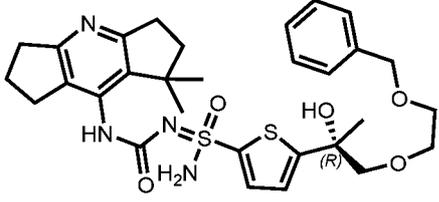
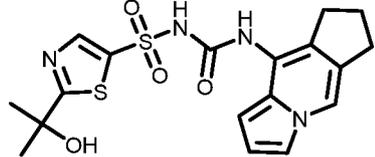
936b		1006a	
936c		1007	
937a		1007a	
937b		1008	
937c		1008a	
937d		1009	
937e		1009a	

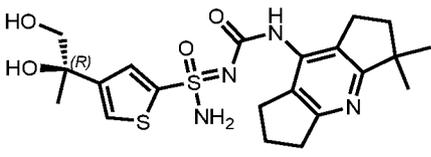
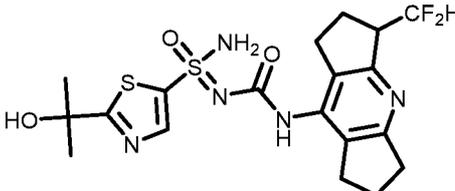
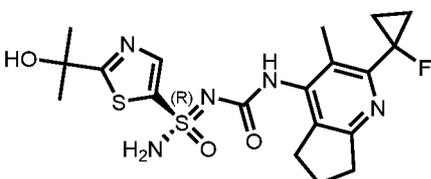
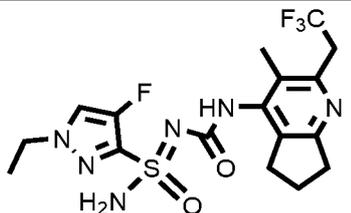
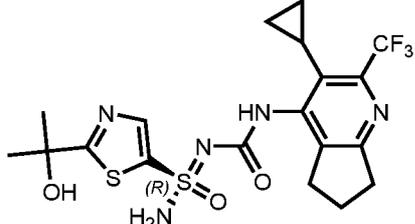
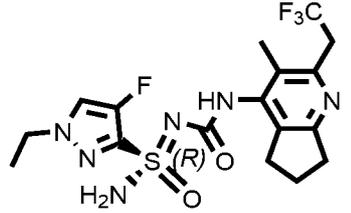
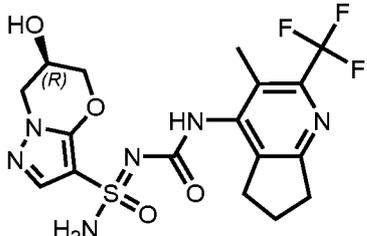
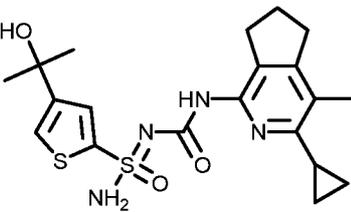
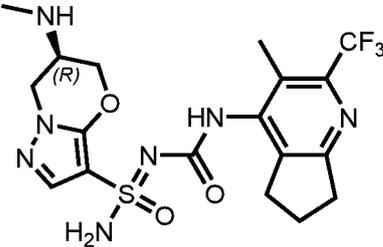
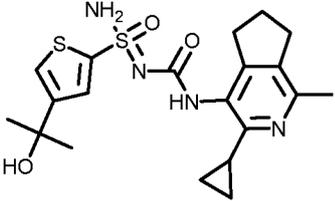
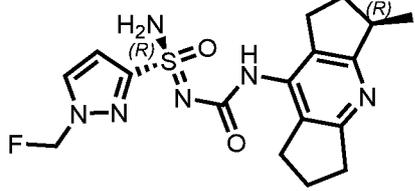
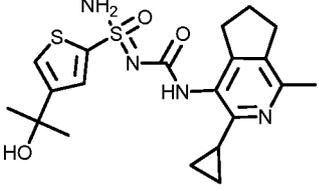
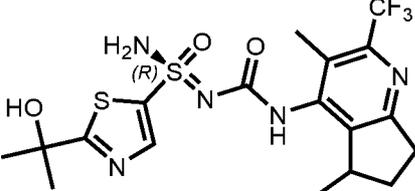
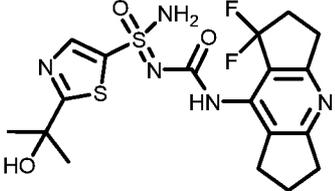
937f		1010	
938a		1010a	
938b		1011	
938c		1011a	
939a		1012	
939b		1013	
940a		1013a	

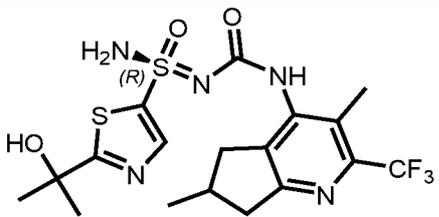
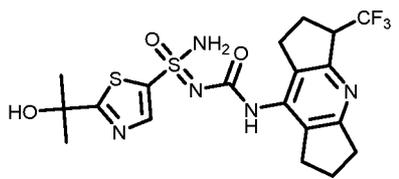
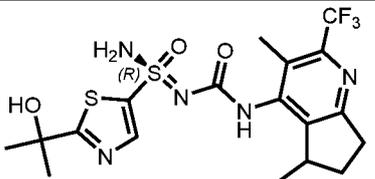
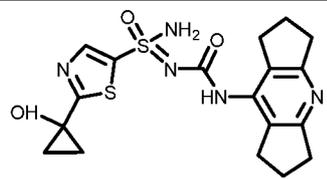
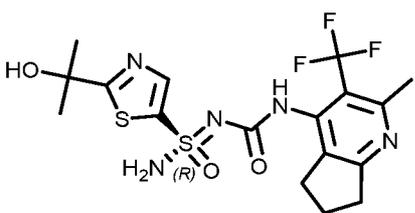
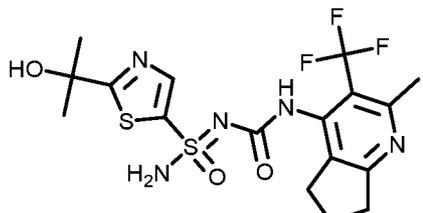
940b		1014	
941a		1014a	
941b		1015	
941c		1015a	
941d		1016	
942a		1016a	
942b		1017	

942c		1017a	
943a		1018	
943b		1018a	
944a		1019	
944b		1019a	
945a		1020	
945b		1020a	
946a		1021	

946b		1022	
947a		1022a	
947b		1023	
948a		1024	
948b		1025	
949a		1025a	
950a		1026	
951a		1026a	

952a		1027	
953a		1028	
954a		1029	
955a		1029a	
956a		1030	
957a		1031	
958a		1032	

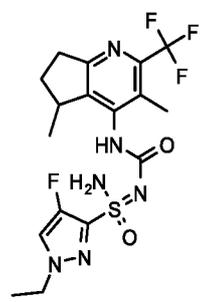
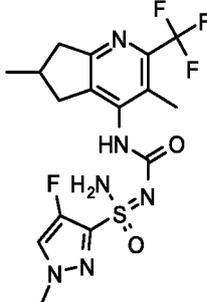
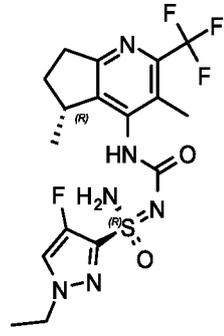
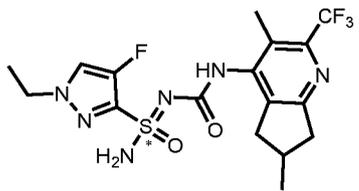
959a		1033	
960a		1034	
961a		1034a	
962a		1035	
963a		1036	
964a		1037	
965a		1038	

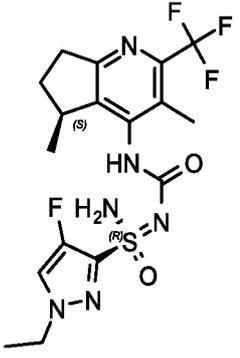
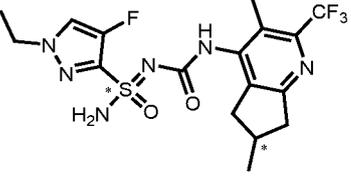
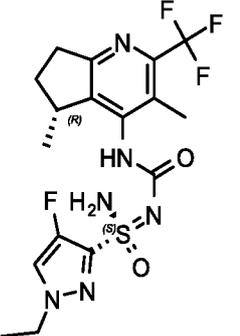
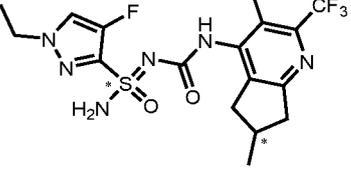
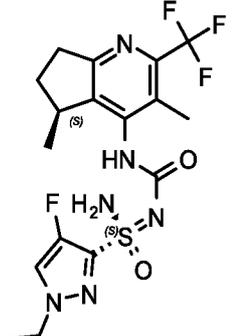
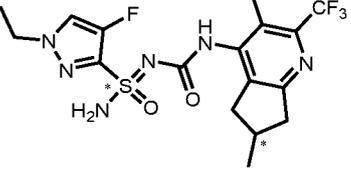
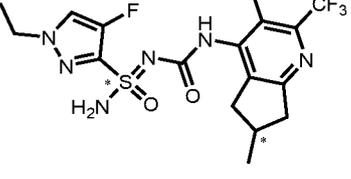
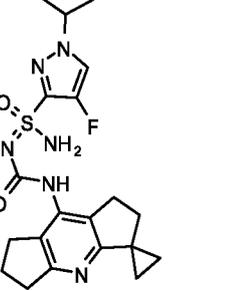
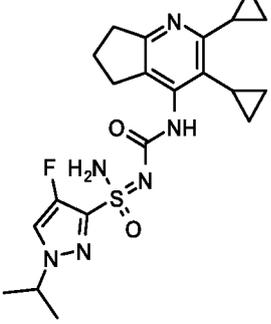
966a		1039	
967a		1040	
1041a		1041	

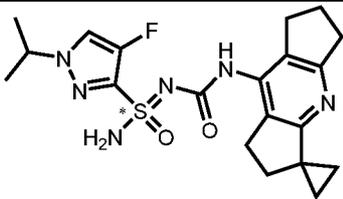
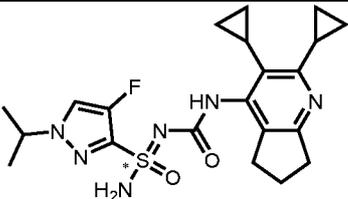
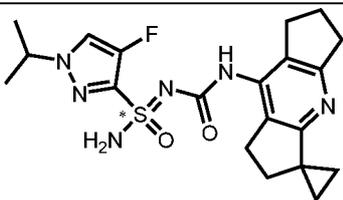
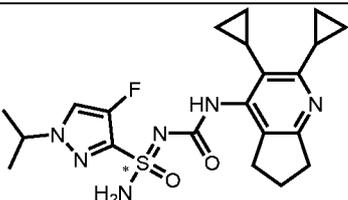
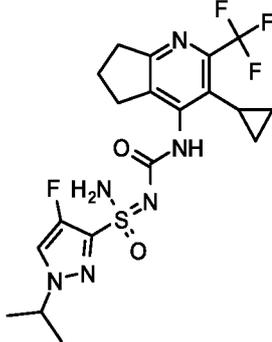
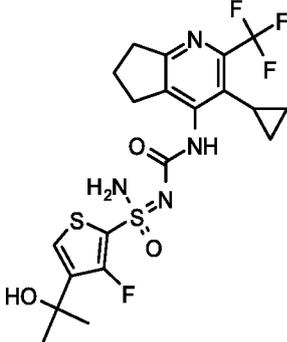
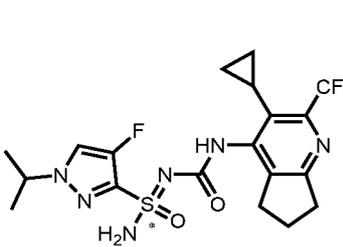
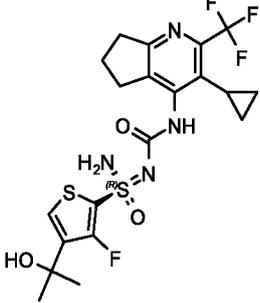
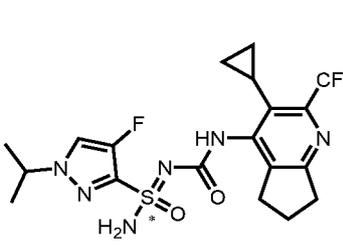
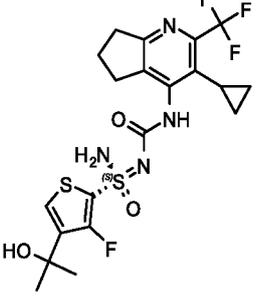
и их фармацевтически приемлемых солей.

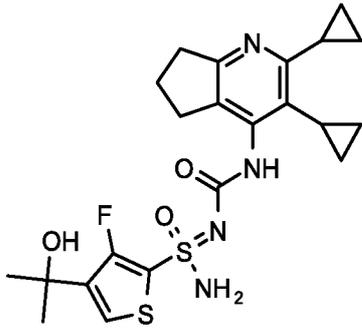
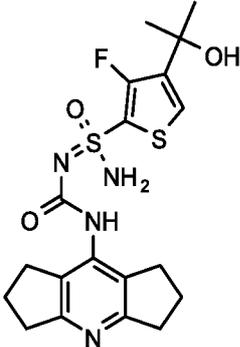
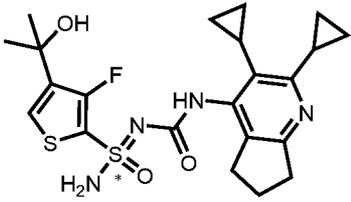
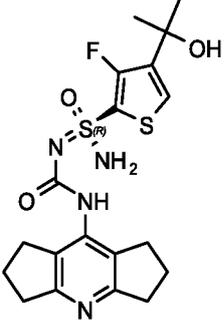
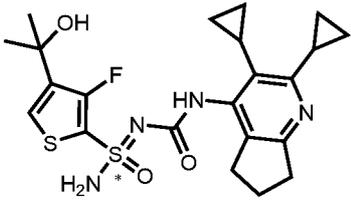
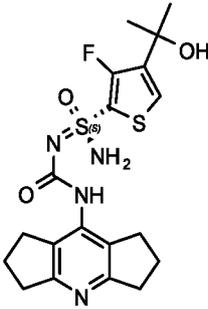
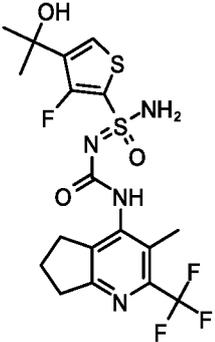
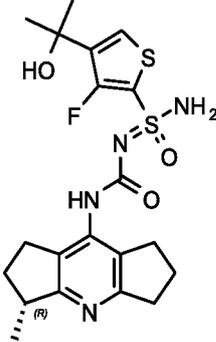
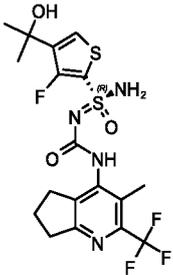
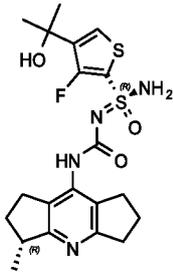
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, представленных в **таблице 1F** ниже:

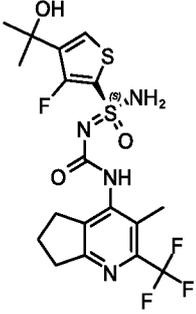
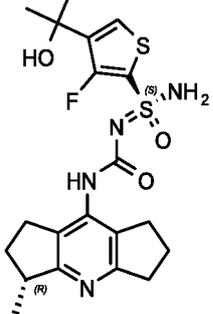
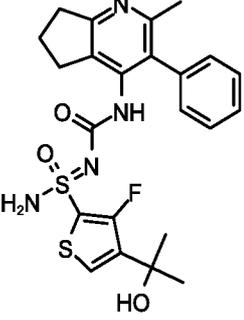
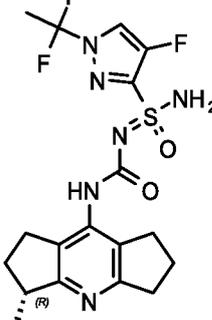
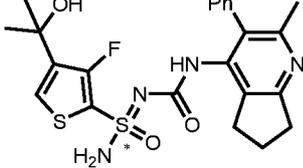
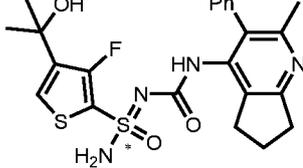
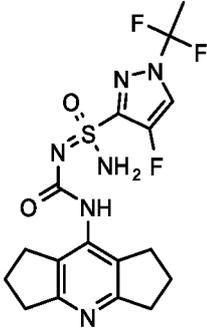
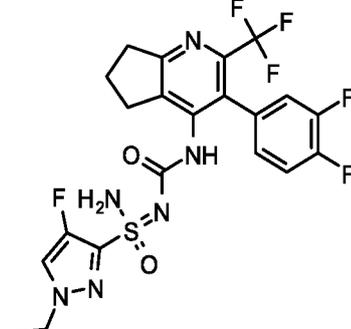
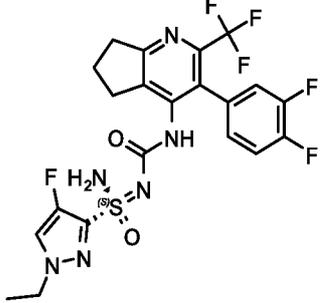
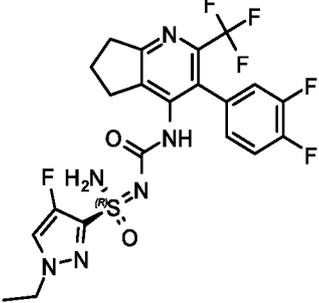
Таблица 1F

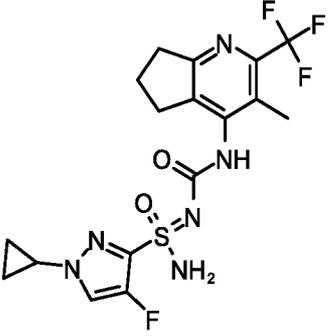
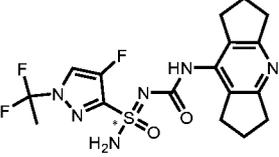
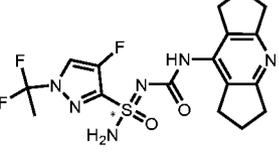
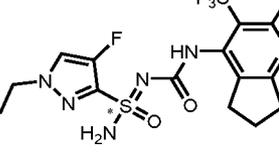
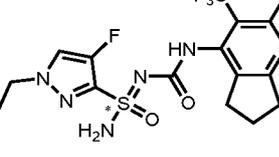
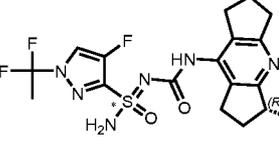
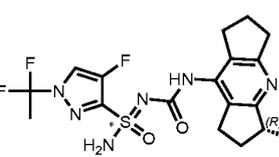
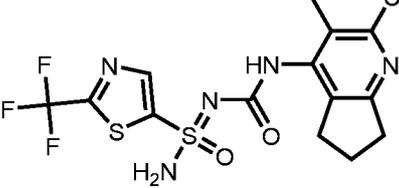
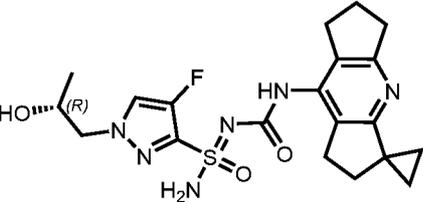
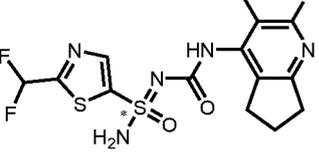
№ соед.	Структура	№ соед.	Структура
1100		1101	
1100a		1101a	

1100b		1101 b	
1100c		1101c	
1100d		1101 d	
		1101e	
1102		1103	

1102a		1103a	
1102b		1103b	
1104		1105	
1104a		1105a	
1104b		1105b	

1106		1107	
1106a		1107a	
1106b		1107 b	
1108		1109	
1108a		1109a	

1108b		1109 b	
1110		1111	
1110a		1110 b	
1112		1113	
1113a		1113 b	

1114		1115a	
1115b		1116a	
1116b		1117a	
1117b		1118	
1119		833 1004 b	
1007b			

В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая какое-либо соединение, представляющее собой антагонист NLRP3, определенное в данном документе (например, соединение или пример из таблиц 1A, 1E, 1F, B1, B2, B3 и B4; например, любое соединение из примеров 1-794), и средство, подавляющее TNF α , раскрытое в данном документе. Причем предпочтительно средство, подавляющее TNF α , представляет собой инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, голимумаб или адалимумаб, при этом более

предпочтительно средство, подавляющее TNF α , представляет собой адалимумаб.

В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая комбинация из какого-либо соединения, представляющего собой антагонист NLRP3, определенного в данном документе (например, соединения или примера из таблиц 1A, 1E, 1F, B1, B2, B3 и B4; например, любого соединения из примеров 1-794), и средства, подавляющего TNF α , причем предпочтительно средство, подавляющее TNF α , представляет собой инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, голимумаб или адалимумаб, при этом более предпочтительно средство, подавляющее TNF α , представляет собой адалимумаб.

Средства, подавляющие TNF α

Термин "средство, подавляющее TNF α " относится к средству, которое непосредственно или опосредованно блокирует, подавляет, нарушает, ингибирует, нарушает или уменьшает активность и/или экспрессию TNF α . В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, слитый белок, растворимый рецептор TNF α (растворимый представитель 1A суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR1) или растворимый представитель 1B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR2)), ингибирующую нуклеиновую кислоту или низкомолекулярный антагонист TNF α . В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота представляет собой рибозим, малую шпилечную РНК, малую интерферирующую РНК, антисмысловую нуклеиновую кислоту или аптамер.

Иллюстративные средства, подавляющие TNF α , которые непосредственно блокируют, подавляют, нарушают, ингибируют или уменьшают активность и/или экспрессию TNF α , могут, например, ингибировать или снижать уровень экспрессии TNF α или рецептора TNF α (TNFR1 или TNFR2) в клетке (например, клетке, полученной от субъекта, клетке млекопитающего) или ингибируют или уменьшают уровень связывания TNF α с его рецептором (TNFR1 и/или TNFR2) и/или. Неограничивающие примеры средств, подавляющих TNF α , которые непосредственно блокируют, подавляют, нарушают, ингибируют или уменьшают активность и/или экспрессию TNF α , включают антитело или его фрагмент, слитый белок, растворимый рецептор TNF α (например, растворимый TNFR1 или растворимый TNFR2), ингибирующие нуклеиновые кислоты (например, любой из примеров ингибирующих нуклеиновых кислот, описанный в данном документе) и низкомолекулярный антагонист TNF α .

Иллюстративные средства, подавляющие TNF α , которые могут опосредованно блокировать, подавлять, нарушать, ингибировать, уменьшать активность и/или экспрессию TNF α , могут, например, ингибировать или снижать уровень нисходящей передачи сигнала от рецептора TNF α (например, TNFR1 или TNFR2) в клетке млекопитающего (например, снижать уровень и/или активность одного или нескольких из следующих сигнальных белков: AP-1, киназы 5 митоген-активируемой белковой киназы киназы (ASK1), ингибитора ядерного фактора каппа В (ИКК), митоген-активируемой протеинкиназы 8

(JNK), митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), MEKK 1/4, MEKK 4/7, MEKK 3/6, ядерного фактора каппа-В (NF-κB), киназы 14 митоген-активируемой белковой киназы киназы (NIK), взаимодействующей с рецептором серин/треонин-киназы 1 (RIP), TNFRSF1A, ассоциированного посредством домена смерти (TRADD), и ассоциированного с рецептором TNF фактора 2 (TRAF2) в клетке), и/или снижать уровень экспрессии TNFα-индуцируемых генов в клетке млекопитающего (например, снижать уровень транскрипции генов, регулируемых, например, одним или несколькими транскрипционными факторами, выбранными из группы, состоящей из фактора активации транскрипции 2 (ATF2), c-Jun и NF-κB). Описание нисходящей передачи сигнала от рецептора TNFα представлено в Wajant et al., *Cell Death Differentiation* 10:45-65, 2003 (включена в данный документ посредством ссылки). Например, такие действующие опосредованно средства, подавляющие TNFα, могут представлять собой ингибирующую нуклеиновую кислоту, которая целенаправленно воздействует (снижает уровень экспрессии) на компонент цепи передачи сигнала, расположенный после TNFα-индуцируемого гена (например, любого TNFα-индуцируемого гена, известного из уровня техники), рецептор TNFα (например, любой один или несколько из компонентов цепи передачи сигнала, расположенных после рецептора TNFα, описанных в данном документе или известных из уровня техники) или транскрипционный фактор, выбранный из группы, состоящей из NF-κB, c-Jun и ATF2.

В других примерах такие действующие опосредованно средства, подавляющие TNFα, могут представлять собой низкомолекулярный ингибитор белка, кодируемого TNFα-индуцируемым геном (например, любого белка, кодируемого TNFα-индуцируемым геном, известного из уровня техники), низкомолекулярный ингибитор компонента цепи передачи сигнала, расположенного после рецептора TNFα (например, любого из компонентов цепи передачи сигнала, расположенных после рецептора TNFα, описанных в данном документе или известных из уровня техники), и низкомолекулярный ингибитор транскрипционного фактора, выбранного из группы, состоящей из ATF2, c-Jun и NF-κB.

В других вариантах осуществления средства, подавляющие TNFα, которые могут опосредованно блокировать, подавлять, нарушать или уменьшать уровень одного или нескольких компонентов в клетке (например, клетке, полученной от субъекта, клетке млекопитающего), которые вовлечены в путь передачи сигнала, который приводит к транскрипции мРНК TNFα, стабилизации мРНК TNFα и трансляции мРНК TNFα (например, один или несколько компонентов выбраны из группы, состоящей из CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, IκB, киназы 1, ассоциированной с рецептором интерлейкина 1 (IRAK), JNK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, PKR, p38, серин/треониновой киназы АКТ 1 (rac), киназы raf (raf), gas, TRAF6, TTP). Например, такие действующие опосредованно средства, подавляющие TNFα, могут представлять собой ингибирующую нуклеиновую кислоту, которая целенаправленно воздействует (снижает уровень экспрессии) на компонент в клетке млекопитающего, который вовлечен в путь передачи сигнала, который приводит к транскрипции мРНК TNFα, стабилизации мРНК TNFα и трансляции мРНК TNFα (например, компонент выбран из

группы, состоящей из CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, IκB, IRAK, JNK, LBP, MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, IRAK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), PKR, p38, ras, raf, gas, TRAF6, TTP). В других примерах действующие опосредованно средства, подавляющие TNFα, представляют собой низкомолекулярный ингибитор компонента в клетке млекопитающего, который вовлечен в путь передачи сигнала, который приводит к транскрипции мРНК TNFα, стабилизации мРНК TNFα и трансляции мРНК TNFα (например, компонент выбран из группы, состоящей из CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, IκB, IRAK, JNK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, IRAK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), PKR, p38, ras, raf, gas, TRAF6, TTP).

Антитела

В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, Fab или scFv). В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, описанные в данном документе, могут специфически связываться с TNFα. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, специфически связывается с любым из TNFα, TNFR1 или TNFR2. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, описанные в данном документе, могут специфически связываться с рецептором TNFα (TNFR1 или TNFR2).

В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой гуманизированное антитело, химерное антитело, поливалентное антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой scFv-Fc, VHH-домен, VNAR-домен, (scFv)₂, минитело или BiTE.

В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой CrossMab, Diabody, scDiabody, scDiabody-CH3, Diabody-CH3, DutaMab, DT-IgG, Diabody-Fc, scDiabody-HAS, парное антитело, удерживаемое зарядом, антитело с обменом Fab-фрагментами, SEEDbody, Triomab, LUZ-Y, Fcab, κλ-тело, ортогональный Fab, DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)-IgG, IgG (L, H)-Fc, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KiH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zybody, DVI-IgG, нанотело, нанотело-HSA, DVD-Ig, переориентирующееся антитело с двойной аффинностью (DART), triomab, KiH IgG с общей LC, орто-Fab IgG, IgG "2 в 1", IgG-ScFv, scFv2-Fc, би-нанотело, тандемное антитело, DART-Fc, scFv-HAS-scFv, DAF ("два в одном" или "четыре в одном"), DNL-Fab3, с общей LC, образованной с помощью подхода "выступ во впадину", со сборкой с помощью подхода "выступ во впадину", TandAb, тройное антитело, миниантитело, миниантитело, TriBi-минитело, scFv-CH3 KiH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')₂-scFv2, scFv-KiH, Fab-scFv-Fc, четырехвалентное HCAb, scDiabody-Fc, тандемное scFv-Fc, интратело, биспецифическое антитело по технологии "dock and lock", ImmTAC, HSAbody, тандемный scFv, IgG-IgG, Cov-X-Body и scFv1-PEG-scFv2.

Неограничивающие примеры антигенсвязывающего фрагмента антитела включают

Fv-фрагмент, Fab-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент и Fab'-фрагмент. Дополнительные примеры антигенсвязывающего фрагмента антитела представляют собой антигенсвязывающий фрагмент антигенсвязывающего фрагмента IgA (например, антигенсвязывающий фрагмент IgA1 или IgA2) (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgA, например человеческого или гуманизированного IgA1 или IgA2); антигенсвязывающий фрагмент IgD (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgD); антигенсвязывающий фрагмент IgE (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgE); IgG (например, антигенсвязывающий фрагмент IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4) (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgG, например человеческого или гуманизированного IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4); или антигенсвязывающий фрагмент IgM (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgM).

Неограничивающие примеры средств, подавляющих TNF α , которые представляют собой антитела, которые специфически связываются с TNF α , описаны в Ben-Horin et al., *Autoimmunity Rev.* 13(1):24-30, 2014; Bongartz et al., *JAMA* 295(19):2275-2285, 2006; Butler et al., *Eur. Cytokine Network* 6(4):225-230, 1994; Cohen et al., *Canadian J. Gastroenterol. Hepatol.* 15(6):376-384, 2001; Elliott et al., *Lancet* 1994; 344: 1125-1127, 1994; Feldmann et al., *Ann. Rev. Immunol.* 19(1):163-196, 2001; Rankin et al., *Br. J. Rheumatol.* 2:334-342, 1995; Knight et al., *Molecular Immunol.* 30(16):1443-1453, 1993; Lorenz et al., *J. Immunol.* 156(4):1646-1653, 1996; Hinshaw et al., *Circulatory Shock* 30(3):279-292, 1990; Ordas et al., *Clin. Pharmacol. Therapeutics* 91(4):635-646, 2012; Feldman, *Nature Reviews Immunol.* 2(5):364-371, 2002; Taylor et al., *Nature Reviews Rheumatol.* 5(10):578-582, 2009; Garces et al., *Annals Rheumatic Dis.* 72(12):1947-1955, 2013; Palladino et al., *Nature Rev. Drug Discovery* 2(9):736-746, 2003; Sandborn et al., *Inflammatory Bowel Diseases* 5(2):119-133, 1999; Atzeni et al., *Autoimmunity Reviews* 12(7):703-708, 2013; Maini et al., *Immunol. Rev.* 144(1):195-223, 1995; Wanner et al., *Shock* 11(6):391-395, 1999; и в патентах США №№ 6090382, 6258562 и 6509015).

В определенных вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , может включать или представлять собой голимумаб (GolimumabTM), адалимумаб (HumiraTM), инфликсимаб (RemicadeTM), CDP571, CDP 870 или цертолизумаб пэгол (CimziaTM). В определенных вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , может представлять собой биоаналог ингибитора TNF α . Примеры биоаналогов ингибитора TNF α , являющихся одобренными и находящимися на финальных фазах исследования, включают без ограничения биоаналоги инфликсимаба, такие как FlixabiTM (SB2) от Samsung Bioepis, Inflectra® (CT-P13) от Celltrion/Pfizer, GS071 от Arogen, RemsimaTM, PF-06438179 от Pfizer/Sandoz, NI-071 от Nichi-Iko Pharmaceutical Co., и ABP 710 от Amgen; биоаналоги адалимумаба, такие как Amgevita® (ABP 501) от Amgen и ExemptiaTM от Zydus Cadila, BMO-2 или MYL-1401-A от Biocon/Mylan, CHS-1420 от Coherus, FKB327 от Kyowa Kirin и BI 695501 от Boehringer Ingelheim; Solymbic®, SB5 от Samsung Bioepis, GP-2017 от Sandoz, ONS-3010 от Oncobiologics, M923 от Momenta, PF-06410293 от Pfizer; и биоаналоги

этанерцепта, такие как Erelzi™ от Sandoz/Novartis, Brenzys™ (SB4) от Samsung Bioepis, GP2015 от Sandoz, TuNEX® от Mucenax, LBEC0101 от LG Life и CHS-0214 от Coherus.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, средство, подавляющее TNF α , выбрано из группы, состоящей из адалимумаба, цертолизумаба, этанерцепта, голимумаба, инфликсимаба, CDP571 и CDP 870.

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется константой диссоциации (K_D), составляющей менее 1×10^{-5} М (например, менее $0,5 \times 10^{-5}$ М, менее 1×10^{-6} М, менее $0,5 \times 10^{-6}$ М, менее 1×10^{-7} М, менее $0,5 \times 10^{-7}$ М, менее 1×10^{-8} М, менее $0,5 \times 10^{-8}$ М, менее 1×10^{-9} М, менее $0,5 \times 10^{-9}$ М, менее 1×10^{-10} М, менее $0,5 \times 10^{-10}$ М, менее 1×10^{-11} М, менее $0,5 \times 10^{-11}$ М или менее 1×10^{-12} М), например, при измерении в фосфатно-солевом буферном растворе с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется K_D , составляющей от приблизительно 1×10^{-12} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М, приблизительно 1×10^{-9} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-9}$ М, приблизительно 1×10^{-10} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-10}$ М, приблизительно 1×10^{-11} М или приблизительно $0,5 \times 10^{-11}$ М (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-11}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М, приблизительно 1×10^{-9} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-9}$ М, приблизительно 1×10^{-10} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-10}$ М или приблизительно 1×10^{-11} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-11} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М, приблизительно 1×10^{-9} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-9}$ М, приблизительно 1×10^{-10} М или приблизительно $0,5 \times 10^{-10}$ М (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-10}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М, приблизительно 1×10^{-9} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-9}$ М или приблизительно 1×10^{-10} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-10} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М, приблизительно 1×10^{-9} М или приблизительно $0,5 \times 10^{-9}$ М (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-9}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М,

приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М или приблизительно 1×10^{-9} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-9} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М или приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М или приблизительно 1×10^{-8} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-8} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М или приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М или приблизительно 1×10^{-7} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-7} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М или приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М или приблизительно 1×10^{-6} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-6} М до приблизительно 1×10^{-5} М или приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М (включительно) или от приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М (включительно), например, при измерении в фосфатно-солевом буферном растворе с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется K_{off} , составляющей от приблизительно 1×10^{-6} с⁻¹ до приблизительно 1×10^{-3} с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^{-3}$ с⁻¹, приблизительно 1×10^{-4} с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^{-4}$ с⁻¹, приблизительно 1×10^{-5} с⁻¹ или приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ с⁻¹ (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ с⁻¹ до приблизительно 1×10^{-3} с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^{-3}$ с⁻¹, приблизительно 1×10^{-4} с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^{-4}$ с⁻¹ или приблизительно 1×10^{-5} с⁻¹ (включительно); от приблизительно 1×10^{-5} с⁻¹ до приблизительно 1×10^{-3} с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^{-3}$ с⁻¹, приблизительно 1×10^{-4} с⁻¹ или приблизительно $0,5 \times 10^{-4}$ с⁻¹ (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-4}$ с⁻¹ до приблизительно 1×10^{-3} с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^{-3}$ с⁻¹ или приблизительно 1×10^{-4} с⁻¹ (включительно); от приблизительно 1×10^{-4} с⁻¹ до приблизительно 1×10^{-3} с⁻¹ или приблизительно $0,5 \times 10^{-3}$ с⁻¹ (включительно) или от приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ с⁻¹ до приблизительно 1×10^{-3} с⁻¹ (включительно), например, при измерении в фосфатно-солевом буферном растворе с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется K_{on} , составляющей от приблизительно 1×10^2 М⁻¹с⁻¹ до приблизительно 1×10^6 М⁻¹с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^6$ М⁻¹с⁻¹, приблизительно 1×10^5 М⁻¹с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^5$ М⁻¹с⁻¹, приблизительно 1×10^4 М⁻¹с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^4$ М⁻¹с⁻¹, приблизительно 1×10^3 М⁻¹с⁻¹ или приблизительно $0,5 \times 10^3$ М⁻¹с⁻¹ (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^3$ М⁻¹с⁻¹ до приблизительно 1×10^6 М⁻¹с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^6$ М⁻¹с⁻¹, приблизительно 1×10^5 М⁻¹с⁻¹, приблизительно $0,5 \times 10^5$ М⁻¹с⁻¹

¹, приблизительно $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $0,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ или приблизительно $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (включительно); от приблизительно $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ до приблизительно $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $0,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $0,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ или приблизительно $0,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ до приблизительно $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $0,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $0,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ или приблизительно $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (включительно); от приблизительно $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ до приблизительно $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $0,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ или приблизительно $0,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ до приблизительно $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, приблизительно $0,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ или приблизительно $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (включительно); от приблизительно $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ до приблизительно $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ или приблизительно $0,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (включительно) или от приблизительно $0,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ до приблизительно $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (включительно), например, при измерении в фосфатно-солевом буферном растворе с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

Слитые белки

В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , представляет собой слитый белок (например, внеклеточный домен TNFR, слитый с пептидом-партнером, например Fc-участком иммуноглобулина, например IgG человека) (см., например, Deeg et al., *Leukemia* 16(2):162, 2002; Peppel et al., *J. Exp. Med.* 174(6):1483-1489, 1991) или растворимый TNFR (например, TNFR1 или TNFR2), который специфически связывается с TNF α . В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , содержит или представляет собой растворимый рецептор TNF α (например, Bjornberg et al., *Lymphokine Cytokine Res.* 13(3):203-211, 1994; Kozak et al., *Am. J. Physiol. Reg. Integrative Comparative Physiol.* 269(1):R23-R29, 1995; Tsao et al., *Eur Respir J.* 14(3):490-495, 1999; Watt et al., *J Leukoc Biol.* 66(6):1005-1013, 1999; Mohler et al., *J. Immunol.* 151(3):1548-1561, 1993; Nophar et al., *EMBO J.* 9(10):3269, 1990; Piguet et al., *Eur. Respiratory J.* 7(3):515-518, 1994; и Gray et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87(19):7380-7384, 1990). В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , содержит или представляет собой этанерцепт (EnbrelTM) (см., например, WO 91/03553 и WO 09/406476, включенные в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , представляющее собой ингибитор, содержит или представляет собой r-TBP-I (например, Gradstein et al., *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 26(2): 111-117, 2001).

Ингибирующие нуклеиновые кислоты

Ингибирующие нуклеиновые кислоты, которые могут снижать экспрессию мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, I κ B, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, p38, PKR, ras, raf, RIP, TNF α , TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP в клетке млекопитающего, включают молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты, т. е. молекулы нуклеиновой кислоты, нуклеотидная последовательность которых является полностью или частично комплементарной всей или части мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, I κ B, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2,

МЕКК1/4, МЕКК4/7, МЕКК 3/6, МК2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, ras, raf, RIP, TNF α , TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP (например, полностью или частично комплементарной всей или части какой-либо из последовательностей, представленных в таблице E).

Таблица E.

Ген человека	Номер(а) доступа в GenBank для мРНК
Фактор некроза опухоли (TNF, также известный как TNF-альфа)	NM_000594
Представитель 1A суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF1A) (также известный как TNFR1)	NM_001065 NM_001346091 NM_001346092
Представитель 1B суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF1B) (также известный как TNFR2)	NM_001066 XM_011542060 XM_011542063 XM_017002214 XM_017002215 XM_017002211
TNFRSF1A, ассоциированный посредством домена смерти (TRADD)	NM_003789 NM_001323552 XM_005256213 XM_017023815
Ассоциированный с рецептором TNF фактор 2 (TRAF2)	NM_021138 XM_011518976 XM_011518977 XM_011518974
Протоонкоген JunD, субъединица фактора транскрипции AP-1 (JUND)	NM_001286968 NM_005354
Киназа 5 митоген-активируемой протеинкиназы киназы (MAP3K5) (также известная как ASK1)	NM_005923 XM_017010875 XM_017010872 XM_017010873 XM_017010877 XM_017010874 XM_017010871 XM_017010870

	XM_017010876 XM_011535839
CD14	NM_000591 NM_001040021 NM_001174104 NM_001174105
Митоген-активируемая протеинкиназа 3 (МАРК3) (также известная как ERK1)	NM_001040056 NM_001109891 NM_002746
Митоген-активируемая протеинкиназа 1 (МАРК1) (также известная как ERK2)	NM_002745 NM_138957
Ингибитор бета-субъединицы киназы каппа-В ядерного фактора (ИКВКВ)	NM_001190720 NM_001242778 NM_001556 XM_005273491 XM_005273496 XM_005273493 XM_005273498 XM_011544518 XM_005273492 XM_005273490 XM_005273494 12XM_017013396 XM_011544521 XM_011544522 XM_005273495 XM_011544517 XM_011544520 XM_011544519
НФКВ ингибитор альфа (NFKBIA)	NM_020529
Киназа-1, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK1)	NM_001025242 NM_001025243 NM_001569 XM_005274668

<p>Митоген-активируемая протеинкиназа 8 (МАРК8) (также известная как JNK)</p>	<p>NM_001278547 NM_001278548 NM_001323302 NM_001323320 NM_001323321 NM_001323322 NM_001323323 NM_001323324 NM_001323325 NM_001323326 NM_001323327 NM_001323328 NM_001323329 NM_001323330 NM_001323331 NM_139046 NM_139049 XM_024448079 XM_024448080</p>
<p>Липополисахарид-связывающий белок (LBP)</p>	<p>NM_004139</p>
<p>Киназа 1 митоген-активируемой протеинкиназы (МАР2К1) (также известная как MEK1)</p>	<p>NM_002755 XM_017022411 XM_011521783 XM_017022412 XM_017022413</p>
<p>Киназа 2 митоген-активируемой протеинкиназы (МАР2К2) (также известная как MEK2)</p>	<p>NM_030662 XM_006722799 XM_017026990 XM_017026989 XM_017026991</p>
<p>Киназа 3 митоген-активируемой протеинкиназы (МАР2К3) (также известная как MEK3)</p>	<p>NM_001316332 NM_002756 NM_145109 XM_017024859</p>

	<p>XM_005256723</p> <p>XM_017024857</p> <p>XM_011523959</p> <p>XM_017024858</p> <p>XM_011523958</p>
<p>Киназа 6 митоген-активируемой протеинкиназы (МАР2К6) (также известная как МЕК6)</p>	<p>NM_001330450</p> <p>NM_002758</p> <p>XM_005257516</p> <p>XM_011525027</p> <p>XM_011525026</p> <p>XM_006721975</p>
<p>Киназа 1 митоген-активируемой протеинкиназы киназы (МАР3К1) (также известная как МЕКК1)</p>	<p>NM_005921</p> <p>XM_017009485</p> <p>XM_017009484</p>
<p>Киназа 3 митоген-активируемой протеинкиназы киназы (МАР3К3) (также известная как МЕКК3)</p>	<p>NM_001330431</p> <p>NM_001363768</p> <p>NM_002401</p> <p>NM_203351</p> <p>XM_005257378</p>
<p>Киназа 4 митоген-активируемой протеинкиназы киназы (МАР3К4) (также известная как МЕКК4)</p>	<p>NM_001291958</p> <p>NM_001301072</p> <p>NM_001363582</p> <p>NM_005922</p> <p>NM_006724</p> <p>XM_017010869</p>
<p>Киназа 6 митоген-активируемой протеинкиназы киназы (МАР3К6) (также известная как МЕКК6)</p>	<p>NM_001297609</p> <p>NM_004672</p> <p>XM_017002771</p> <p>XM_017002772</p>
<p>Киназа 7 митоген-активируемой протеинкиназы киназы (МАР3К7) (также известная как МЕКК7)</p>	<p>NM_003188</p> <p>NM_145331</p> <p>NM_145332</p> <p>NM_145333</p> <p>XM_006715553</p> <p>XM_017011226</p>

МАРК-активируемая протеинкиназа 2 (МАРКАРК2) (также известная как МК2)	NM_004759 NM_032960 XM_005273353 XM_017002810
MYD88, адаптер передачи сигнала врожденного иммунитета (MYD88)	NM_001172566 NM_001172567 NM_001172568 NM_001172569 NM_001365876 NM_001365877 NM_002468
Ядерный фактор каппа-В, субъединица 1 (NFKB1)	NM_001165412 NM_001319226 NM_003998 XM_024454069 XM_024454067 XM_011532006 XM_024454068
Киназа 14 митоген-активируемой протеинкиназы киназы (МАРЗК14) (также известная как NIK)	NM_003954 XM_011525441
Митоген-активируемая протеинкиназа 14 (МАРК14) (также известная как p38)	NM_001315 NM_139012 NM_139013 NM_139014 XM_011514310 XM_017010300 XM_017010299 XM_017010301 XM_017010304 XM_017010303 XM_017010302 XM_006714998
Фактор инициации трансляции эукариот 2- альфа-киназа 2 (EIF2AK2) (также	NM_001135651 NM_001135652

известный как PKR)	NM_002759 XM_011532987 XM_017004503
АКТ серин/треонин-киназа 1 (АКТ1) (также известная как RAC)	NM_001014431 NM_001014432 NM_005163
«Цинковые пальцы» и гомеобоксы 2 (ZHX2) (также известные как RAF)	NM_001362797 NM_014943 XM_011516932 XM_005250836
Протоонкоген KRAS, ГТФаза (KRAS)	NM_001369786 NM_001369787 NM_004985 NM_033360
Протоонкоген NRAS, ГТФаза (NRAS)	NM_002524
Взаимодействующая с рецептором серин/треонин-киназа 1 (RIPK1) (также известная как RIP)	NM_001317061 NM_001354930 NM_001354931 NM_001354932 NM_001354933 NM_001354934 NM_003804 XM_017011405 XM_006715237 XM_017011403 XM_017011404
Ассоциированный с рецептором TNF фактор 6 (TRAF6)	NM_004620 NM_145803 XM_017018220
Белок с "цинковым пальцем" RING ZFP36 (ZFP36) (также известный как TTP)	NM_003407

Молекула антисмысловой нуклеиновой кислоты может быть полностью или частично комплементарной всему или части некодирующего участка кодирующей нити нуклеотидной последовательности, кодирующей белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88,

NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP. Некодирующие участки (5'- и 3'-нетранслируемые участки) представляют собой 5'- и 3'-последовательности, которые фланкируют кодирующий участок в гене и не транслируются в аминокислоты.

На основе последовательностей, раскрытых в данном документе, специалист в данной области техники может легко подобрать и синтезировать любую из целого ряда подходящих антисмысловых нуклеиновых кислот для целенаправленного воздействия на нуклеиновую кислоту, кодирующую белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, описанный в данном документе. Антисмысловые нуклеиновые кислоты, целенаправленно воздействующие на нуклеиновую кислоту, кодирующую белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, можно разрабатывать с применением программного обеспечения, доступного на веб-сайте Integrated DNA Technologies.

Длина антисмысловой нуклеиновой кислоты может составлять, например, приблизительно 5, 10, 15, 18, 20, 22, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 35, 36, 38, 40, 42, 44, 45, 46, 48 или 50 нуклеотидов или больше. Антисмысловой олигонуклеотид можно сконструировать с применением ферментативных реакций лигирования и химического синтеза с применением процедур, известных из уровня техники. Например, антисмысловую нуклеиновую кислоту можно синтезировать химическим путем с применением разнообразным образом модифицированных нуклеотидов или встречающихся в природе нуклеотидов, предназначенных для повышения физической стабильности дуплекса, образующегося между антисмысловой и смысловой нуклеиновыми кислотами, например, тиофосфатных производных нуклеотидов и нуклеотидов, замещенных акридином, или для повышения биологической стабильности молекул.

Примеры модифицированных нуклеотидов, которые можно использовать для получения антисмысловой нуклеиновой кислоты, включают 1-метилгуанин, 1-метилюридин, 2,2-диметилгуанин, 2-метиладенин, 2-метилгуанин, 3-метилцитозин, 2-метилтио-N6-изопентениладенин, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), вибутоксозин, псевдоурацил, квеуозин, 2-тиоцитозин, 5-фторурацил, 5-бромуррацил, 5-хлоруррацил, 5-йодуррацил, гипоксантин, ксантин, 4-ацетилцитозин, 5-(карбоксихидроксилометил)урацил, 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоуридин, 5-карбоксиметиламинометилурацил, дигидроурацил, бета-D-галактозилквеуозин, инозин, N6-изопентениладенин, 5-метилцитозин, N6-аденин, 7-метилгуанин, 5-метиламинометилурацил, 5-метоксиаминометил-2-тиоурацил, бета-D-маннозилквеуозин, 5'-метоксикарбоксиметилурацил, 5-метоксиурацил, 5-метил-2-тиоурацил, 2-тиоурацил, 4-тиоурацил, 5-метилурацил, метиловый эфир урацил-5-оксиуксусной кислоты, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), 5-метил-2-тиоурацил, 3-(3-амино-3-N-2-

карбокситпропил)урацил, (аср3)w и 2,6-диаминопурин. В качестве альтернативы, антисмысловую нуклеиновую кислоту можно получать биологическим путем с применением вектора экспрессии, в который нуклеиновая кислота субклонирована в антисмысловой ориентации (т. е., РНК, транскрибируемая со вставленной нуклеиновой кислоты, будет находиться в антисмысловой ориентации в отношении целевой нуклеиновой кислоты, представляющей интерес).

Молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты, описанные в данном документе, можно получать *in vitro* и вводить субъекту, например субъекту-человеку. В качестве альтернативы, их можно получать *in situ* так, чтобы они гибридизовались или связывались с клеточной мРНК и/или геномной ДНК, кодирующими белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, обеспечивая тем самым подавление экспрессии, например путем подавления транскрипции и/или трансляции. Гибридизация может осуществляться с помощью традиционного принципа комплементарности нуклеотидов с образованием устойчивого дуплекса или, например, в случае молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты, которая связывается с ДНК-дуплексами, осуществляться с помощью специфических взаимодействий в большой борозде двойной спирали. Молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты можно доставлять к клетке млекопитающего с применением вектора (например, вектора на основе аденовируса, лентивируса или ретровируса).

Антисмысловая нуклеиновая кислота может представлять собой α-аномерную молекулу нуклеиновой кислоты. Молекула α-аномерной нуклеиновой кислоты образует специфические двухнитевые гибриды с комплементарной РНК, в которой, в отличие от обычных, β-единиц, нити идут параллельно друг другу (Gaultier et al., *Nucleic Acids Res* 15:6625-6641, 1987). Антисмысловая нуклеиновая кислота может также содержать химерный РНК-ДНК-аналог (Inoue et al., *FEBS Lett.* 215:327-330, 1987) или 2'-О-метилрибонуклеотид (Inoue et al., *Nucleic Acids Res.* 15:6131-6148, 1987).

Другим примером ингибирующей нуклеиновой кислоты является рибозим, который характеризуется специфичностью в отношении нуклеиновой кислоты, кодирующей мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, например специфичностью в отношении любой из последовательностей, представленных в таблице E). Рибозимы представляют собой каталитические молекулы РНК с рибонуклеазной активностью, которые способны к расщеплению однонитевой нуклеиновой кислоты, такой как мРНК, к которой они имеют комплементарный участок. Таким образом, рибозимы (например, молотоголовые рибозимы (описаны в Haselhoff and Gerlach, *Nature* 334:585-591, 1988)) можно применять для каталитического расщепления транскриптов мРНК, обеспечивая тем самым ингибирование трансляции белка, кодируемого с помощью мРНК. мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2,

IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, gas, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP можно применять для отбора каталитической РНК, обладающей специфической рибонуклеазной активностью, из общего пула молекул РНК. См., например, Bartel et al., *Science* 261:1411-1418, 1993.

В качестве альтернативы рибозим, характеризующийся специфичностью в отношении мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, gas, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, можно разрабатывать на основе нуклеотидной последовательности любой из последовательностей мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, gas, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, раскрытых в данном документе (например, в таблице E). Например, можно сконструировать производное РНК L-19 IVS тетрахимены, в котором нуклеотидная последовательность активного сайта является комплементарной нуклеотидной последовательности в мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, gas, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, подлежащей расщеплению (см., например, патенты США №№ 4987071 и 5116742).

Ингибирующая нуклеиновая кислота может также представлять собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая образует тройные спиральные структуры. Например, экспрессию полипептида AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, gas, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP можно подавлять с помощью целенаправленного воздействия на нуклеотидные последовательности, комплементарные регуляторному участку гена, кодирующего полипептид AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, gas, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP (например, промотор и/или энхансер, например последовательность, которая находится на по меньшей мере 1 т. о., 2 т. о., 3 т. о., 4 т. о. или 5 т. о. выше исходного положения инициации транскрипции), с образованием тройных спиральных структур, которые препятствуют транскрипции гена в клетке-мишени. См. в общих чертах Maher, *Bioassays* 14(12):807-15, 1992; Helene, *Anticancer Drug Des.* 6(6):569-84, 1991 и Helene, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 660:27-36, 1992.

В различных вариантах осуществления ингибирующие нуклеиновые кислоты могут быть модифицированы по фрагменту сахара, фрагменту основания или фосфатному остову для улучшения молекулы, например в отношении растворимости, стабильности или гибридизации. Например, фосфатный остов дезоксирибозы в нуклеиновых кислотах может быть модифицирован с получением пептид-нуклеиновых кислот (см., например, Нугур et al., *Bioorganic Medicinal Chem.* 4(1):5-23, 1996). Пептид-нуклеиновые кислоты (PNA)

представляют собой миметики нуклеиновой кислоты, например миметики ДНК, в которых фосфатный остов дезоксирибозы заменен остовом псевдопептида, и сохраняются только четыре природных нуклеиновых основания. Нейтральный остов PNA обеспечивает возможность специфической гибридизации с РНК и ДНК при условиях низкой ионной силы. Олигомеры PNA можно синтезировать с применением стандартных протоколов твердофазного пептидного синтеза (см., например, Perry-O'Keefe et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:14670-675, 1996). PNA можно применять в качестве средств, функционирующих на основе антисмысловых последовательностей или антигенных свойств, для последовательность-специфического модулирования экспрессии генов с помощью, например, в том числе блокирования транскрипции или трансляции или подавления репликации.

Малые молекулы

В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли-конвертирующего фермента (TACE) (например, Moss et al., *Nature Clinical Practice Rheumatology* 4: 300-309, 2008). В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , представляет собой C87 (Ma et al., *J. Biol. Chem.* 289(18):12457-66, 2014). В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой LMP-420 (например, Naraguchi et al., *AIDS Res. Ther.* 3:8, 2006). В некоторых вариантах осуществления ингибитор TACE представляет собой TMI-005 и BMS-561392. Дополнительные примеры низкомолекулярных ингибиторов описаны в, например, He et al., *Science* 310(5750):1022-1025, 2005.

В некоторых примерах средство, подавляющее TNF α , представляет собой малую молекулу, которая ингибирует активность одного из AP-1, ASK1, IKK, JNK, MAPK, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, NIK, TRADD, RIP, NF- κ B и TRADD в клетке (например, в клетке, полученной от субъекта, клетке млекопитающего).

В некоторых примерах средство, подавляющее TNF α , представляет собой малую молекулу, которая ингибирует активность одного из CD14, MyD88 (см., например, Olson et al., *Scientific Reports* 5:14246, 2015), gas (например, Baker et al., *Nature* 497:577-578, 2013), raf (например, вемурафениб (PLX4032, RG7204), сорафениба тозилат, PLX-4720, дабрафениб (GSK2118436), GDC-0879, RAF265 (CHIR-265), AZ 628, NVP-BHG712, SB590885, ZM 336372, сорафениб, GW5074, TAK-632, CEP-32496, энкорафениб (LGX818), CCT196969, LY3009120, RO5126766 (CH5126766), PLX7904 и MLN2480).

В некоторых примерах средство, подавляющее TNF α , ингибитор TNF α , представляет собой малую молекулу которая ингибирует активность одного из MK2 (PF 3644022 и PNA 767491), JNK (например, AEG 3482, BI 78D3, CEP 1347, пептид c-JUN, IQ 1S, JIP-1 (153-163), SP600125, SU 3327 и TCS JNK6 α), c-jun (например, AEG 3482, BI 78D3, CEP 1347, пептид c-JUN, IQ 1S, JIP-1 (153-163), SP600125, SU 3327 и TCS JNK6 α), MEK3/6 (например, Akinleye et al., *J. Hematol. Oncol.* 6:27, 2013), p38 (например, AL 8697, AMG 548, BIRB 796, CMPD-1, дигидрохлорид DBM 1285, EO 1428, JX 401, ML 3403, Org 48762-0, PH

797804, RWJ 67657, SB 202190, SB 203580, SB 239063, SB 706504, SCIO 469, SKF 86002, SX 011, TA 01, TA 02, TAK 715, VX 702 и VX 745), PKR (например, 2-аминопурин или CAS 608512-97-6), ТТР (например, CAS 329907-28-0), MEK1/2 (например, Facciorusso et al., *Expert Review Gastroentrol. Hepatol.* 9:993-1003, 2015), ERK1/2 (например, Mandal et al., *Oncogene* 35:2547-2561, 2016), NIK (например, Mortier et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20:4515-4520, 2010), IKK (например, Reilly et al., *Nature Med.* 19:313-321, 2013), IκB (например, Suzuki et al., *Expert. Opin. Invest. Drugs* 20:395-405, 2011), NF-κB (например, Gupta et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1799(10-12):775-787, 2010), гас (например, патент США № 9278956), MEK4/7, IRAK (Chaudhary et al., *J. Med. Chem.* 58(1):96-110, 2015), LBP (см., например, патент США № 5705398) и TRAF6 (например, 3-[(2,5-диметилфенил)амино]-1-фенил-2-пропен-1-он).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, длина ингибирующей нуклеиновой кислоты может составлять от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов (например, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 16 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 14 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 12 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 16 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 14 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до

приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 38 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 36 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 34 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 32 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 35 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 35 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 35 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 40 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 40 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 42 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 42 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов или от приблизительно 45 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов). Специалисту в данной области техники будет понятно, что ингибирующие нуклеиновые кислоты могут содержать по меньшей мере одну модифицированную нуклеиновую кислоту либо на 5'-, либо на 3'-конце ДНК или РНК.

В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота может быть составлена в виде липосомы, мицеллы (например, смешанной мицеллы), наноэмульсии или микроэмульсии, твердой наночастицы или наночастицы (например, наночастицы, содержащей один или несколько синтетических полимеров). Дополнительные иллюстративные структурные признаки ингибирующих нуклеиновых кислот и составов на основе ингибирующих нуклеиновых кислот описаны в US 2016/0090598.

В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, любая ингибирующая нуклеиновая кислота, описанная в данном документе) может предусматривать стерильный солевой раствор (например, фосфатно-солевой буферный раствор (PBS)). В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, любая ингибирующая нуклеиновая кислота, описанная в данном документе) может предусматривать молекулу для тканеспецифической доставки (например, тканеспецифическое антитело).

Фармацевтические композиции и введение

Общая информация

В некоторых вариантах осуществления химическое соединение (например, соединение, которое оказывает модулирующее действие (например, антагонистическое) в отношении NLRP3, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл на его основе, и/или комбинированное лекарственное средство на его основе) вводят в виде фармацевтической композиции, которая содержит химическое соединение, и

одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и необязательно одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления химические соединения можно вводить в комбинации с одним или несколькими традиционными фармацевтическими вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают без ограничения иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d- α -токоферолполиэтиленгликоль-1000-сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как виды Tween, полочсамеры или другие подобные полимерные матрицы для доставки, белки сыворотки крови, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, Tris, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена и ланолин. Циклодекстрины, такие как α -, β -, и γ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные можно также применять для обеспечения улучшения доставки соединений, описанных в данном документе. Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие химическое соединение, описанное в данном документе, в диапазоне от 0,005% до 100%, при этом баланс обеспечивают с помощью нетоксичного вспомогательного вещества. Рассматриваемые композиции могут содержать 0,001-100% химического соединения, представленного в данном документе; в одном варианте осуществления - 0,1-95%, в другом варианте осуществления - 75-85%, в дополнительном варианте осуществления - 20-80%. Конкретные способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области техники; например, см. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, Лондон, Великобритания. 2012).

В некоторых вариантах осуществления антагонист NLRP3 и/или средство, подавляющее TNF α , раскрытые в данном документе, вводятся в виде фармацевтической композиции, которая содержит антагонист NLRP3 и/или средство, подавляющее TNF α , и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и необязательно одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных в данном документе. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит антагонист NLRP3 и средство, подавляющее TNF α .

Предпочтительно варианты осуществления вышеупомянутых фармацевтических

композиций содержат антагонист NLRP3, раскрытый в данном документе. Более предпочтительно варианты осуществления вышеупомянутой фармацевтической композиции содержат антагонист NLRP3 и средство, подавляющее TNF α , раскрытые в данном документе.

Пути введения и компоненты композиции

В некоторых вариантах осуществления химические соединения, описанные в данном документе, или фармацевтическую композицию на их основе можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, с помощью любого приемлемого пути введения. Приемлемые пути введения включают без ограничения трансбуккальный, кожный, эндоцервикальный, внутривагинальный, внутритрахеальный, энтеральный, эпидуральный, интерстициальный, внутрибрюшной, внутриартериальный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, интрацеребральный, интрацистернальный, интракоронарный, внутрикожный, внутрипротоковый, интрадуоденальный, интрадуральный, внутриэпидермальный, внутрипищеводный, внутрижелудочный, интрагингивальный, интраилеальный, внутрилимфатический, интрамедуллярный, интраменингеальный, внутримышечный, интраовариальный, внутрибрюшинный, интрапростатический, внутрилегочный, внутрисинусный, интраспинальный, внутрисуставный, интратестикулярный, интратекальный, интратубулярный, внутриопухолевый, внутриматочный, внутрисосудистый, внутривенный, назальный, назогастральный, пероральный, парентеральный, чрескожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляция), подкожный, подъязычный, подслизистый, местный, трансдермальный, чресслизистый, транстрахеальный, мочеточниковый, уретральный и вагинальный. В определенных вариантах осуществления предпочтительным путем введения является парентеральный (например, внутриопухолевый).

Композиции могут быть составлены для парентерального введения, например составлены для инъекции внутривенным, внутримышечным, подкожным или даже внутрибрюшинным путями. Как правило, такие композиции могут быть получены в виде инъекционных препаратов, находящихся либо в виде жидких растворов, либо суспензий; также могут быть получены твердые формы, подходящие для применения для получения растворов или суспензий при добавлении жидкости до осуществления инъекции; и препараты можно также переводить в состояние эмульсии. Получение таких составов будет известно специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии; составы, содержащие кунжутное масло, арахисовое масло или водный раствор пропиленгликоля; и стерильные порошки для получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко инъецировать. Она также должна быть стабильной при условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Носитель также может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрывающего средства, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может обеспечиваться с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тиомерсала и т. п. Во многих случаях предпочтительным будет включение в композицию изотонических средств, например, сахаров или хлорида натрия. Длительное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить посредством применения в композициях средств, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы получают посредством включения активных соединений в требуемом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются методики вакуумной сушки и лиофилизации, при которых на выходе получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный необходимый ингредиент из их раствора, ранее подвергнутого стерилизующей фильтрации.

Внутриопухолевые инъекции рассматриваются, например, в Lammers, et al., *"Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems"* *Neoplasia*. **2006**, 10, 788-795.

В определенных вариантах осуществления химические соединения, описанные в данном документе, или фармацевтическая композиция на их основе являются подходящими для локального местного введения в пищеварительный тракт или ЖКТ, например, ректального введения. Композиции для ректального введения включают без ограничения клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, желеобразные суппозитории и клизмы (например, удерживающие клизмы).

Фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, применяемые в композициях для ректального введения в виде геля, крема, клизмы или ректального суппозитория, включают без ограничения любые один или несколько из глицеридов кокосового масла, синтетических полимеров, таких как поливинилпирролидон, PEG (как например мази на основе PEG), глицерина, глицинозирванного желатина, гидрогенизированных растительных масел, полочсамеров, смесей полиэтиленгликолей с разными молекулярными массами и сложных эфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля,

вазелина, безводного ланолина, жира печени акулы, сахарината натрия, ментола, масла сладкого миндаля, сорбита, бензоата натрия, anoxid SBN, эфирного масла ванили, аэрозоля, парабенов в феноксиэтаноле, натрия метил-п-оксибензоата, натрия пропил-п-оксибензоата, диэтиламина, карбомеров, карбопола, метилоксибензоата, макрогола цетостеарилового эфира, кокоилкаприлокапрата, изопропилового спирта, пропиленгликоля, жидкого парафина, ксантановой камеди, карбокси-метабисульфита, натрия эдетата, натрия бензоата, метабисульфита калия, экстракт семян грейпфрута, метилсульфонилметана (MSM), молочной кислоты, глицина, витаминов, таких как витамин А и Е, и ацетата калия.

В определенных вариантах осуществления суппозитории могут быть получены путем смешивания химических соединений, описанных в данном документе, с подходящими вспомогательными веществами или носителями, не вызывающими раздражения, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и, следовательно, плавятся в прямой кишке и высвобождают активное соединение. В других вариантах осуществления композиции для ректального введения находятся в форме клизмы.

В других вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или фармацевтическая композиция на их основе являются подходящими для локальной доставки в пищеварительный тракт или ЖКТ путем перорального введения (например, твердые или жидкие лекарственные формы).

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах химическое соединение смешано с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как виды крахмала, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажняющими средствами, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа могут также применяться в качестве наполнителей в желатиновых капсулах для заполнения мягкими и твердыми веществами с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

В одном варианте осуществления композиции будут принимать вид стандартной лекарственной формы, такой как пилюля или таблетка, и, таким образом, композиция может содержать наряду с химическим соединением, представленным в данном документе, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальция фосфат или т. п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или т. п.; и связующее вещество, такое как крахмал, аравийская камедь, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы или т. п. В случае другой твердой лекарственной формы порошок, сфера, раствор или суспензия (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах, видах PEG, полоксамере 124 или триглицеридах) инкапсулированы в капсулу (капсулу на основе желатина или целлюлозы). Также рассматриваются стандартные лекарственные формы, в которых одно или несколько химических соединений, представленных в данном документе, или дополнительных активных средств физически разделены; например, капсулы с гранулами (или таблетки в капсуле) каждого лекарственного средства; двухслойные таблетки; желатиновые капсулы с двумя компартментами и т. д. Также рассматриваются лекарственные формы для перорального применения, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, или с отсроченным высвобождением.

Другие физиологически приемлемые соединения включают смачивающие средства, эмульгирующие средства, диспергирующие средства или консерванты, которые особенно применимы для предотвращения роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты широко известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

В определенных вариантах осуществления вспомогательные вещества являются стерильными и в целом не содержат нежелательных веществ. Такие композиции можно стерилизовать с помощью традиционных, хорошо известных методик стерилизации. В случае различных вспомогательных веществ лекарственной формы для перорального приема, такой как таблетки и капсулы, стерильность не требуется. Обычно достаточно стандарта USP/NF.

В определенных вариантах осуществления твердые лекарственные формы для перорального применения могут дополнительно включать один или несколько компонентов, которые за счет химических и/или структурных свойств создают для композиции благоприятные условия в отношении доставки химического соединения в желудок или нижние отделы ЖКТ; например, восходящий отдел толстой кишки, и/или поперечную ободочную кишку, и/или дистальные отделы толстой кишки, и/или тонкую кишку. Иллюстративные методики составления описаны в, например, Filipski, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, *13*, 776-802, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примеры включают методики направленной доставки в верхние отделы ЖКТ, например, "пилюли-гармошки" (Intec Pharma), плавающие капсулы и материалы, способные прилипнуть к слизистым оболочкам.

Другие примеры включают методики направленной доставки в нижние отделы ЖКТ. Для направленной доставки в различные участки кишечника доступно несколько

видов покрытия и вспомогательных веществ, восприимчивых к условиям кишечника/pH. Такие материалы как правило представляют собой полимеры, которые предназначены для растворения или разрушения при конкретных диапазонах значений pH, выбранных исходя из участка ЖКТ, в котором требуется высвобождение лекарственного средства. Такие материалы также функционируют для обеспечения защиты кислото-неустойчивых лекарственных средств от желудочного сока или ограничения воздействия в случаях, где активный ингредиент может оказывать раздражающее действие на верхние отделы ЖКТ (например, модификации гидроксипропилметилцеллюлозы фталата, Coateric (поливинилацетат фталат), ацетилцеллюлоза фталат, гидроксипропилметилацетилцеллюлоза сукцинат, модификации Eudragit (сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) и Marcoat). Другие методики включают лекарственные формы, которые реагируют на локальную флору в ЖКТ, регулируемое давлением капсулу для доставки в толстую кишку и Pulsincap.

Композиции для введения в глаз могут содержать без ограничения один или несколько из любых следующих элементов: загустители (например, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, плуроник (триблок-сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, хлорид бензалкония, EDTA, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабилизированный оксихлорокомплекс; Allergan, Inc.)).

Композиции для местного применения могут включать мази и кремы. Мази представляют собой мягкие лекарственные формы, как правило, на основе вазелинового масла или других продуктов нефтепереработки. Кремы, содержащие выбранное активной средство, представляют собой, как правило, вязкую жидкость или полутвердые эмульсии, часто либо типа "масло в воде", либо типа "вода в масле". Основы для крема являются как правило водосмываемыми и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая "внутренней" фазой, обычно состоит из вазелинового масла и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает масляную фазу по объему и обычно содержит увлажняющее средство. Эмульгатор в составе в виде крема обычно представляет собой неионогенное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Как и в случае других носителей или сред-носителей, основа для мази должна быть инертной, устойчивой, нераздражающей и несенсибилизирующей.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут включать одно или несколько одно или несколько из следующего: липиды, многослойные везикулы со сшивками между бислоями, биоразлагаемые наночастицы или микрочастицы на основе сополимера D, L-молочной и гликолевой кислот [PLGA] или на основе полиангидрида и нанопористые частицы, на которые нанесены липидные бислои.

Составы в виде раствора для клизмы

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, предоставляются в "готовой к применению" форме.

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, предоставляются в одном или нескольких наборах или упаковках. В определенных вариантах осуществления набор или упаковка содержит два или более отдельно содержащихся/упакованных компонентов, например два компонента, которые при смешивании друг с другом обеспечивают получение необходимого состава (например, в виде суспензии). В некоторых из этих вариантов осуществления двухкомпонентная система содержит первый компонент и второй компонент, в которой (i) первый компонент (например, содержащийся в саше) содержит химическое соединение (описанное в любом месте в данном документе) и необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, полученного с применением влажного гранулирования); и (ii) второй компонент (например, содержащийся во флаконе или бутылке) содержит одну или несколько жидкостей и необязательно одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, образующих вместе жидкий носитель. Перед применением (например, непосредственно перед применением) содержимое (i) и (ii) объединяют с образованием необходимого состава в виде раствора для клизмы, например в виде суспензии. В других вариантах осуществления каждый из компонентов (i) и (ii) предоставляется в собственном отдельном наборе или упаковке.

В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких жидкостей представляет собой воду или физиологически приемлемый растворитель или смесь воды и одного или нескольких физиологически приемлемых растворителей. Обычно такие растворители включают без ограничения глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль. В определенных вариантах осуществления каждая из одной или нескольких жидкостей представляет собой воду. В других вариантах осуществления каждая из одной или нескольких жидкостей представляет собой масло, например природные и/или синтетические масла, которые обычно применяются в фармацевтических препаратах.

Дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества и носители, которые можно применять в фармацевтических продуктах, описанных в данном документе, перечислены в различных справочниках (например, D. E. Buggy and W. P. Findlay (Eds) *Pharmaceutical excipients* (Marcel Dekker, Нью-Йорк, 1999), E-M Hoepfner, A. Reng and P. C. Schmidt (Eds) *Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas* (Edition Cantor, Мюнхен, 2002) и H. P. Fielder (Ed) *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete* (Edition Cantor, Аулендорф, 1989)).

В некоторых вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано

из загустителей, средств для повышения вязкости, объемобразующих средств, мукоадгезивных средств, средств, способствующих всасыванию, буферов, консервантов, разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, разрыхлителей, наполнителей, солюбилизирующих средств, средств для модификации pH, консервантов, стабилизаторов, антиоксидантов, увлажняющих или эмульгирующих средств, суспендирующих средств, пигментов, красящих веществ, изотонических средств, хелатирующих средств, эмульгаторов и диагностических средств.

В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из загустителей, средств для повышения вязкости, мукоадгезивных средств, буферов, консервантов, разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, разрыхлителей и наполнителей.

В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из загустителей, средств для повышения вязкости, объемобразующих средств, мукоадгезивных средств, буферов, консервантов и наполнителей.

В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, и разрыхлителей.

Примеры загустителей, средств для повышения вязкости и мукоадгезивных средств включают без ограничения камеди, например ксантановую камедь, гуаровую камедь, камедь бобов рожкового дерева, трагакантовые камеди, камедь карайи, камедь гхатти, камедь *Opuntia fulgida*, камедь семян подорожника и гуммиарабик; полимеры на основе поликарбоновой кислоты (содержащие ее), такие как поли(акриловая, малеиновая, итаконовая, цитраконовая, гидроксипропилметакриловая или метакриловая) кислоты, которые содержат группы, образующие прочные водородные связи, или их производные, такие как соли и сложные эфиры; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилэтилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли; глины, такие как монтмориллонитовые глины, например Veegun, аттапульгитовая глина; полисахариды, такие как декстран, пектин, амилопектин, агар, маннан или полигалактоновая кислота, или крахмалы, такие как гидроксипропиловый крахмал или карбоксиметилловый крахмал; полипептиды, такие как казеин, глютен, желатин, фибриновый клей; хитозан, например лактат или глутамат или карбоксиметилхитин; гликозаминогликаны, такие как гиалуроновая кислота; металлы или водорастворимые соли альгиновой кислоты, такие как альгинат натрия или альгинат магния; склероглюкан; адгезивные вещества, содержащие оксид висмута или оксид алюминия; атероколлаген; полимеры на основе поливинила, такие как полимеры

карбоксивинила; поливинилпирролидон (повидон); поливиниловый спирт; поливинилацетаты, поливинилметилловые эфиры, поливинилхлориды, поливинилидены и/или т. п.; поликарбоксилированные виниловые полимеры, такие как полиакриловая кислота, указанная выше; полисилоксаны; полиэфиры; полиэтиленоксиды и гликоли; полиалкокси и полиакриламиды и их производные и соли. Предпочтительные примеры могут включать производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилэтилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли (например, метилцеллюлоза); и полимеры на основе поливинила, такие как поливинилпирролидон (повидон).

Примеры консервантов включают без ограничения хлорид бензалкония, хлорид бензоксония, хлорид бензетония, цетримид, хлорид сепазония, хлорид цетилпиридиния, бромид домифена (Bradosol®), тиомерсал, нитрат фенилртути, ацетат фенилртути, борат фенилртути, метилпарабен, пропилпарабен, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, хлоргексидин, полигексаметиленбигуанид, перборат натрия, имидазолидинилмочевину, сорбиновую кислоту, Purite®), Polyquart®) и тетрагидрат пербората натрия и т. п.

В определенных вариантах осуществления консервант представляет собой парабен или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления парабен представляет собой алкилзамещенный 4-гидроксibenзоат или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир. В определенных вариантах осуществления алкил представляет собой C1-C4алкил. В определенных вариантах осуществления консервант представляет собой метил-4-гидроксibenзоат (метилпарабен) или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, пропил-4-гидроксibenзоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или их комбинацию.

Примеры буферов включают без ограничения буферную систему на основе фосфата (натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат, двухосновный фосфат натрия, безводный одноосновный фосфат натрия), буферную систему на основе бикарбоната и буферную систему на основе бисульфата.

Примеры разрыхлителей включают без ограничения кармеллозу кальция, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС), кармеллозу, кроскармеллозу натрия, частично прежелатинизированный крахмал, сухой крахмал, карбоксиметилкрахмал натрия, кросповидон, полисорбат 80 (полиоксиэтилен сорбитан олеат), крахмал, натрия крахмала гликолят, гидроксипропилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, глины, целлюлозу, альгинин, камеди или перекрестно сшитые полимеры, такие как перекрестно сшитый PVP (Polyplasdone XL от GAF Chemical Corp). В определенных вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кросповидон.

Примеры веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ (ингибиторов агрегации) включают без ограничения тальк, стеарат магния, стеарат кальция, коллоидный диоксид кремния, стеариновую кислоту, водный раствор диоксида кремния, синтетический силикат магния, мелкозернистый диоксид кремния, крахмал, лаурилсульфат натрия, борную кислоту, оксид магния, воски, гидрогенизированное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, стеариновую кислоту, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль и минеральное масло. В определенных вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению/смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, тальк и/или коллоидный диоксид кремния, например стеарат магния и/или тальк.

Примеры разбавителей, также называемых "наполнителями" или "объемообразующими средствами" включают без ограничения дикальцийфосфат дигидрат, сульфат кальция, лактозу (например, моногидрат лактозы), сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, хлорид натрия, сухой крахмал, гидролизованные виды крахмала, прежелатинизированный крахмал, диоксид кремния, оксид титана, алюмосиликат магния и порошкообразный сахар. В определенных вариантах осуществления разбавитель представляет собой лактозу (например, моногидрат лактозы).

Примеры связующих веществ включают без ограничения крахмал, прежелатинизированный крахмал, желатин, сахара (в том числе сахарозу, глюкозу, декстрозу, лактозу и сорбит), полиэтиленгликоль, воски, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант, альгинат натрия, целлюлозу, в том числе гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, этилцеллюлозу и Veegum, и синтетические полимеры, такие как сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры на основе метакриловой кислоты, сополимеры на основе метилметакрилата, сополимеры на основе аминоксилметакрилата, полиакриловая кислота/полиметакриловая кислота и поливинилпирролидон (повидон). В определенных вариантах осуществления связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон).

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, содержат воду и одно или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

□ один или несколько (например, один, два или три) загустителей, средств для повышения вязкости, связующих веществ и/или мукоадгезивных средств (например, целлюлозу или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли (например, метилцеллюлозу); и полимеры на основе поливинила, такие как поливинилпирролидон (повидон);

□ один или несколько (например, один или два, например, два) консервантов, таких как парабен, например, метил-4-гидроксибензоат (метилпарабен), или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, пропил-4-гидроксибензоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, или их комбинация;

□ один или несколько (например, один или два, например, два) буферов, таких как буферная система на основе фосфата (например, дигидрат дигидрофосфата натрия, додекагидрат динатрийфосфата);

□ одно или несколько (например, одно или два, например, два) веществ, способствующих скольжению, и/или смазывающих веществ, таких как стеарат магния и/или тальк;

□ один или несколько (например, один или два, например, один) разрыхлителей, таких как кросповидон; и

□ один или несколько (например, один или два, например, один) разбавителей, таких как лактоза (например, моногидрат лактозы).

В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, содержат воду, метилцеллюлозу, повидон, метилпарабен, пропилпарабен, натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат, кросповидон, моногидрат лактозы, стеарат магния и тальк. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, поставляются в одном или нескольких наборах или упаковках. В определенных вариантах осуществления набор или упаковка содержит два отдельно содержащихся/упакованных компонента, которые при смешивании друг с другом обеспечивают получение необходимого состава (например, в виде суспензии). В некоторых из этих вариантов осуществления двухкомпонентная система содержит первый компонент и второй компонент, в которой (i) первый компонент (например, содержащийся в саше) содержит химическое соединение (описанное в любом месте в данном документе) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, полученного с применением влажного гранулирования); и (ii) второй компонент (например, содержащийся во флаконе или бутылке) содержит одну или несколько жидкостей и одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, образующих вместе жидкий носитель. В других вариантах осуществления каждый из компонентов (i) и (ii) предоставляется в собственном отдельном наборе или упаковке.

В некоторых из этих вариантов осуществления компонент (i) содержит химическое соединение (например, соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе; например, соединение формулы AA) и один или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

(a) одно или несколько (например, одно) связующих веществ (например, полимер на основе поливинила, такой как поливинилпирролидон (повидон));

(b) одно или несколько (например, одно или два, например два) веществ, способствующих скольжению, и/или смазывающих веществ, таких как стеарат магния и/или тальк;

(c) один или несколько (например, один или два, например один) разрыхлителей, таких как кросповидон; и

(d) один или несколько (например, один или два, например один) разбавителей, таких как лактоза (например, моногидрат лактозы).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 40 весовых процентов до приблизительно 80 весовых процентов (например, от приблизительно 50 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов, от приблизительно 55 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов; от приблизительно 60 весовых процентов до приблизительно 65 весовых процентов; например, приблизительно 62,1 весовой процент) химического соединения (например, соединения формулы AA или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата и/или сокристалла на его основе).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 4,5 весового процента, от приблизительно 2 весовых процентов до приблизительно 3,5 весового процента; например, приблизительно 2,76 весового процента) связующего вещества (например, повидона).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; приблизительно 2 весовых процента, например, приблизительно 1,9 весового процента) разрыхлителя (например, кросповидона).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 10 весовых процентов до приблизительно 50 весовых процентов (например, от приблизительно 20 весовых процентов до приблизительно 40 весовых процентов, от приблизительно 25 весовых процентов до приблизительно 35 весовых процентов; например, приблизительно 31,03 весового процента) разбавителя (например, лактозы, например, моногидрата лактозы).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов) веществ, способствующих скольжению, и/или смазывающих веществ.

В определенных вариантах осуществления (например, если компонент (i) содержит одно или несколько смазывающих веществ, таких как стеарат магния), компонент (i)

содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 1 весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,27 весового процента) смазывающего вещества (например, стеарата магния).

В определенных вариантах осуществления (если компонент (i) содержит одно или несколько смазывающих веществ, таких как тальк), компонент (i) содержит от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 2,5 весового процента; от приблизительно 1,8 весового процента до приблизительно 2,2 весового процента; приблизительно 1,93 весового процента) смазывающего вещества (например, талька).

В некоторых из этих вариантов осуществления присутствует каждый из вышеуказанных (a), (b), (c) и (d).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) предусматривает ингредиенты, показанные в таблице А, и в показанных количествах.

Таблица А

Ингредиент	Весовой процент
Соединение формулы AA	От 40 весовых процентов до приблизительно 80 весовых процентов (например, от приблизительно 50 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов, от приблизительно 55 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов; от приблизительно 60 весовых процентов до приблизительно 65 весовых процентов; например, приблизительно 62,1 весового процента)
Кросповидон (Kollidon CL)	От 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; приблизительно 1,93 весового

	процента
Моногидрат лактозы (Pharmatose 200M)	От приблизительно 10 весовых процентов до приблизительно 50 весовых процентов (например, от приблизительно 20 весовых процентов до приблизительно 40 весовых процентов, от приблизительно 25 весовых процентов до приблизительно 35 весовых процентов; например, приблизительно 31,03 весового процента
Повидон (Kollidon K30)	От приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 4,5 весового процента, от приблизительно 2 весовых процентов до приблизительно 3,5 весового процента; например, приблизительно 2,76 весового процента
Тальк	От 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 2,5 весового процента; от приблизительно 1,8 весового процента до приблизительно 2,2 весового процента; например, приблизительно 1,93 весового процента
Стеарат магния	От приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 1

	весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,27 весового процента
--	--

В определенных вариантах осуществления компонент (i) предусматривает ингредиенты, показанные в таблице В, и в показанных количествах.

Таблица В

Ингредиент	Весовой процент
Соединение формулы АА	Приблизительно 62,1 весового процента
Кросповидон (Kollidon CL)	Приблизительно 1,93 весового процента
Моногидрат лактозы (Pharmatose 200М)	Приблизительно 31,03 весового процента
Повидон (Kollidon K30)	Приблизительно 2,76 весового процента
Тальк	Приблизительно 1,93 весового процента
Стеарат магния	Приблизительно 0,27 весового процента

В определенных вариантах осуществления компонент (i) составлен в виде твердого препарата, полученного с применением влажного гранулирования. В некоторых из этих вариантов осуществления внутреннюю фазу ингредиентов (химическое соединение, разрыхлитель и разбавитель) объединяют и смешивают в грануляторе с высоким усилием сдвига. Связующее вещество (например, повидон) растворяют в воде с образованием раствора для гранулирования. Данный раствор добавляют к смеси внутренней фазы, что приводит к формированию гранул. Не ограничиваясь какой-либо теорией полагают, что формированию гранул способствует взаимодействие полимерного связующего вещества с материалами внутренней фазы. Когда гранулят образован и высушен, к сухому грануляту добавляют внешнюю фазу (например, одно или несколько смазывающих веществ, не являющихся внутренними компонентами высушенного гранулята). Полагают, что добавление смазывающего вещества к грануляту является важным для обеспечения текучести гранулята, в частности для упаковки.

В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления компонент (ii) содержит воду и одно или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

(a') один или несколько (например, один, два; например два) загустителей, средств для повышения вязкости, связующих веществ и/или мукоадгезивных средств (например, целлюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли (например, метилцеллюлоза); и полимеры на основе поливинила, такие как поливинилпирролидон (повидон);

(b') один или несколько (один или два, например два) консервантов, таких как парабен, например метил-4-гидроксibenзоат (метилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, пропил-4-гидроксibenзоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир или их комбинация; и

(с') один или несколько (один или два, например два) буферов, таких как буферная система на основе фосфата (например, натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат);

В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления компонент (ii) содержит воду и одно или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

(a'') первый загуститель, средство для повышения вязкости, связующее вещество и/или мукоадгезивное средство (например, целлюлоза или сложный или простой эфир целлюлозы или их производное или соль (например, метилцеллюлоза));

(a''') второй загуститель, средство для повышения вязкости, связующее вещество и/или мукоадгезивное средство (например, полимер на основе поливинила, такой как поливинилпирролидон (повидон));

(b'') первый консервант, такой как парабен, например пропил-4-гидроксibenзоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир;

(b''') второй консервант, такой как парабен, например метил-4-гидроксibenзоат (метилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир;

(с'') первый буфер, такой как буферная система на основе фосфата (например, динатрия фосфат додекагидрат);

(с''') второй буфер, такой как буферная система на основе фосфата (например, натрия дигидрофосфат дигидрат).

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; например, приблизительно 1,4 весового процента) (a'').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 2 весовых процентов; например, приблизительно 1,0 весового процента) (a''').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,1 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,05 весового процента; например, приблизительно 0,02 весового процента) (b'').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,20 весового процента) (b''').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента;

например, приблизительно 0,15 весового процента) (с'').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,3 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента) (с''').

В некоторых из этих вариантов осуществления присутствует каждый из (a'') - (с''').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит воду (вплоть до 100%) и ингредиенты, показанные в таблице С, и в показанных количествах.

Таблица С

Ингредиент	Весовой процент
Метилцеллюлоза (Methocel A15C premium)	От 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; например, приблизительно 1,4 весового процента)
Повидон (Kollidon K30)	От 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 2 весовых процентов; например, приблизительно 1,0 весового процента)
Пропил-4-гидроксibenзоат	От приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,1 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,05 весового процента; например, приблизительно 0,02 весового процента)
Метил-4-гидроксibenзоат	От приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05

	весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,20 весового процента)
Динатрия фосфат додекагидрат	От приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента)
Натрия дигидрофосфат дигидрат	От приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,3 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента)

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит воду (вплоть до 100%) и ингредиенты, показанные в таблице D, и в показанных количествах.

Таблица D

Ингредиент	Весовой процент
Метилцеллюлоза (Methocel A15C premium)	Приблизительно 1,4 весового процента
Повидон (Kollidon K30)	Приблизительно 1,0 весового процента
Пропил-4-гидроксибензоат	Приблизительно 0,02 весового процента
Метил-4-гидроксибензоат	Приблизительно 0,20 весового процента
Динатрия фосфат додекагидрат	Приблизительно 0,15 весового процента
Натрия дигидрофосфат дигидрат	Приблизительно 0,15 весового процента

"Готовые к применению" клизмы обычно предоставляются в герметично закрытом одноразовом контейнере "для однократного применения" из пластика или стекла. Те, которые изготовлены из полимерного материала, предпочтительно характеризуются эластичностью, достаточной для обеспечения удобства применения пациентом без посторонней помощи. Типичные пластиковые контейнеры могут быть изготовлены из полиэтилена. Эти контейнеры могут содержать наконечник для непосредственного введения в прямую кишку. Такие контейнеры могут также содержать трубку между контейнером и наконечником. Наконечник предпочтительно предоставляется с защитной крышкой, которую удаляют перед применением. Необязательно на наконечнике имеется смазывающее вещество для обеспечения улучшения в отношении соблюдения пациентом

схемы лечения.

В некоторых вариантах осуществления состав в виде раствора для клизмы (например, суспензию) наливают в бутылку для доставки после его получения в отдельном контейнере. В определенных вариантах осуществления бутылка представляет собой пластиковую бутылку (например, гибкую для обеспечения доставки путем сжимания бутылки), которая может представлять собой полиэтиленовую бутылку (например, белого цвета). В некоторых вариантах осуществления бутылка представляет собой однокамерную бутылку, которая содержит суспензию или раствор. В других вариантах осуществления бутылка представляет собой многокамерную бутылку, где каждая камера содержит отдельную смесь или раствор. В еще других вариантах осуществления бутылка может дополнительно содержать наконечник или ректальный катетер для непосредственного введения в прямую кишку.

Дозировки

Дозировки можно изменять в зависимости от требования пациента, тяжести состояния, подлежащего лечению, и конкретного применяемого соединения. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации может быть осуществлено специалистом в данной области техники. Общую суточную дозировку можно разделять и вводить частями в течение дня или с помощью средств, обеспечивающих непрерывную доставку.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе вводят при дозировке от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг (например, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2500 мг (например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 200 мг; например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 2500 мг, от

приблизительно 30 мл до приблизительно 90 мл, от приблизительно 40 мл до приблизительно 80 мл; от приблизительно 50 мл до приблизительно 70 мл; например, приблизительно 1 мл, приблизительно 5 мл, приблизительно 10 мл, приблизительно 15 мл, приблизительно 20 мл, приблизительно 25 мл, приблизительно 30 мл, приблизительно 35 мл, приблизительно 40 мл, приблизительно 45 мл, приблизительно 50 мл, приблизительно 55 мл, приблизительно 60 мл, приблизительно 65 мл, приблизительно 70 мл, приблизительно 75 мл, приблизительно 100 мл, приблизительно 250 мл, или приблизительно 500 мл, или приблизительно 1000 мл, или приблизительно 2000 мл, или приблизительно 3000 мл; например, 60 мл) жидкого носителя.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно 50 мг до приблизительно 250 мг (например, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200; например, приблизительно 150 мг) химического соединения в от приблизительно 10 мл до приблизительно 100 мл (например, от приблизительно 20 мл до приблизительно 100 мл, от приблизительно 30 мл до приблизительно 90 мл, от приблизительно 40 мл до приблизительно 80 мл; от приблизительно 50 мл до приблизительно 70 мл) жидкого носителя. В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат приблизительно 150 мг химического соединения в приблизительно 60 мл жидкого носителя. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе. Например, составы в виде раствора для клизмы могут содержать приблизительно 150 мг соединения формулы AA в приблизительно 60 мл жидкого носителя.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно 350 мг до приблизительно 550 мг (например, от приблизительно 400 мг до приблизительно 500; например, приблизительно 450 мг) химического соединения в от приблизительно 10 мл до приблизительно 100 мл (например, от приблизительно 20 мл до приблизительно 100 мл, от приблизительно 30 мл до приблизительно 90 мл, от приблизительно 40 мл до приблизительно 80 мл; от приблизительно 50 мл до приблизительно 70 мл) жидкого носителя. В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат приблизительно 450 мг химического соединения в приблизительно 60 мл жидкого носителя. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе. Например, составы в виде раствора для клизмы могут содержать приблизительно 450 мг соединения формулы AA в приблизительно 60 мл жидкого носителя.

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл (например, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл; от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно

5 мг/мл; от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл; от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл; от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл; от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл; от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; например, приблизительно 2,5 мг/мл или приблизительно 7,5 мг/мл) химического соединения в жидком носителе. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе. Например, составы в виде раствора для клизмы могут содержать приблизительно 2,5 мг/мл или приблизительно 7,5 мг/мл соединения формулы AA в жидком носителе.

Режимы

Вышеуказанные дозы можно вводить каждый день (например, в виде однократной дозы или в виде двух или более дробных доз) или не каждый день (например, через день, через два дня на третий, через три дня на четвертый, один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц).

В некоторых вариантах осуществления период введения соединения, описанного в данном документе, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В дополнительном варианте осуществления период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В одном варианте осуществления терапевтическое соединение вводят индивидууму в течение определенного периода времени, за которым следует отдельный период времени. В другом варианте осуществления, терапевтическое соединение вводят в течение первого периода, и за первым периодом следует второй период, при этом в течение второго периода введение прекращают, за которым следует третий период, в котором введение терапевтического соединения начинают, и затем за третьим периодом следует четвертый период, в котором введение прекращают. В одном аспекте данного варианта осуществления период введения терапевтического соединения, за которым следует период, в котором введение прекращают, повторяют в течение определенного или неопределенного периода времени. В дополнительном варианте осуществления период введения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В дополнительном варианте осуществления период, в

течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более.

Способы лечения

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы лечения субъекта, у которого имеется состояние, заболевание или нарушение, при котором снижение или повышение активности NLRP3 (например, повышение, например уровня передачи сигнала, опосредованной NLRP3) является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания, включающие введение субъекту эффективного количества химического соединения, описанного в данном документе (например, соединения, в общем или конкретно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или композиций, содержащих вышеуказанное).

Показания к применению

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из видов неадекватного ответа хозяина на инфекционные заболевания, где активная инфекция находится в любом участке тела, таких как септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и/или острый респираторный дистресс-синдром у взрослых; острого или хронического воспаления вследствие отложения антигена, антитела и/или комплемента; воспалительных состояний, в том числе артрита, холангита, колита, энцефалита, эндокардита, гломерулонефрита, гепатита, миокардита, панкреатита, перикардита, реперфузионного повреждения и васкулита, заболеваний, в основе которых лежит нарушение работы иммунной системы, таких как гиперчувствительность немедленного и замедленного типа, отторжение трансплантата и реакция "трансплантат против хозяина"; аутоиммунных заболеваний, в том числе сахарного диабета 1 типа и рассеянного склероза. Например, состояние, заболевание или нарушение может представлять собой воспалительное нарушение, такое как ревматоидный артрит, остеоартрит, септический шок, COPD и парадонтоз.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляют собой аутоиммунные заболевания. Неограничивающие примеры включают ревматоидный артрит, системную красную волчанку, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника (IBD), в том числе болезнь Крона (CD) и язвенный колит (UC), которые являются хроническими воспалительными состояниями с полигенной предрасположенностью. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой болезнь Крона, аутоиммунный колит, ятрогенный аутоиммунный колит, язвенный колит, колит, индуцированный одним или несколькими химиотерапевтическими средствами, колит, индуцированный лечением с помощью адоптивной клеточной терапии, колит, ассоциированный с одним или

несколькими аллоиммунными заболеваниями (такими как реакция "трансплантат против хозяина", например острая реакция "трансплантат против хозяина" и хроническая реакция "трансплантат против хозяина"), радиационный энтерит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, микроскопический колит и радиационный энтерит. В некоторых из этих вариантов осуществления состояние представляет собой аллоиммунное заболевание (такое как реакция "трансплантат против хозяина", например острая реакция "трансплантат против хозяина" и хроническая реакция "трансплантат против хозяина"), целиакию, синдром раздраженного кишечника, ревматоидный артрит, волчанку, склеродермию, псориаз, кожную Т-клеточную лимфому, увеит и мукозит (например, мукозит слизистой оболочки полости рта, мукозит слизистой оболочки пищевода или мукозит слизистой оболочки кишечника).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из значительных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт у пациентов, перенесших сердечный приступ и воспалительный атеросклероз (см., например, NCT01327846).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из метаболических нарушений, таких как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра, а также заболеваний центральной нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, и рассеянный склероз, и амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Паркинсона, заболевания легких, такого как астма, и COPD, и идиопатический легочный фиброз, заболевания печени, такого как синдром NASH, вирусный гепатит и цирроз, заболевания поджелудочной железы, такого как острый и хронический панкреатит, заболевания почек, такого как острое и хроническое повреждение почек, заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и язвенный колит, заболевания кожи, такого как псориаз, заболевания опорно-двигательного аппарата, такого как склеродермия, нарушений со стороны сосудов, таких как гигантоклеточный артериит, нарушений со стороны костной ткани, таких как остеоартрит, остеопороз и нарушения, представляющие собой остеопетроз, заболевания глаза, такого как глаукома и макулярная дегенерация, заболеваний, обусловленных вирусной инфекцией, таких как ВИЧ и СПИД, аутоиммунного заболевания, такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, пернициозная анемия, рака и старения.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой показание, связанное с сердечно-сосудистой системой. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой инфаркт миокарда. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой инсульт.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой ожирение.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение

представляет собой диабет 2 типа.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой NASH.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой подагру.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой SLE.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой IBD.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой COPD.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой астму.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой склеродермию.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой фиброз легких.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой возрастную макулярную дегенерацию (AMD).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой кистозный фиброз.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой синдром Макла-Уэlsa.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой хронический неврологический кожно-артикулярный синдром.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из миелодиспластических синдромов (MDS); немелкоклеточного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией; острого лимфобластного лейкоза (ALL), такого как ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами; гистиоцитоза из клеток Лангерганса (LCH); множественной миеломы; промиелоцитарного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (AML) хронического миелоидного лейкоза (CML);

рака желудка и метастазирования при раке легкого.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из миелодиспластических синдромов (MDS); немелкоклеточного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией; острого лимфобластного лейкоза (ALL), такого как ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами; гистиоцитоза из клеток Лангерганса (LCH); множественной миеломы; промиелоцитарного лейкоза; рака желудка и метастазирования при раке легкого.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой MDS.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой LCH.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой промиелоцитарный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой метастазирование при раке легкого.

Комбинированная терапия

В настоящем раскрытии рассматриваются как режимы на основе монотерапии, так и режимы на основе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать назначение одного или нескольких дополнительных видов терапии (например, одного или нескольких дополнительных терапевтических средств и/или одного или нескольких режимов лечения) в комбинации с введением соединений, описанных в данном документе.

В определенных вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют в отношении субъекта до приведения в контакт с химическим соединением или его введения (например, приблизительно за один час до этого, или приблизительно за 6 часов до этого, или приблизительно за 12 часов до этого, или приблизительно за 24 часа до этого, или приблизительно за 48 часов до этого, или приблизительно за 1 неделю до этого, или приблизительно за 1 месяц до этого).

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим

применяют в отношении субъекта приблизительно в то же время, что и приведение в контакт с химическим соединением или его введение. В качестве примера, второе терапевтическое средство или режим и химическое соединение предоставляют субъекту одновременно в составе одной той же лекарственной формы. В качестве другого примера, второе терапевтическое средство или режим и химическое соединение предоставляют субъекту одновременно в составе отдельных лекарственных форм.

В еще других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют в отношении субъекта после приведения в контакт с химическим соединением или его введения (например, через приблизительно один час после этого, или через приблизительно 6 часов после этого, или через приблизительно 12 часов после этого, или через приблизительно 24 часа после этого, или через приблизительно 48 часов после этого, или через приблизительно 1 неделю после этого, или через приблизительно 1 месяц после этого).

Отбор пациентов

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с NLRP3, где полиморфизм представляет собой приобретение функции.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3, которое наблюдают при CAPS-синдромах.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3, где полиморфизм представляет собой VAR_014104 (R262W).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3, где полиморфизм представляет собой природный вариант, представленный в <http://www.uniprot.org/uniprot/Q96P20>.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе,

дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с передачей сигнала, опосредованной NLRP3 с точечной мутацией.

Получение соединений и биологические анализы

Как может понять квалифицированный специалист, способы синтеза соединений формул, представленных в данном документе, будут очевидными для специалистов в данной области техники. Преобразования из области синтетической химии и технологии защитной группы (введения и удаления защитной группы), применимые при синтезировании соединений, описанных в данном документе, известны из уровня техники и включают, например, таковые, описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующие издания.

Примеры получения

Следующие сокращения имеют указанные значения.

ACN=ацетонитрил

Ac=ацетил

(BnS)₂=1,2-дибензилдисульфид

BTC=трихлорметилэтер хлормуравьиной кислоты

Boc=*tert*-бутилоксикарбонил

Реагент Берджесса=1-метокси-N-триэтиламмонийсульфонилметанимидат

CDI=N, N'-карбонилдиимидазол

m-CPBA=3-хлорпербензойная кислота

DAST=трифторид диэтиламиносеры

DCM=дихлорметан

DEA=диэтиламин

DMAP=N, N-диметилпиридин-4-амин

DME=1,2-диметоксиэтан

DMF=N, N-диметилформамид

DMSO=диметилсульфоксид

DIEA=N, N-диизопропилэтиламин

DPPA=дифенилфосфорилазид

EtOH=этанол

EtOAc=этилацетат

HATU=2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметил-изоурония гексафторфосфат(V)

Hex=гексан

HPLC=высокоэффективная жидкостная хроматография
 KHMDS=бис(триметилсилил)амид калия
 LC-MS=жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
 LiHMDS=бис(триметилсилил)амид лития
 LDA=диизопропиламид лития
 Me=метил
 MeOH=метанол
 MSA=метансульфоновая кислота
 Mts-*S*, *R*, *R*-Aux = (2*R*,3*aS*,8*aR*)-3-(мезитилсульфонил)-3,3*a*,8,8*a*-тетрагидроиндено[1,2-*d*][1,2,3]оксатиазола 2-оксид
 NBS=*N*-бромсукцинимид
 NCS=*N*-хлорсукцинимид
 NMP=1-метилпирролидин-2-он
 ЯМР=ядерный магнитный резонанс
 Pd(dppf)Cl₂=дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий
 Pd(dtbpf)Cl₂ = [1,1'-Бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
 PE=петролейный эфир
 Ph=фенил
 PPh₃Cl₂=дихлортрифенилфосфоран
 Py=пиридин
 к. т. = комнатная температура
 Rt=время удерживания
 RuPhos=2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил
 Насыщ. = насыщенный
 SEM-Cl = (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан
 TBAF=фторид тетрабутиламмония
 TBS=трет-бутилдиметилсилил
 TBSCl=трет-бутилдиметилсилилхлорид
 TBDPSCl=трет-бутилдифенилсилилхлорид
t-BuOK=2-метилпропан-2-олат калия
t-BuOLi=2-метилпропан-2-олат лития
 TCCA=трихлор-изоцианомочевая кислота
 TEA=триэтиламин
 TFA=трифторуксусная кислота
 THF=тетрагидрофуран
 TLC=тонкослойная хроматография
 TMAD = (E)-N1,N1,N2,N2-тетраметилдиазен-1,2-дикарбоксамид
 TsOH=4-метилбензолсульфоновая кислота
 УФ=ультрафиолетовое излучение
 Xphos Pd G₂=хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-

[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

DMA=диметилацетамид

Davephos=2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино)бифенил

KHMDS=бис(триметилсилил)амид калия

KF=метод по Карлу Фишеру

NMO=4-метилморфолина N-оксид

Pd(dtbpf)Cl₂=1,1'-Бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид

Sphos=2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил

TLC=тонкослойная хроматография

ТЗР=2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид

Общая информация

Протекание реакции часто контролировали с помощью TLC или LC-MS. Идентичность продуктов часто подтверждали с помощью LC-MS. LC-MS регистрировали с применением одного из следующих способов.

Способ А: колонка Shim-pack XR-ODS, C18, 3 × 50 мм, 2,5 мкм, вводимый объем 1,0 мкл, расход 1,5 мл/мин., диапазон сканирования 90-900 а. е. м., УФ-диапазон 190-400 нм, градиент от 5 до 100% (1,1 мин.), 100% (0,6 мин.) ACN (0,05% TFA) и воды (0,05% TFA), общее время прогона 2 минуты.

Способ В: колонка Kinetex EVO, C18, 3 × 50 мм, 2,2 мкм, вводимый объем 1,0 мкл, расход 1,5 мл/мин., диапазон сканирования 90-900 а. е. м., УФ-диапазон 190-400 нм, градиент от 10 до 95% (1,1 мин.), 95% (0,6 мин.) ACN и воды (0,5% NH₄HCO₃), общее время прогона 2 минуты.

Способ С: колонка Shim-pack XR-ODS, C18, 3 × 50 мм, 2,5 мкм, вводимый объем 1,0 мкл, расход 1,5 мл/мин., диапазон сканирования 90-900 а. е. м., УФ-диапазон 190-400 нм, градиент от 5 до 100% (2,1 мин.), 100% (0,6 мин.) ACN (0,05% TFA) и воды (0,05% TFA), общее время прогона 3 минуты.

Способ D: колонка Kinetex EVO, C18, 3 × 50 мм, 2,2 мкм, вводимый объем 1,0 мкл, расход 1,5 мл/мин., диапазон сканирования 90-900 а. е. м., УФ-диапазон 190-400 нм, градиент от 10 до 95% (2,1 мин.), 95% (0,6 мин.) ACN и воды (0,5% NH₄HCO₃), общее время прогона 3 минуты.

Способ F: Phenomenex, CN0-7644, Onyx Monolithic C18, 50 × 4,6 мм, вводимый объем 10,0 мкл, расход 1,5 мл/мин., диапазон сканирования 100-1500 а. е. м., УФ-детекция 220 и 254 нм, от 5% ACN (0,1% TFA) до 100% воды (0,1% TFA) в течение 9,5 мин. с остановкой при 100% (ACN, 0,1% TFA) в течение 1 мин., затем уравнивание до 5% (ACN, 0,1% TFA) в течение 1,5 мин.

Конечные целевые вещества очищали с помощью препаративной HPLC. Препаративную HPLC проводили с применением следующего способа.

Способ E: препаративная HPLC: колонка: XBridge Shield RP18 OBD (19 × 250 мм, 10 мкм); подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN, УФ-детекция: 254/210 нм.

Способ G: препаративная HPLC: колонка Higgins Analytical Proto 200, C18, 250 × 20

мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% TFA) и ACN (0,1% TFA), УФ-детекция 254/210 нм.

ЯМР записывали на устройстве BRUKER NMR при 300,03 МГц, DUL-C-H, ULTRASHIELD™300, AVANCE II 300 B-ACS™120 или BRUKER NMR при 400,13 МГц, VBFO, ULTRASHIELD™400, AVANCE III 400, B-ACS™120

Схема конечных целевых соединений. На схемах 1-7 ниже проиллюстрированы несколько условий, применяемых для реакции сочетания сульфониламида и изоцианата с получением аминокарбонилсульфониламида.

Схема 1

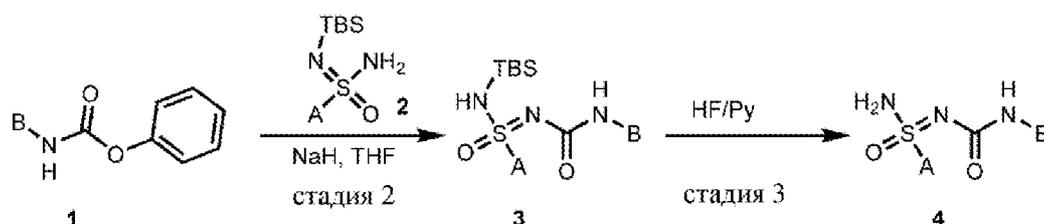


Схема 1А

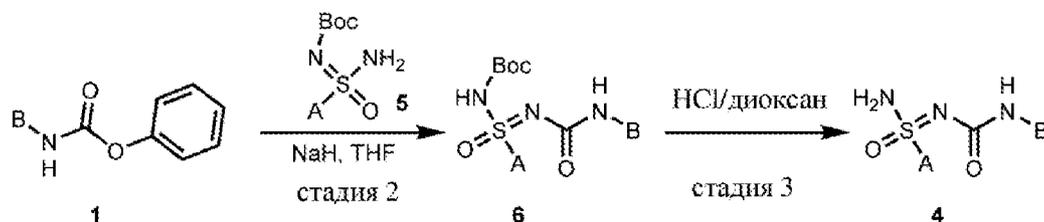


Схема 2

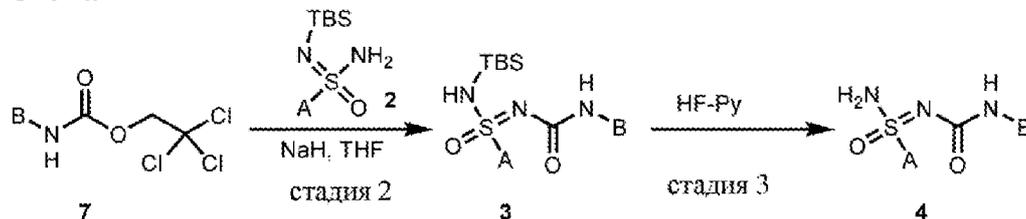


Схема 2А

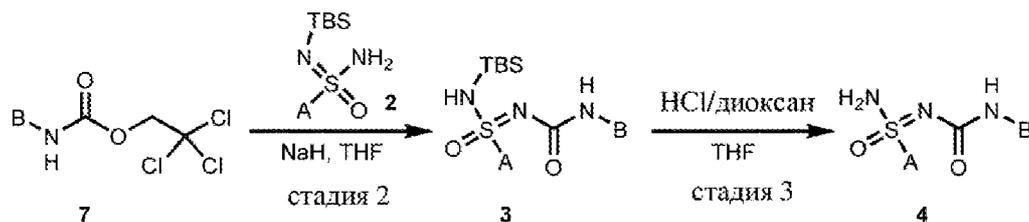


Схема 2В

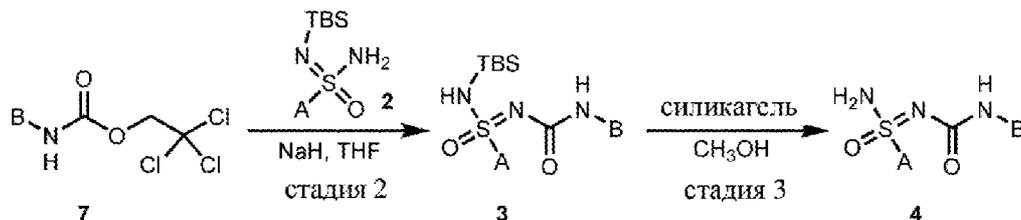


Схема 3

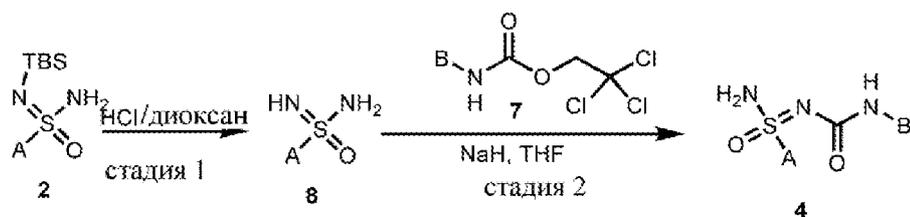


Схема 3А

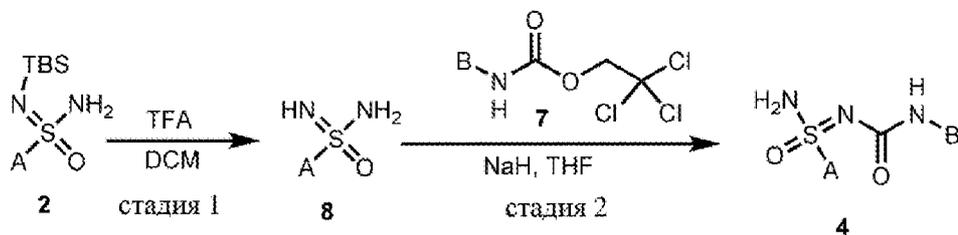


Схема 4

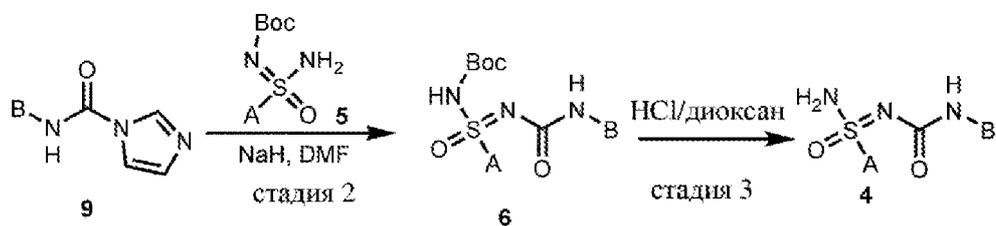


Схема 4А

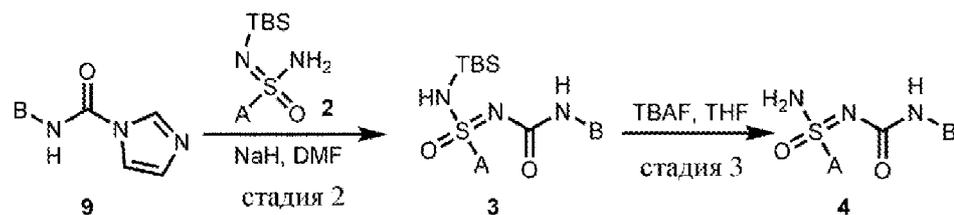


Схема 5

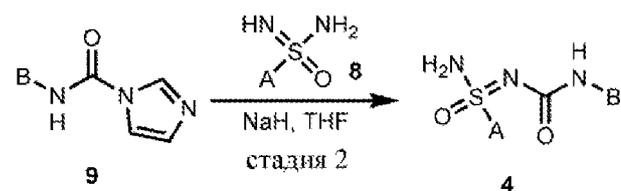


Схема 6

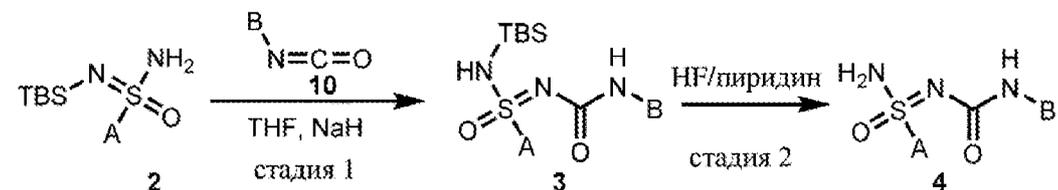


Схема 7

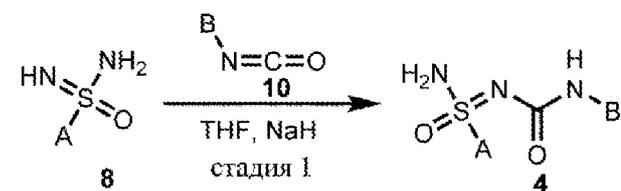


Схема I

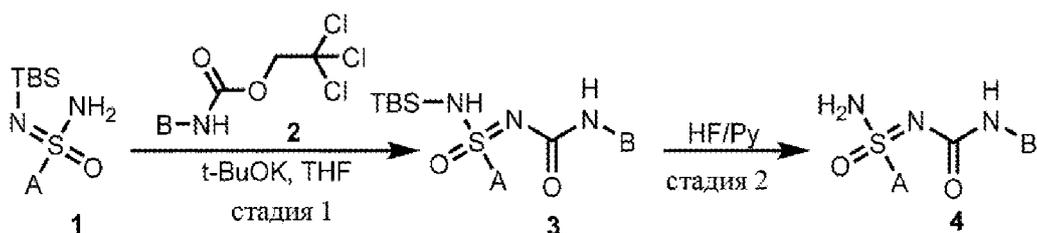


Схема II

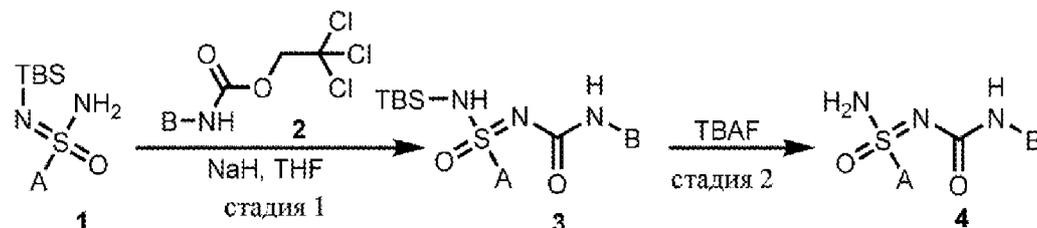


Схема III

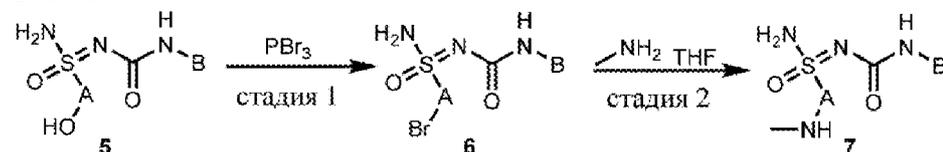


Схема IV

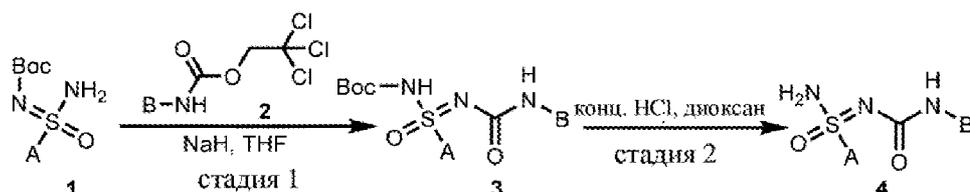


Схема V

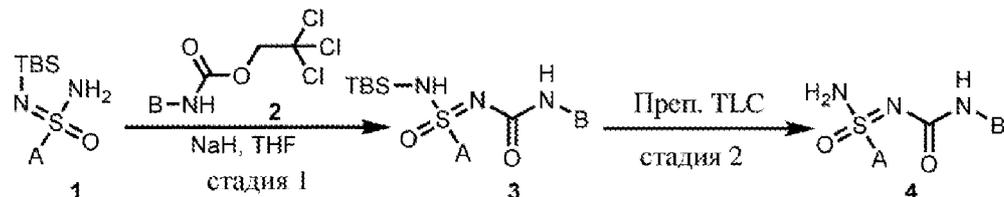


Схема VI

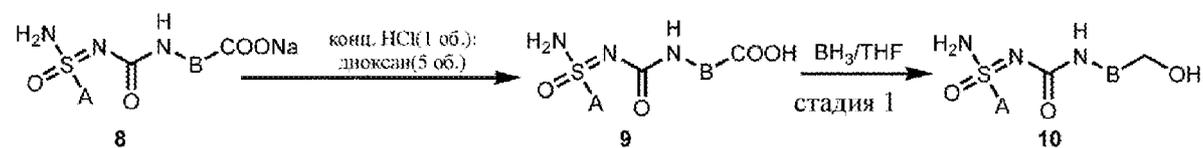


Схема VII

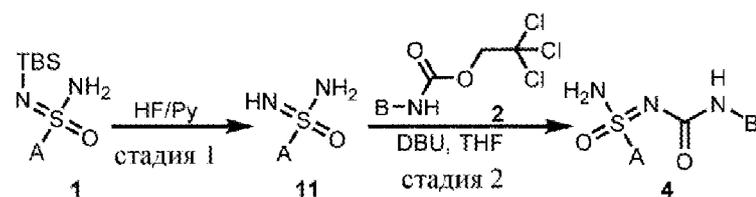


Схема VIII

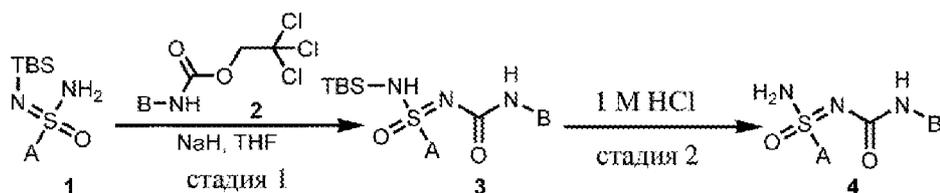


Схема конечных целевых соединений. На схемах IX-XVI ниже проиллюстрированы несколько условий, применяемых для реакции сочетания сульфонидамида и изоцианата с получением аминокарбонилсульфонидамида.

Схема IX

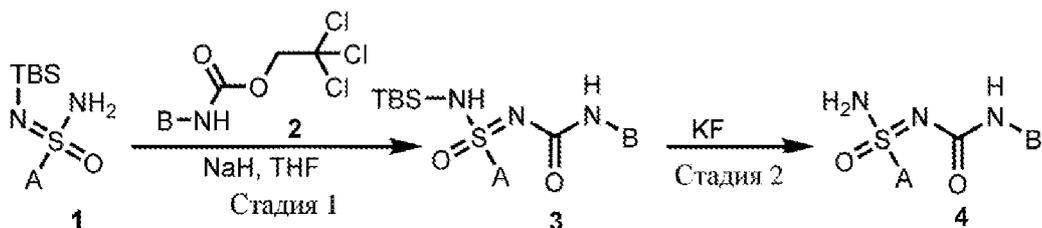


Схема X

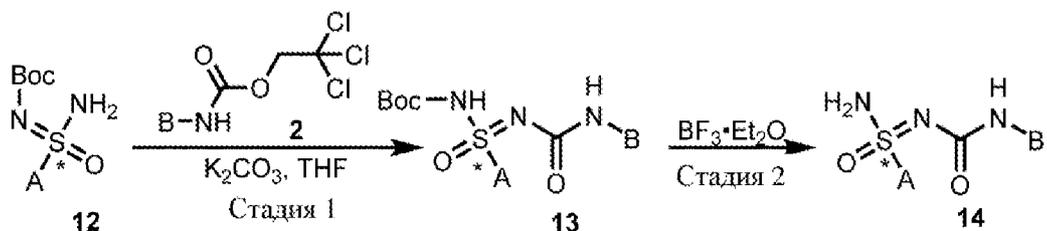


Схема XI

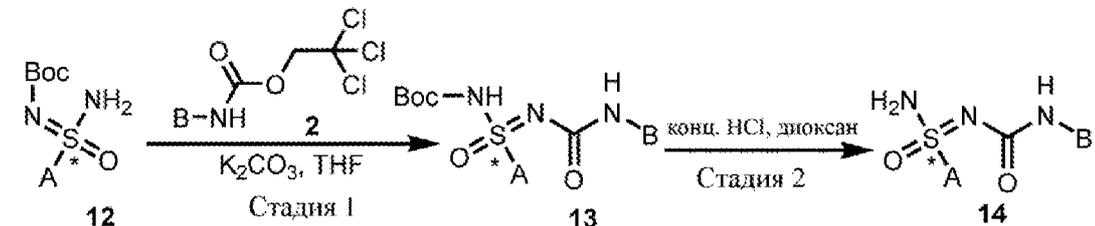


Схема XII

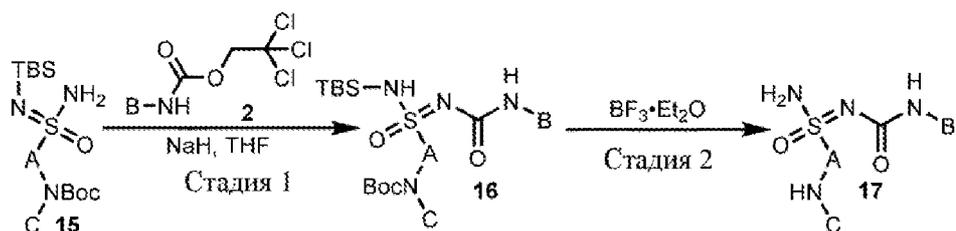


Схема XIII

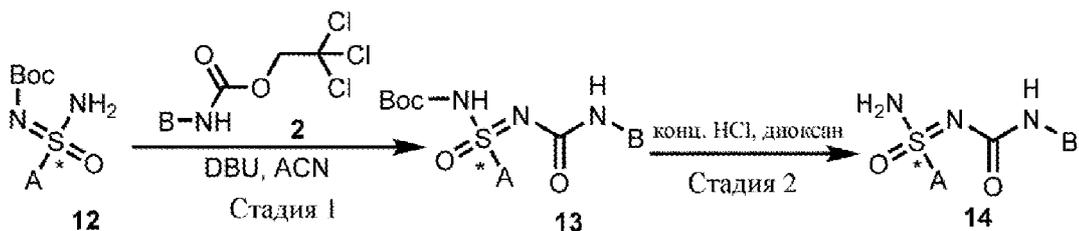


Схема XIV

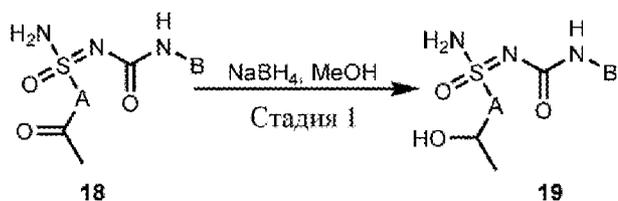


Схема XV

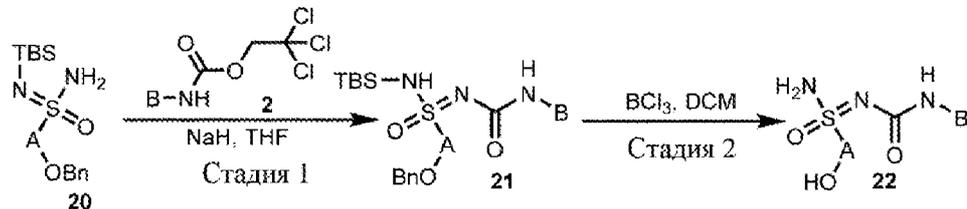


Схема XVI

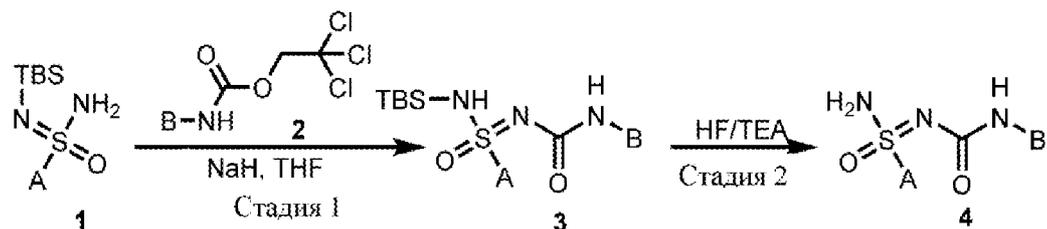
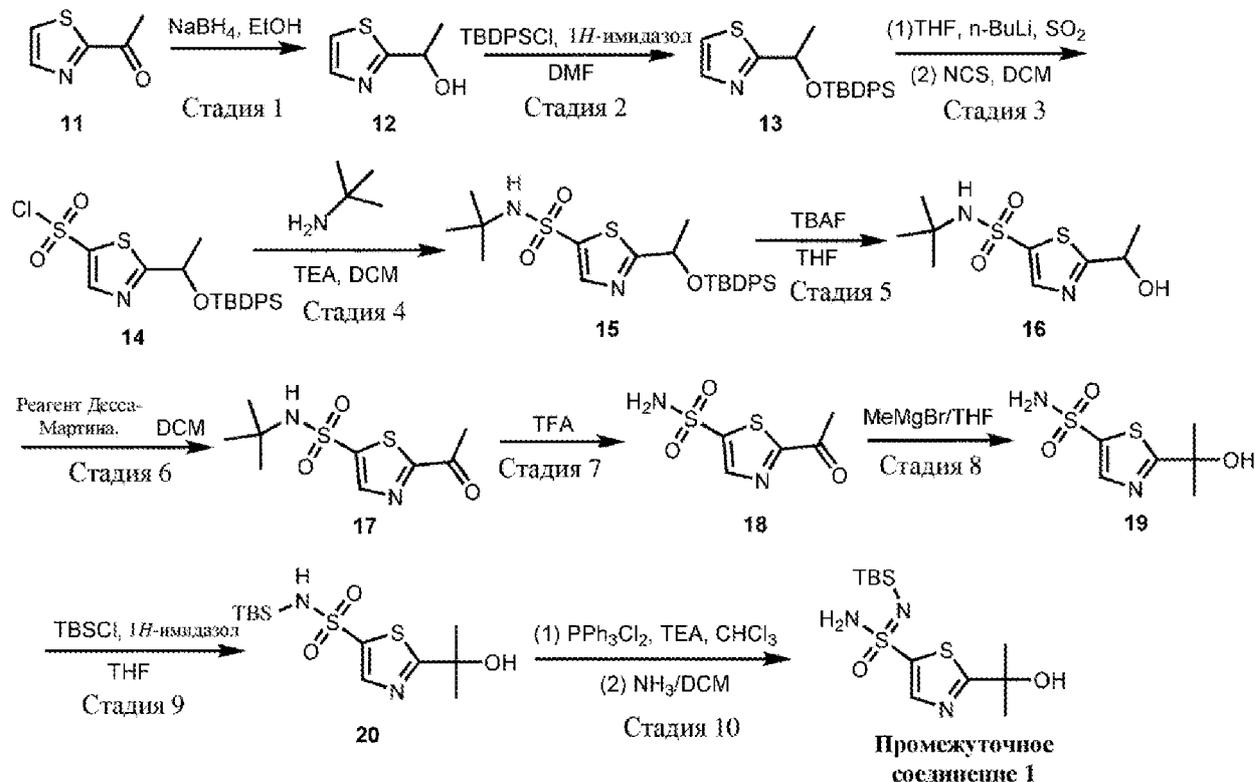
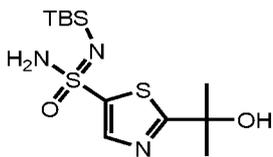


Схема получения промежуточных соединений на основе сульфонида. На схемах 8А - 28 ниже проиллюстрировано получение промежуточных соединений на основе сульфонида.

Схема 8А



Промежуточное соединение 1



N'-(*трет*-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. 1-(Тиазол-2-ил)этанол

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 1-(тиазол-2-ил)этанол (20 г, 157 ммоль) в EtOH (200 мл). После этого добавляли порциями NaBH_4 (3,0 г, 81,3 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 10 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью 2×200 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. В результате этого получали 20 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 130 (M+1).

Стадия 2. 2-(1-(*трет*-Бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 1-(тиазол-2-ил)этанол (20 г, 155 ммоль) в DMF (150 мл). В перемешиваемый раствор добавляли 1*H*-имидазол (20,5 г, 301 ммоль). После этого добавляли по каплям TBDPSCl (46 г, 167 ммоль) при перемешивании при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 300 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:100 до 1:80). В результате этого получали 55 г (97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 368,1 (M+1).

Стадия 3. 2-(1-(*трет*-Бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонилхлорид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували с помощью азота и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 2-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазола (30 г, 81,6 ммоль) в THF (200 мл). После этого добавляли по каплям *n*-BuLi (2,5 М в THF, 35,2 мл) при перемешивании при -78°C . Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при -78°C и затем в вышеуказанную реакционную смесь вводили SO_2 . Реакционную смесь медленно нагревали до к. т. и затем добавляли NCS (12,8 г, 95,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали в вакууме. В результате этого получали 30 г (неочищенное вещество, 79%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 4. *N*-*трет*-Бутил-2-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-(1-(*трет*-

бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонилхлорид (неочищенный, 30 г, 64,4 ммоль) в DCM (200 мл). В перемешиваемый раствор добавляли по каплям TEA (13 г, 128 ммоль). После этого добавляли по каплям 2-метилпропан-2-амин (5,6 г, 76,6 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:30 до 1:20). В результате этого получали 25 г (61% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 503,2 (M+1).

Стадия 5. N-трет-Бутил-2-(1-гидроксиэтил)тиазол-5-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали N-трет-бутил-2-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонамид (25 г, 49,7 ммоль) в THF (200 мл). В перемешиваемый раствор добавляли порциями TBAF (30 г, 99,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 200 мл DCM. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:20 до 1:10). В результате этого получали 12 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 265,1 (M+1).

Стадия 6. 2-Ацетил-N-трет-бутилтиазол-5-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали N-трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)тиазол-5-сульфонамид (12 г, 45,4 ммоль) в DCM (200 мл). В данный раствор добавляли порциями реагент Десса-Мартина (20 г, 47,2 ммоль) при перемешивании при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:20 до 1:10). В результате этого получали 9,0 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 263,0 (M+1).

Стадия 7. 2-Ацетилтиазол-5-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-ацетил-N-трет-бутилтиазол-5-сульфонамид (7,0 г, 26,7 ммоль) в TFA (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 70°C и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:5 до 1:3). В результате этого получали 5,0 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 207,0 (M+1).

Стадия 8. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали 2-ацетилтиазол-5-сульфонамид (5,0 г, 24,3 ммоль) в THF (100 мл). После этого добавляли по каплям MeMgBr (3 M в THF, 8,1 мл, 24,3 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 150 мл DCM. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:5 до 1:3). В результате этого получали 2,9 г (54%) указанного в заголовке

соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1).

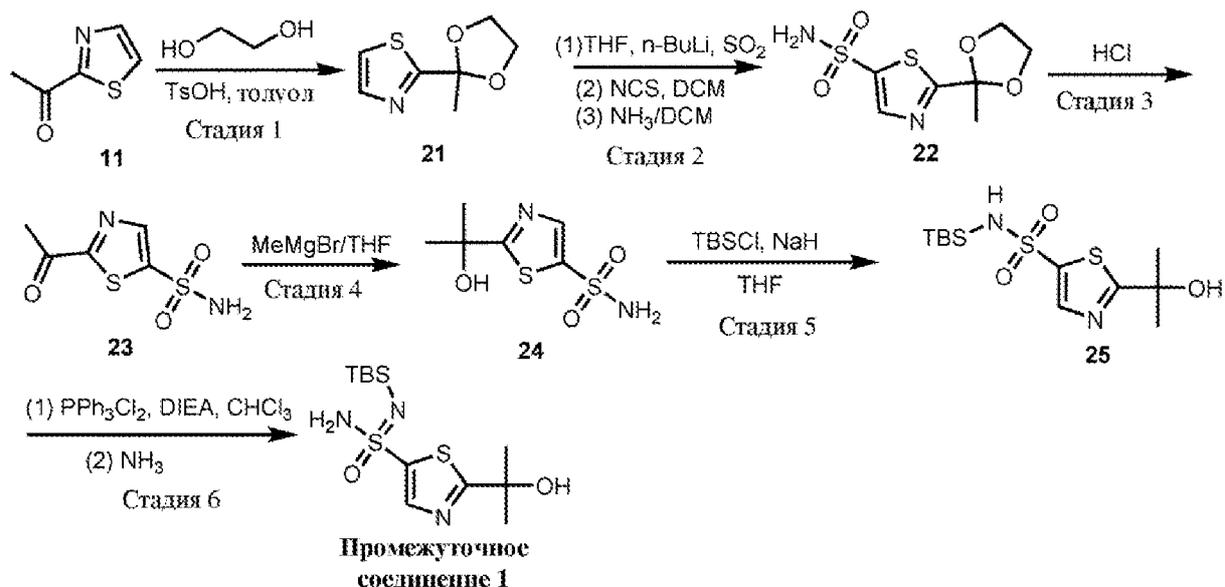
Стадия 9. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид (1,0 г, 4,5 ммоль) в DCM (100 мл). В перемешиваемый раствор добавляли 1*H*-имидазол (613 мг, 9,01 ммоль) и TBSCl (3,4 г, 22,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3 × 50 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:10 до 1:3). В результате этого получали 1,4 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 337 (M+1).

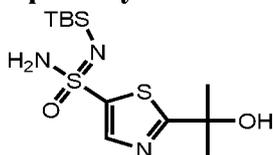
Стадия 10. N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали PPh₃Cl₂ (3,0 г, 10,2 ммоль) в CHCl₃ (100 мл). После этого добавляли по каплям TEA (2,06 г, 20,4 ммоль) с перемешиванием при к. т. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин. к вышеуказанному добавляли по каплям раствор *N*-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (2,3 г, 6,8 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) при перемешивании при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора в течение 30 мин. при 0°C. В смесь добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 50 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:10 до 1:3). В результате этого получали 1,2 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 336 (M+1).

Схема 8В



Промежуточное соединение 1



N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. 2-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали раствор 1-(тиазол-2-ил)этанона (20 г, 157 ммоль) в толуоле (300 мл) и этан-1,2-диол (19,5 г, 314 ммоль). В раствор добавляли TsOH (2,7 г, 15,7 ммоль). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи и воду отделяли от раствора во время нагревания с обратным холодильником. Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью 2 × 100 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. В результате этого получали 26,6 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 172,0 (M+1).

Стадия 2. 2-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазола (14 г, 81,6 ммоль) в THF (200 мл). После этого добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М в THF, 35,2 мл, 88 ммоль) при перемешивании при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при -78°C и затем в вышеуказанную реакционную смесь вводили SO₂. Реакционную смесь медленно нагревали до к. т. и затем добавляли NCS (12,8 г, 95,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали в вакууме и затем разбавляли в DCM (160 мл). К вышеуказанному добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (300 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:20

до 1:5). В результате этого получали 12,5 г (61%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 251,0 (M+1).

Стадия 3. 2-Ацетилтиазол-5-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (12,5 г, 50 ммоль) в THF (125 мл). К вышеуказанному добавляли водн. раствор HCl (4 н., 50,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 70°C. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью 2 × 200 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:2 до 1:1). В результате этого получали 9,3 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 207,0 (M+1).

Стадия 4. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

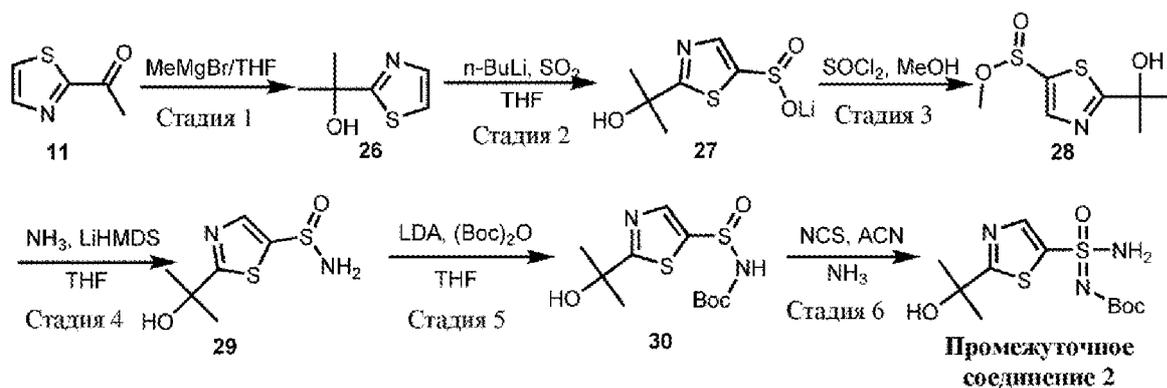
В круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 2-ацетилтиазол-5-сульфонамида (15 г, 72,8 ммоль) в THF (150 мл). После этого добавляли по каплям MeMgBr (3 M в THF, 97 мл, 291 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 150 мл DCM и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:5 до 1:3). В результате этого получали 11,5 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 223 (M+1).

Стадия 5. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

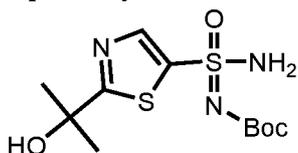
В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (5,0 г, 22,5 ммоль) в THF (100 мл). Затем к вышеуказанному добавляли порциями NaN (60 вес. % дисперсия в масле, 1,8 г, 45 ммоль) на бане со льдом/водой. После перемешивания в течение 20 минут на бане с водой/льдом следовало добавление по каплям раствора TBSCl (4,1 г, 27,2 ммоль) в THF (10 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH₄Cl (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество промывали смесью EtOAc/гексан (1:5) (2 × 100 мл). В результате этого получали 6,81 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 337 (M+1).

На **стадии 6** применяли такие же процедуры, как для превращения соединения **20** в промежуточное соединение **1**, показанное на схеме 8A, с получением промежуточного соединения **1** из соединения **25**. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 9



Промежуточное соединение 2



N'-(*tert*-Бутоксикарбонил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. 2-(Тиазол-2-ил)пропан-2-ол

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 10 л, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 1-(тиазол-2-ил)этанона (200 г, 1,6 моль) в THF (4 л). После этого добавляли по каплям MeMgBr (3 М в THF, 942 мл) при перемешивании при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После нагревания смеси до к. т. раствор перемешивали дополнительно в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 3,0 л NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 1 л EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:3 до 1:1). В результате этого получали 210 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 144,0 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,68 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 1,51 (s, 6H).

Стадия 2. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат лития

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 10 л, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 2-(тиазол-2-ил)пропан-2-ола (50 г, 349 ммоль) в THF (1,5 л). После этого добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М в гексане, 350 мл) с перемешиванием при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем в смесь барботировали SO₂ в течение 15 мин. при ниже -30°C. Смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. В результате этого получали 87 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (неочищенного). Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3. Метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат

В 3-горлой круглодонной колбе объемом 2 л растворяли 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат лития (87 г, неочищенный) в безводном метаноле (500 мл). Затем в смесь добавляли по каплям SOCl₂ (43 г, 360 ммоль) при перемешивании при 0°C. Смесь

перемешивали в течение ночи при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью 500 мл EtOAc. Полученный раствор промывали с помощью 2×200 мл воды и 2×200 мл солевого раствора. Раствор высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. В результате этого получали 72 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии. MS-ESI: 222 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,53 (d, $J=2,0$ Гц, 6H).

Стадия 4. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамид

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 10 л, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфината (72 г, 326 ммоль) в THF (500 мл). Затем к вышеуказанному добавляли NH_3 (0,5 М в THF, 2,0 л). После охлаждения до -78°C в смесь добавляли по каплям LiHMDS (1 М в THF, 2,0 л) при перемешивании. Затем смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. В результате этого получали 32 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии. MS-ESI: 207 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,77 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 1,51 (d, $J=1,4$ Гц, 6H).

Стадия 5. *трет*-Бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-илсульфинилкарбамат

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор

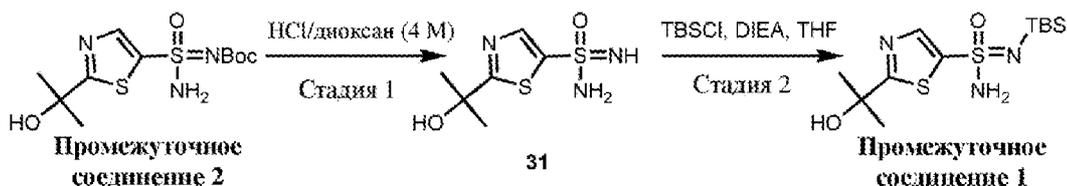
2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамида (32 г, неочищенный) в THF (300 мл). После этого добавляли по каплям LDA (2 М в THF, 116 мл) при перемешивании при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем добавляли порциями $(\text{Boc})_2\text{O}$ (33,8 г, 155 ммоль) при 0°C . Смесь нагревали до к. т. и перемешивали дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 200 мл ледяной воды (200 мл) и значение pH раствора регулировали pH 6 с помощью HCO_2H . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:2 до 1:1). В результате этого получали 19 г (18%, 4 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 307 (M+1).

Стадия 6. N-(*трет*-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

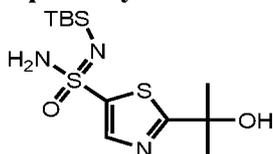
В 3-горлой круглодонной колбе объемом 1 л, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, растворяли *трет*-бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-илсульфинилкарбамат (19 г, 62 ммоль) в свежем дистиллированном ACN (200 мл). Затем

в вышеуказанный раствор добавляли порциями NCS (9,8 г, 74 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем NH_3 барботировали в смесь в течение 15 мин. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали в вакууме. Остаток вносили на силикагель и элюировали с применением градиента EtOAc/PE (от 1:2 до 1:1). В результате этого получали 13 г (65%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 322 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 1,49 (d, $J=2,0$ Гц, 6H), 1,27 (s, 9H).

Схема 10



Промежуточное соединение 1



N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид

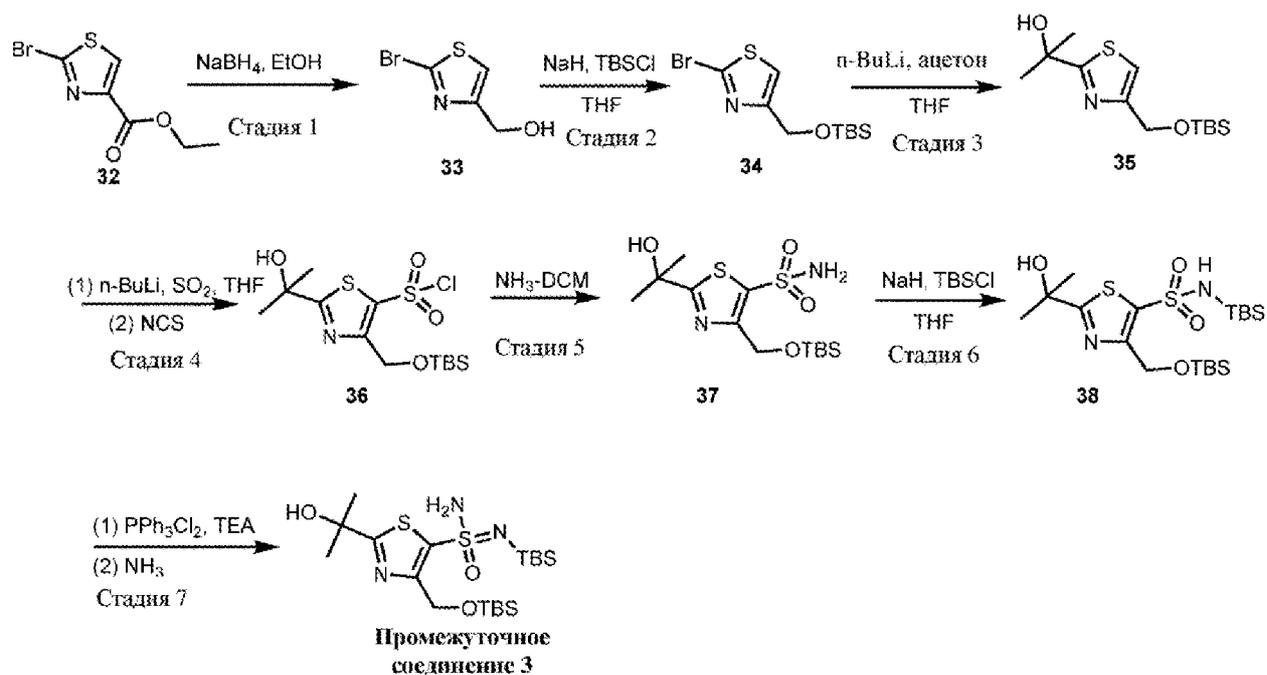
Стадия 1. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор трет-бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаидкарбамата (3,21 г, 10 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 М, 50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, неочищенное, желтое масло). MS-ESI: 222 (M+1).

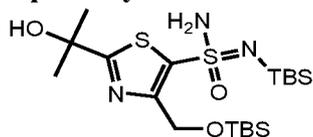
Стадия 2. *N'*-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид (3,2 г неочищенный, 10 ммоль) в THF (100 мл) и затем в реакционный раствор добавляли DIEA (3,87 г, 30 ммоль) при к. т. В раствор добавляли порциями TBSCl (3,0 г, 20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Раствор концентрировали и неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, выход 70%, желтое твердое вещество). MS-ESI: 336 (M+1).

Схема 11



Промежуточное соединение 3



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. (2-Бромтиазол-4-ил)метанол

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор этил-2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилата (3,0 г, 12,7 ммоль) в EtOH (30 мл). В перемешиваемый раствор добавляли порциями NaBH_4 (1,0 г, 25,41 ммоль) на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакцию гасили путем добавления 100 мл воды на бане со льдом/водой. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл EtOAc и объединенные органические слои концентрировали. В результате этого получали 2,0 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 196,2/194,2 (M+1).

Стадия 2. 2-Бром-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)тиазол

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор (2-бром-1,3-тиазол-4-ил)метанола (2,0 г, 10,3 ммоль) в THF (20 мл). В раствор добавляли порциями NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 1,2 г, 30,9 ммоль) на бане со льдом/водой. После перемешивания в течение 15 минут при к. т. добавляли по каплям раствор TBSCl (4,7 г, 30,9 ммоль) в THF (5 мл) на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакцию гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл EtOAc, органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:30). В результате этого получали 2,5 г (79%) указанного в заголовке

соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 310,2/308,2 (M+1).

Стадия 3. 2-(4-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)тиазол-2-ил)пропан-2-ол

В круглодонную колбу объемом 100 мл которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 2-бром-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)тиазола (2,5 г, 8,11 ммоль) в THF (30 мл). В данный раствор добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M в гексане, 4,86 мл, 12,2 ммоль) при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C . К вышеуказанному добавляли по каплям ацетон (0,9 г, 16,2 ммоль) при -78°C , затем перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:10). В результате этого получали 2,0 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 288,2 (M+1).

Стадия 4. 4-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонилхлорид

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 2-(4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)тиазол-2-ил)пропан-2-ола (2,0 г, 6,96 ммоль) в THF (20 мл). В данный раствор добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M в гексане, 8,4 мл, 20,9 ммоль) при -78°C и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C . Затем в данный раствор вводили SO_2 в течение 10 минут при ниже -30°C и перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество растворяли в DCM (30 мл), с последующим добавлением порциями NCS (1,4 г, 10,4 ммоль) на бане со льдом/водой. Раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 2,5 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. 4-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонилхлорида (2,5 г, 6,48 ммоль) в DCM (30 мл). К вышеуказанному добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (10 мл) на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 1,2 г (51%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 367,2 (M+1).

Стадия 6. N-(трет-Бутилдиметилсиллил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

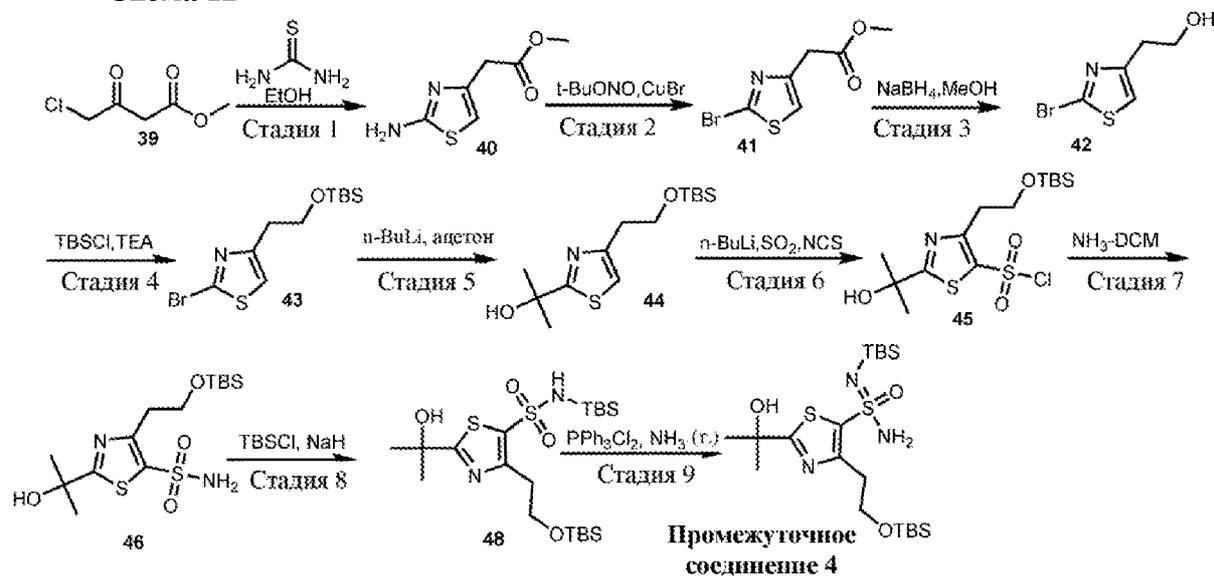
В раствор 4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (1,2 г, 3,27 ммоль) в THF (20 мл) добавляли порциями NaN (60 вес. % дисперсия в масле, 0,4 г, 9,8 ммоль) на бане со льдом/водой. После перемешивания

в течение 15 минут при к. т., добавляли по каплям раствор TBSCl (1,5 г, 9,82 ммоль) в THF (5 мл) на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,3 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 481,2 (M+1).

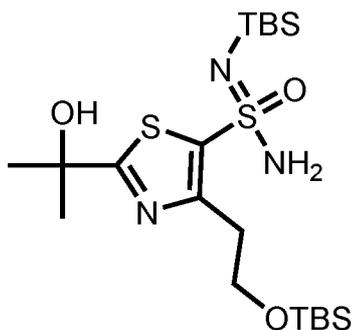
Стадия 7. N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (1,4 г, 4,06 ммоль) в CHCl_3 (10 мл). Затем добавляли по каплям TEA (0,80 г, 8,11 ммоль) на бане со льдом/водой. Раствор перемешивали при к. т. в течение 20 минут. В данный раствор добавляли по каплям N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид (1,3 г, 2,70 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) на бане со льдом/водой. Раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при к. т. В данный раствор выливали насыщенный раствор аммиака в DCM (20 мл) при 0°C . Раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 600 мг (46%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 480,2 (M+1).

Схема 12



Промежуточное соединение 4



N-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. Метил-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетат

В круглодонную колбу объемом 1 л помещали раствор метил-4-хлор-3-оксобутаноата (15,0 г, 100 ммоль) в EtOH (350 мл). Затем в раствор добавляли тиомочевину (7,6 г, 100 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при нагревании с обратным холодильником. Полученную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали с собиранием твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество промывали с помощью Et₂O (2 × 200 мл) и высушивали в печи при 50°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (15,4 г, 89,5%) в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 173 (M+1).

Стадия 2. Метил-2-(2-бромтиазол-4-ил)ацетат

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали раствор метил-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетата (15,4 г, 89,5 ммоль) в MeCN (250 мл). В раствор добавляли CuBr с последующим добавлением t-BuONO, который добавляли по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и затем перемешивали в течение 2 ч. при 70°C. Полученную смесь концентрировали и элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:10) с получением указанного в заголовке соединения (12,3 г, 58,2%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 236/238 (M+1).

Стадия 3. 2-(2-Бромтиазол-4-ил)этанол

В круглодонную колбу объемом 1 л помещали раствор метил-2-(2-бромтиазол-4-ил)ацетата (12,3 г, 51,9 ммоль) в EtOH (200 мл). В раствор добавляли порциями NaBH₄ (3,9 г, 104 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 1 л ледяной воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 500 мл EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 8,9 г (82,1%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 208/210 (M+1).

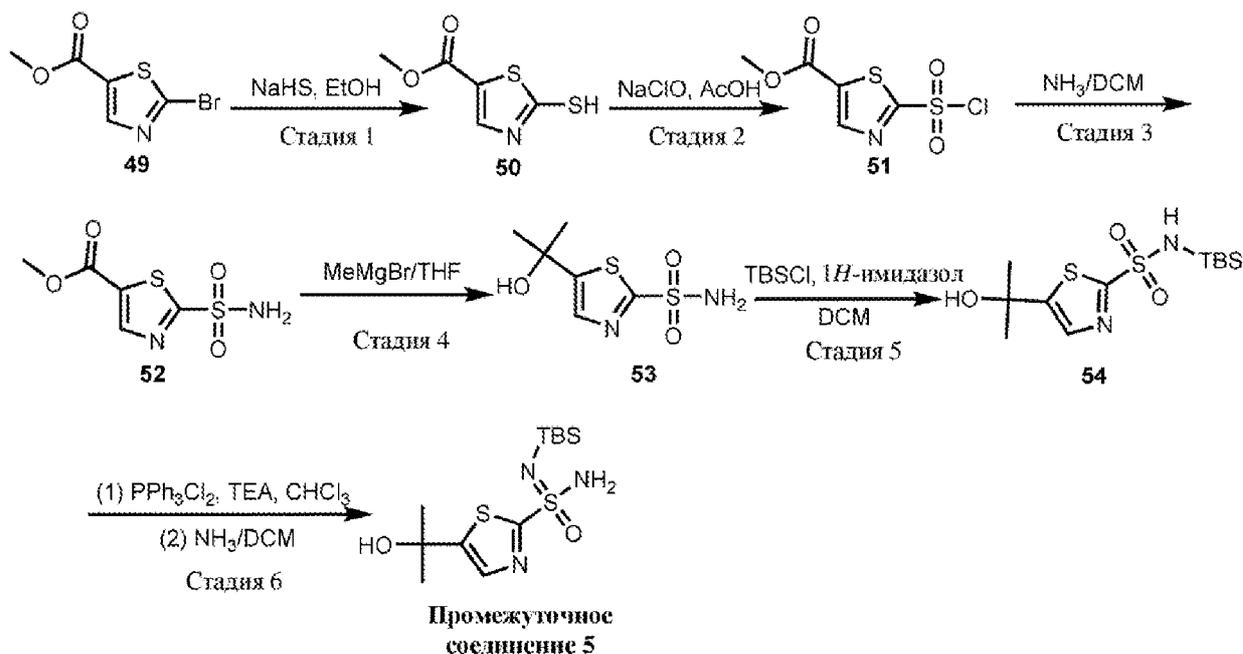
Стадия 4. 2-Бром-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)тиазол

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали раствор 2-(2-бромтиазол-4-ил)этанола (8,9 г, 42,6 ммоль) в THF (400 мл). В смесь добавляли порциями NaNH (60 вес. % дисперсия в масле, 2,56 г, 63,9 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C еще в течение 1 ч. и в смесь добавляли порциями TBSCl (10,2 г, 68,2 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления

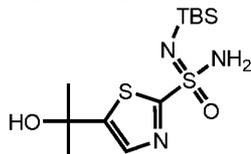
300 мл ледяной воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл EtOAc; объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:30). В результате этого получали 7,6 г (55%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 322/324 (M+1).

На стадиях 5-9 применяли такие же процедуры, как для превращения соединения 34 в промежуточное соединение 3, показанное на схеме 11, с получением промежуточного соединения 4 из соединения 43. MS-ESI: 494 (M+1).

Схема 13А



Промежуточное соединение 5



N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид

Стадия 1. Метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 2 л помещали метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат (100 г, 450 ммоль) и EtOH (1,0 л). В перемешиваемый раствор добавляли порциями сульфид натрия и водорода (50 г, 890 ммоль) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C и затем охлаждали до 0°C с помощью бани с водой/льдом. Регулировали pH раствора до pH 3 с помощью хлороводорода (1 М). Твердые вещества собирали путем фильтрации. В результате этого получали 63,2 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 176,0 (M+1).

Стадия 2. Метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 1 л помещали метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат (30 г, 170 ммоль) и уксусную кислоту (300 мл). После этого добавляли

порциями гипохлорит натрия (300 мл, 8,0-10 вес. %) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 500 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл DCM и объединенные органические слои промывали с помощью 2 × 300 мл солевого раствора и высушивали над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт в виде желтого раствора в DCM применяли на следующей стадии.

Стадия 3. Метил-2-сульфамойлтиазол-5-карбоксилат

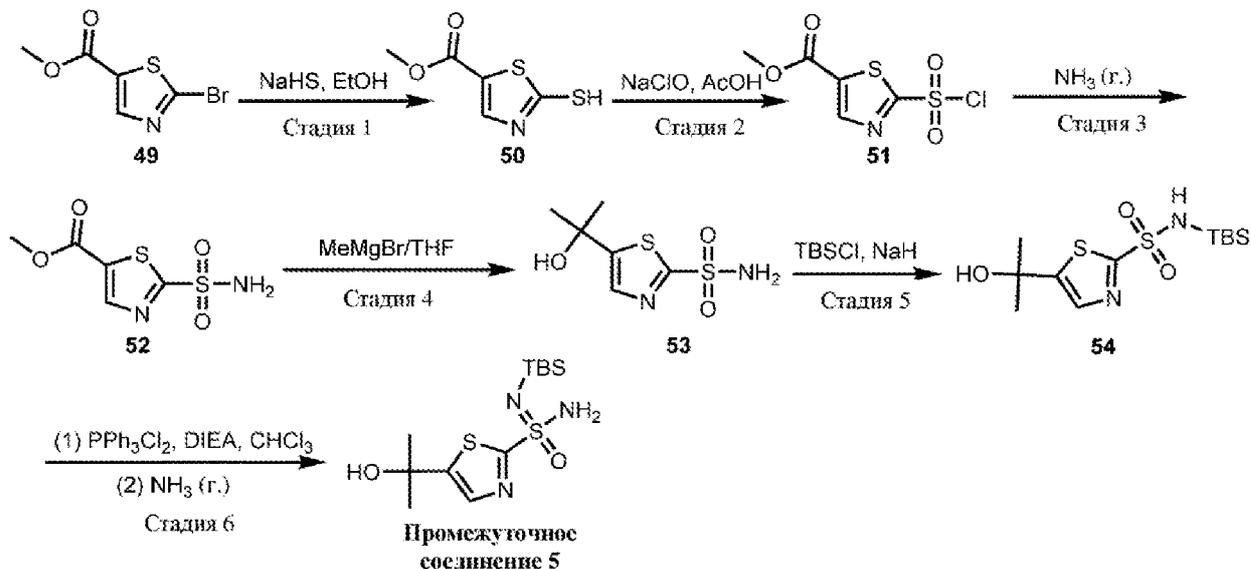
В круглодонную колбу объемом 2 л помещали метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат в виде неочищенного раствора в DCM (900 мл). В раствор вводили NH₃ (газ) при ниже 0°C в течение 20 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:5 до 1:3). В результате этого получали 23 г (75%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1).

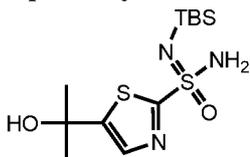
Стадия 4. 5-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор метил-2-сульфамойлтиазол-5-карбоксилата (15 г, 67,5 ммоль) в THF (150 мл). После этого добавляли по каплям MeMgBr/THF (3 M, 90 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 150 мл DCM и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:5 до 1:3). В результате этого получали 11,5 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1).

На **стадиях 5-6** применяли процедуру, подобную таковой для превращения соединения **19** в промежуточное соединение **1**, показанное на схеме 8А, с получением промежуточного соединения **5** из соединения **53**. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 13В



Промежуточное соединение 5

N'-(*трет*-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид

Стадия 1. Метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 2 л помещали метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат (100 г, 450 ммоль) и EtOH (1,0 л). В перемешиваемый раствор добавляли порциями сульфид натрия и водорода (50 г, 890 ммоль) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C и затем охлаждали до 0°C с помощью бани с водой/льдом. Регулировали значение pH раствора до pH 3 с помощью хлороводорода (1 М). Твердые вещества собирали путем фильтрации. В результате этого получали 63,2 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 176,0 (M+1).

Стадия 2. Метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 1 л помещали метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат (30 г, 170 ммоль) и уксусную кислоту (300 мл). После этого добавляли порциями гипохлорит натрия (300 мл, 8,0-10 вес. %) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 500 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл DCM. Объединенные органические слои промывали с помощью 2 × 300 мл солевого раствора и высушивали над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт в виде желтого раствора в DCM применяли на следующей стадии.

Стадия 3. Метил-2-сульфамоилтиазол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 2 л помещали метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат в виде неочищенного раствора в DCM (900 мл). В раствор вводили NH₃ (газ) при ниже 0°C в течение 20 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:5 до 1:3). В результате этого получали 23 г (75%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1).

Стадия 4. 5-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор метил-2-сульфамоилтиазол-5-карбоксилата (15 г, 67,5 ммоль) в THF (150 мл). После этого добавляли по каплям MeMgBr/THF (3 М, 90 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 150 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:5 до 1:3). В результате этого

получали 11,5 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1).

Стадия 5. N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамида (5,0 г, 22,5 ммоль) в THF (100 мл). Затем к вышеуказанному добавляли порциями NaN (60 вес. % дисперсия в масле, 1,8 г, 45,0 ммоль) на бане со льдом/водой. После перемешивания в течение 20 минут на бане с водой/льдом добавляли по каплям раствор TBSCl (4,1 г, 27,2 ммоль) в THF (10 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH₄Cl (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество промывали смесью EtOAc/гексан (1:5) (2 × 100 мл). В результате этого получали 6,81 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 337,1 (M+1), 335,1 (M-1) в режиме определения положительных и отрицательных ионов соответственно.

Стадия 6. N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор PPh₃Cl₂ (3,0 г, 9,0 ммоль) в CHCl₃ (100 мл). После этого добавляли по каплям DIEA (1,54 г, 11,9 ммоль) с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. После этого добавляли по каплям раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамида (2,0 г, 5,9 ммоль) в CHCl₃ (30 мл) при перемешивании на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. на бане со льдом/водой. В вышеполученное вводили NH₃ (газ) при ниже 0°C в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 20 минут при к. т. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, и остаток растворяли в 300 мл EtOAc. Раствор промывали солевым раствором (2 × 100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество промывали с помощью CHCl₃ (100 мл). Затем фильтрат концентрировали в вакууме и остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:10 до 1:3). Исходное промытое твердое вещество и твердое вещество после очистки на силикагеле объединяли. В результате этого получали 1,2 г (60%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 336,1 (M+1).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 1,51 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Таблица 2. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **49** в промежуточное соединение **5**, показанное на схеме 13B, из подходящих исходных

материалов.

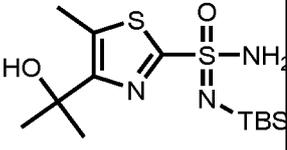
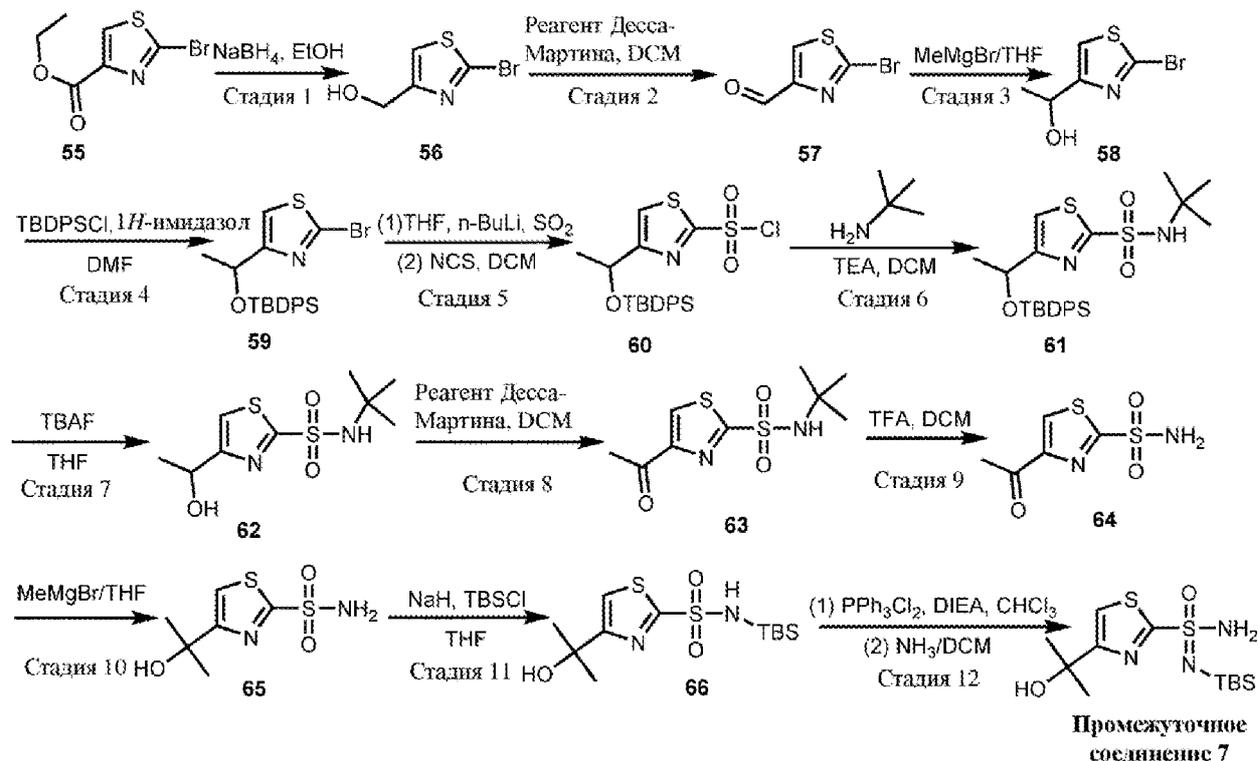
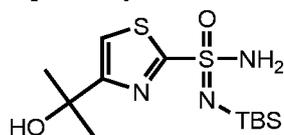
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 6		N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиазол-2-сульфонимид	350

Схема 14



Промежуточное соединение 7



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимид

Стадия 1. (2-Бромтиазол-4-ил)метанол

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали раствор этил-2-бромтиазол-4-карбоксилата (14 г, 59,3 ммоль) в EtOH (200 мл). После этого добавляли порциями NaBH₄ (2,3 г, 60,5 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 200 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. В результате этого получали 10,0 г (87%)

указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 195,9/193,9 (M+1).

Стадия 2. 2-Бромтиазол-4-карбальдегид

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор (2-бромтиазол-4-ил)метанола (10,0 г, 51,5 ммоль) в DCM (100 мл). В раствор добавляли реагент Десса-Мартина (24,0 г, 56,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:50 до 1:20). В результате этого получали 8,0 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 193,9/191,9 (M+1).

Стадия 3. 1-(2-Бромтиазол-4-ил)этанол

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 2-бромтиазол-4-карбальдегида (8,0 г, 41,7 ммоль) в THF (100 мл). После этого добавляли по каплям MeMgBr (3 M в THF, 15 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл DCM и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:10 до 1:5). В результате этого получали 6,0 г (69%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 209,9/207,9 (M+1).

Стадия 4. 2-Бром-4-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанола (6,0 г, 28,8 ммоль) и 1*H*-имидазола (4,0 г, 58,8 ммоль) в DMF (50 мл). В раствор добавляли TBDPSCl (8,7 г, 31,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл DCM и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:100 до 1:50). В результате этого получали 10,0 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 448,1/446,1 (M+1).

Стадия 5. 4-(1-(*трет*-Бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонилхлорид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 2-бром-4-(1-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазола (10,0 г, 22,4 ммоль) в THF (100 мл). После этого добавляли по каплям *n*-BuLi (2,5 M в THF, 11 мл) при перемешивании при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C. В вышеуказанное вводили газообразный SO₂. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин. и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (100 мл) и затем добавляли NCS (3,6 г, 26,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. В результате этого получали 8,0 г (неочищенное вещество, 77%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 6. N-трет-Бутил-4-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор 4-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонилхлорида (8,0 г, 17,2 ммоль) в DCM (50 мл). В раствор добавляли TEA (3,5 г, 34,6 ммоль) и 2-метилпропан-2-амин (1,9 г, 26,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:15 до 1:5). В результате этого получали 8,0 г (71%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 503,2 (M+1).

Стадия 7. N-трет-Бутил-4-(1-гидроксиэтил)тиазол-2-сульфонамид

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор N-трет-бутил-4-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонамида (8,0 г, 15,9 ммоль) в THF (100 мл). В раствор добавляли TBAF (9,6 г, 293 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл DCM и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:10 до 1:3). В результате этого получали 4,0 г (95%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 265,1 (M+1).

Стадия 8. 4-Ацетил-N-трет-бутилтиазол-2-сульфонамид

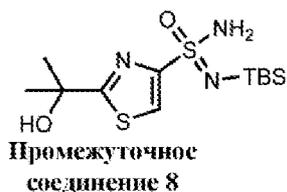
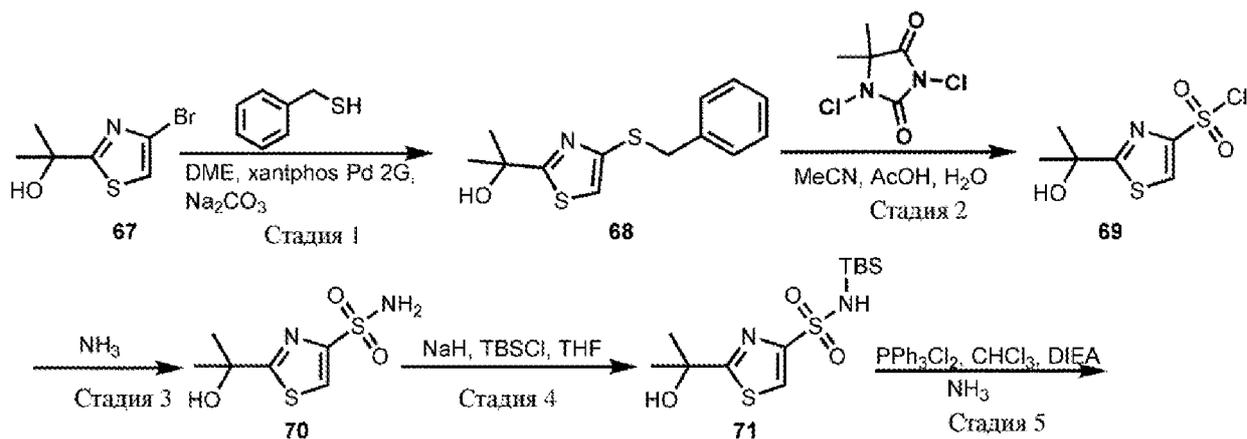
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор N-трет-бутил-4-(1-гидроксиэтил)тиазол-2-сульфонамида (4,0 г, 15,1 ммоль) в DCM (50 мл). В раствор добавляли реагент Десса-Мартина (7,1 г, 16,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:10 до 1:3). В результате этого получали 3,5 г (88%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 363,0 (M+1).

Стадия 9. 4-Ацетилтиазол-2-сульфонамид

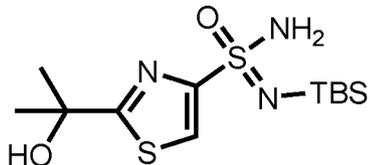
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 4-ацетил-N-трет-бутилтиазол-2-сульфонамида (3,5 г, 13,3 ммоль) в DCM (5 мл). В раствор добавляли TFA (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 40°C и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:10 до 1:3). В результате этого получали 2,5 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества. MS-ESI: 207,0 (M+1).

На стадиях 10-12 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 23 в промежуточное соединение 1, показанное на схеме 8B, с получением промежуточного соединения 7 из соединения 64. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 15



Промежуточное соединение 8



N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-сульфонимидамид

Стадия 1. 2-(4-(Бензилтио)тиазол-2-ил)пропан-2-ол

В круглодонную колбу объемом 250 мл, в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 2-(4-бром-1,3-тиазол-2-ил)пропан-2-ола (2,0 г, 9,0 ммоль) в DME (50 мл). После этого добавляли фенолметантиол (11,2 г, 90,0 ммоль). К полученному добавляли Na_2CO_3 (1,91 г, 18,0 ммоль) и Xphos Pd G₂ (2,4 г, 2,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Полученную смесь разбавляли с помощью 150 мл H_2O . Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 300 мл EtOAc, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 800 мг (33%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 226,1 (M+1).

Стадия 2. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-сульфонилхлорид

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 2-(4-(бензилтио)тиазол-2-ил)пропан-2-ола (750 мг, 2,83 ммоль) в MeCN (20 мл). В раствор добавляли AcOH (0,75 мл) и H_2O (0,50 мл). После этого добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1,67 г, 8,48 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Полученную смесь разбавляли с помощью 20 мл H_2O . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 75 мл DCM, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. В результате этого получали 550 мг

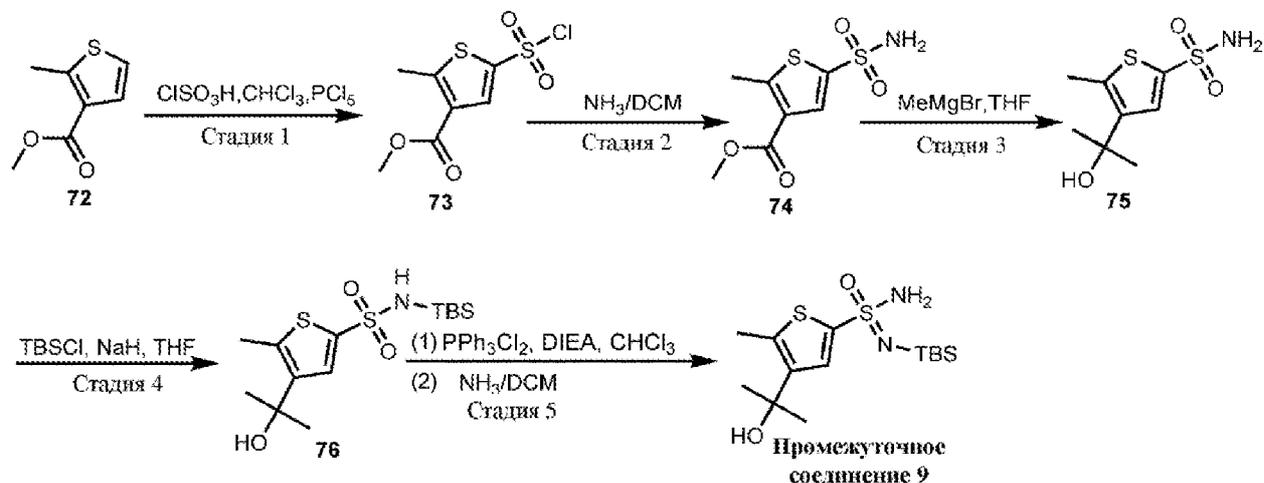
(80,5%) указанного в заголовке соединения в виде неочищенного твердого вещества. MS-ESI: 242 (M+1).

Стадия 3. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-сульфонамид

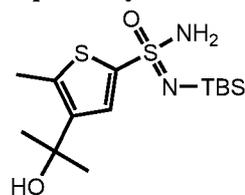
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-сульфонилхлорида (550 мг, 2,28 ммоль) в DCM (30 мл). В вышеуказанное вводили NH₃ (газ) в течение 10 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 450 мг (89%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 223 (M+1).

На стадиях 4-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 24 в промежуточное соединение 1, показанное на схеме 8B, с получением промежуточного соединения 8 из соединения 70. MS-ESI: 336 (M+1).

Схема 16



Промежуточное соединение 9



N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимид

Стадия 1. Метил-5-(хлорсульфонил)-2-метилтиофен-3-карбоксилат

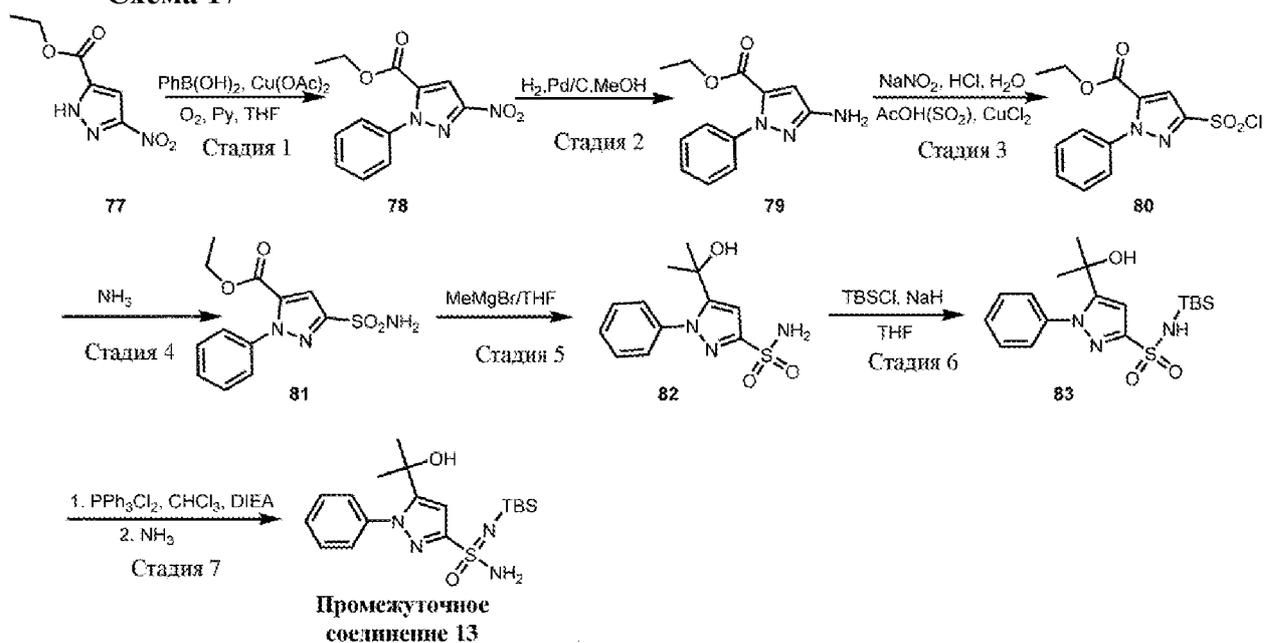
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-2-метилтиофен-3-карбоксилат (5,0 г, 32 ммоль), CHCl₃ (70 мл). После этого добавляли по каплям ClSO₂OH (5,6 г, 48 ммоль) при перемешивании. К полученному добавляли PCl₅ (13 г, 64 ммоль) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 60°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 150 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 80 мл DCM, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. В результате этого получали 5,2 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

На стадиях 2-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 51 в промежуточное соединение 5, показанное на схеме 13В, с получением промежуточного соединения 9 из соединения 73. MS-ESI: 349 (M+1).

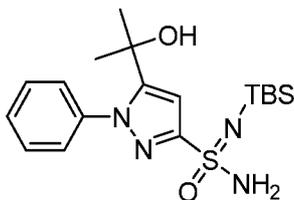
Таблица 3. Промежуточное соединение в следующей таблице получали с применением процедуры, подобной показанной на схеме 16 выше, для превращения соединения 72 в промежуточное соединение 9, начиная с подходящих материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 10		N'-(<i>tert</i> -Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидаид	335,1
Промежуточное соединение 11		N'-(<i>tert</i> -Бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидаид	335,1
Промежуточное соединение 12		N'-(<i>tert</i> -Бутилдиметилсилил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидаид	353,1

Схема 17



Промежуточное соединение 13



N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1. Этил-3-нитро-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу кислорода, помещали этил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилат (5 г, 27 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл). В перемешиваемый раствор добавляли фенилбороновую кислоту (6,6 г, 54 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (7,38 г, 41 ммоль) и пиридин (8,54 г, 108 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 3,1 г (44%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 262 ($\text{M}+1$).

Стадия 2. Этил-3-амино-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-3-нитро-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат (3,92 г, 15 ммоль) и метанол (50 мл). В перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (влажный, 10 вес. %, 400 мг). Колбу вакуумировали и три раза заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 2,8 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 232 ($\text{M}+1$).

Стадия 3. Этил-3-(хлорсульфонил)-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-3-амино-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат (1,8 г, 7,78 ммоль) в HCl (6 M, 15 мл). После этого добавляли по каплям раствор NaNO_2 (646 мг, 9,36 ммоль) в воде (2 мл) при перемешивании при -10°C . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -10°C . Вышеуказанную смесь добавляли по каплям в насыщенный раствор SO_2 в AcOH (20 мл) при перемешивании при 0°C . Затем к вышеуказанному добавляли CuCl_2 (1,05 г, 7,81 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 2,2 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4. Этил-1-фенил-3-сульфамойл-1H-пиразол-5-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор этил-3-(хлорсульфонил)-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилата (2,2 г, 6,99 ммоль) в DCM (10 мл). Затем в вышеуказанное вводили газообразный NH_3 , который барботировали при 0°C в течение 10

мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток вносили на силикагель со смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 1,07 г (52%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 296 (M+1).

Стадия 5. 5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонамид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор этил-1-фенил-3-сульфамойл-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,65 г, 5,59 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл). После этого добавляли по каплям MeMgBr (3 M в THF, 18,6 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 30 мл NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 30 мл DCM и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (2:1). В результате этого получали 1,35 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 282 (M+1).

Стадия 6. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонамид

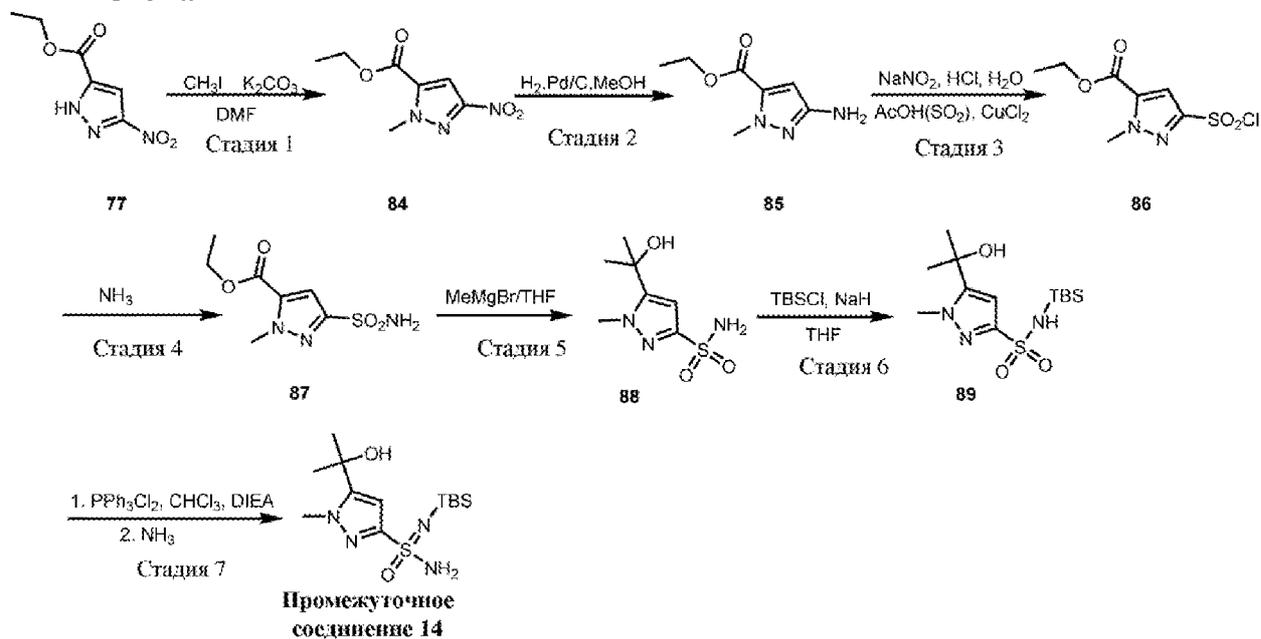
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонамид (500 мг, 1,78 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). После этого добавляли порциями гидрид натрия (60 вес. % дисперсия в масле, 143 мг, 3,58 ммоль) при 0°C. Затем к вышеуказанному добавляли TBSCl (538 мг, 3,57 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 10 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 660 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 396 (M+1).

Стадия 7. N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

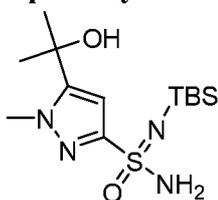
В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор PPh₃Cl₂ (1,67 г, 5,01 ммоль) в хлороформе (30 мл). После этого добавляли по каплям DIEA (1,29 г, 9,98 ммоль) с перемешиванием при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. и реакционную систему охлаждали до 0°C. К полученному добавляли по каплям раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонамида (660 мг, 1,67 ммоль) в хлороформе (3 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. В смесь вводили газообразный NH₃, который барботировали в течение 15 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т., после чего его разбавляли с помощью 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 30 мл DCM. Органические слои

объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 530 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 395 (M+1).

Схема 18



Промежуточное соединение 14



N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонимидаид

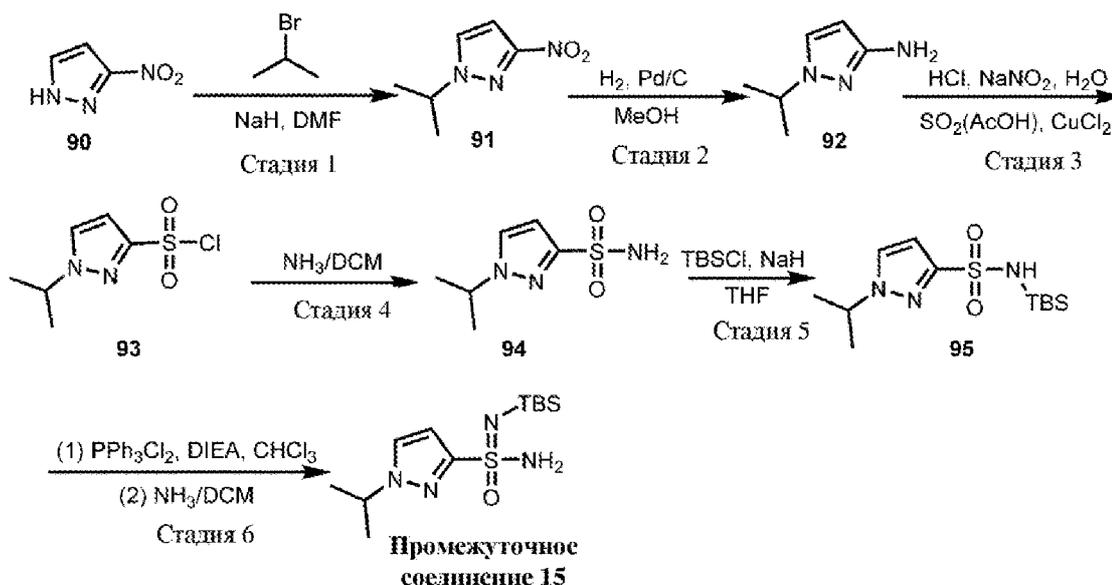
Стадия 1. Этил-1-метил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилат

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор этил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,0 г, 5,41 ммоль) в DMF (20 мл). После этого добавляли порциями K₂CO₃ (1,49 г, 10,8 ммоль) при 0°C. Затем к вышеуказанному добавляли по каплям CH₃I (922 мг, 6,49 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 10 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 807 мг (75%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 200 (M+1).

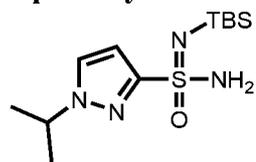
На стадиях 2-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 78 в промежуточное соединение 13, показанное на схеме 17, с получением

промежуточного соединения **14** из соединения **84**. MS-ESI: 333 (M+1).

Схема 19



Промежуточное соединение 15



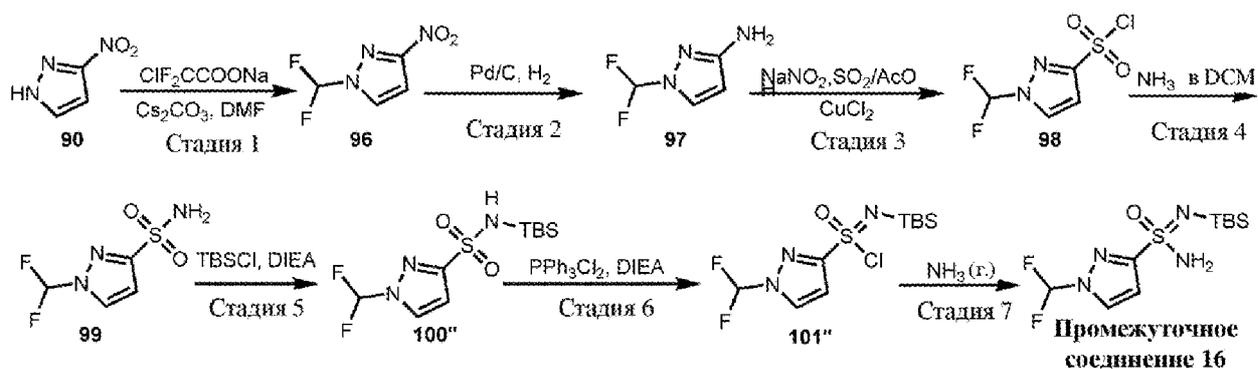
N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1. 1-Изопропил-3-нитро-1H-пиразол

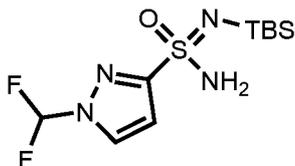
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор 3-нитро-1H-пиразола (10 г, 88,4 ммоль) в DMF (100 мл). После этого добавляли порциями NaH (60 вес. %, 3,9 г, 97,5 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. После этого добавляли по каплям 2-бромпропан (14,1 г, 115 ммоль) при перемешивании при 0°C за 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:5 до 1:3). В результате этого получали 11,8 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 156,1 (M+1).

На стадиях 2-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **78** в промежуточное соединение **13**, показанное на схеме 17, с получением промежуточного соединения **15** из соединения **91**. MS-ESI: 333 (M+1).

Схема 20



Промежуточное соединение 16



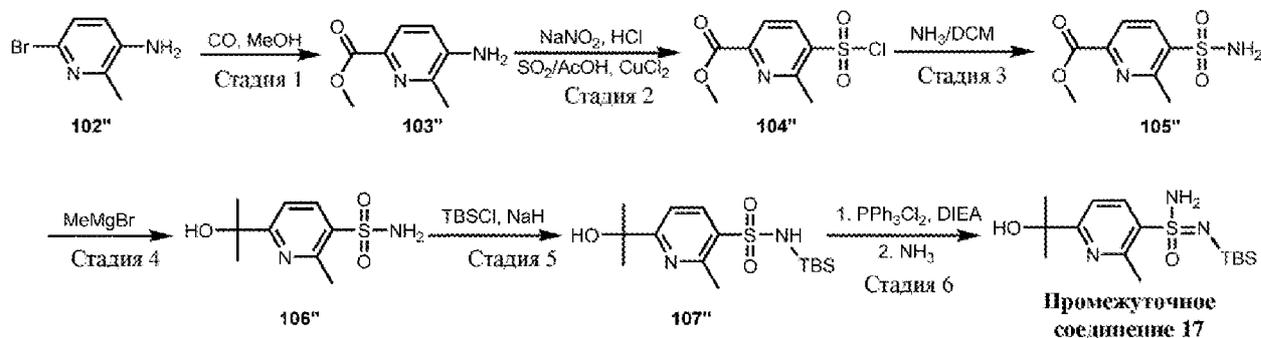
N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-сульфонимидаид

Стадия 1. 1-(Дифторметил)-3-нитро-1H-пиразол

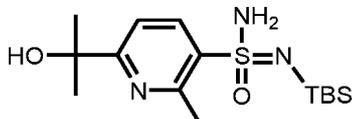
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор 3-нитро-1H-пиразола (5 г, 44 ммоль) в DMF (40 мл). В перемешиваемый раствор добавляли Cs_2CO_3 (14,4 г, 44 ммоль) и $\text{F}_2\text{ClCCOONa}$ (13,4 г, 88 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 120°C . Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл EtOAc. Полученную смесь промывали с помощью 3×100 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:10). В результате этого получали 4,3 г (59,6%) 1-(дифторметил)-3-нитро-1H-пиразола в виде желтого масла.

На стадиях 2-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 78 в промежуточное соединение 13, показанное на схеме 17, с получением промежуточного соединения 16 из соединения 96. MS-ESI: 311 (M+1).

Схема 21



Промежуточное соединение 17



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-сульфонимидамид

Стадия 1. Метил-5-амино-6-метилпиколинат

В закрытую пробирку объемом 50 мл помещали метил-6-бром-2-метилпиридин-3-амин (500 мг, 2,67 ммоль) в MeOH (15 мл). В перемешиваемый раствор добавляли Pd(OAc)₂ (120 мг, 0,53 ммоль), dppf (444 мг, 0,80 ммоль) и TEA (809 мг, 8,01 ммоль) при перемешивании. Закрытую пробирку вакуумировали и три раза продували с помощью CO. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при 100°C при 10 атм. CO. Затем раствор концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 351 мг (79,2%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 167 (M+1).

На **стадиях 2-6** применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **79** в промежуточное соединение **13**, показанное на схеме 17, с

получением промежуточного соединения **17** из соединения **103''**. MS-ESI: 344 (M+1).

Таблица 4. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **102''** в промежуточное соединение **17**, показанное на схеме 21, из подходящих исходных материалов.

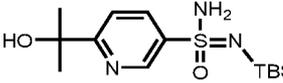
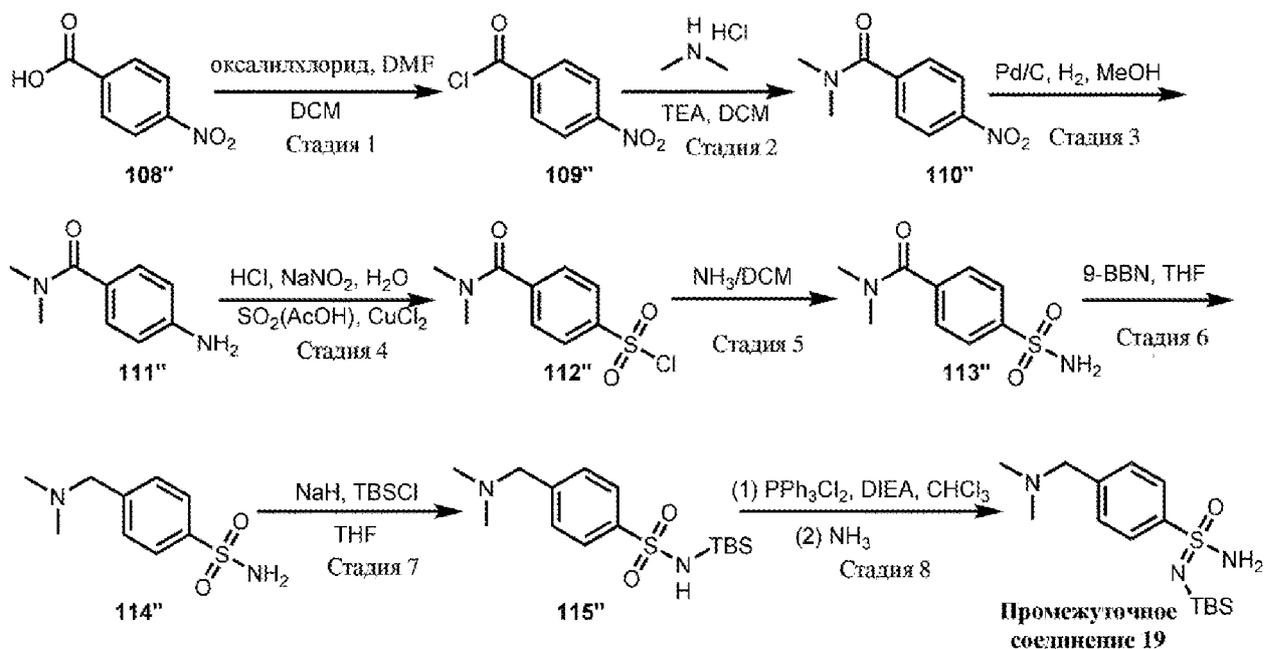
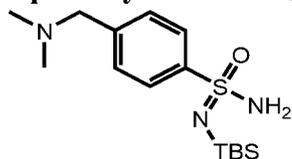
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 18		<i>N'</i> -(трет-Бутилдиметилсилил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	330

Схема 22



Промежуточное соединение 19



N'-((*tert*-Бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид

Стадия 1. 4-Нитробензоилхлорид

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 4-нитробензойную кислоту (20 г, 120 ммоль) в DCM (200 мл) и DMF (0,2 мл). После этого добавляли по каплям оксалилхлорид (15 мл, 135 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. В результате этого получали 22 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 2. N, N-Диметил-4-нитробензамид

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали гидрохлорид диметиламина (9,8 г, 120 ммоль) в DCM (200 мл) и TEA (41,5 мл, 300 ммоль). После этого добавляли по каплям 4-нитробензоилхлорид (22 г, неочищенный) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Полученную смесь промывали с помощью 2 × 50 мл воды. Твердые вещества собирали путем фильтрации. В результате этого получали 16 г (69%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 195,1 (M+1).

Стадия 3. 4-Амино-N, N-диметилбензамид

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали N, N-диметил-4-нитробензамид (16 г, 82,4 ммоль) в MeOH (100 мл), в вышеуказанный раствор добавляли Pd/C (влажный, 10 вес. %, 1,0 г). Колбу вакуумировали и три раза продували водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C

отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. В результате этого получали 13 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 165,1 (M+1).

Стадия 4. 4-(Диметилкарбамоил)бензол-1-сульфонилхлорид

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 4-амино-*N, N*-диметилбензамид (3,0 г, 18,3 ммоль) в HCl (6 M, 12 мл). После этого добавляли по каплям раствор NaNO₂ (1,5 г, 21,7 ммоль) в воде (3 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Вышеуказанную смесь добавляли по каплям в насыщенный раствор SO₂ в AcOH (100 мл) при перемешивании при 0°C. К вышеуказанному добавляли CuCl₂ (4,8 г, 35,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 100 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. В результате этого получали 5 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 5. *N, N*-Диметил-4-сульфамоилбензамид

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 4-(диметилкарбамоил)бензол-1-сульфонилхлорид (5 г, 20,2 ммоль) в DCM (20 мл). В вышеуказанный раствор добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (80 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Полученную смесь промывали с помощью 3 × 100 мл EtOAc. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали в вакууме. В результате этого получали 3,1 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 229,1 (M+1).

Стадия 6. 4-((Диметиламино)метил)бензолсульфонамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор *N, N*-диметил-4-сульфамоилбензамида (1,8 г, 7,9 ммоль) в THF (50 мл). После этого добавляли порциями 9-BBN (5,8 г, 47,5 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 70°C и затем гасили путем добавления 20 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 200 мл воды и затем органический слой концентрировали в вакууме. Остаток был Pd/C, силикагель с DCM/MeOH (от 20:1 до 15:1). В результате этого получали 1,0 г (59%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 215,1 (M+1).

На **стадиях 7-8** применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **82** в промежуточное соединение **13**, показанное на схеме 17, с получением промежуточного соединения **19** из соединения **114''**. MS-ESI: 328 (M+1).

Таблица 4. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **108''** в промежуточное соединение **19**, показанное на схеме 22, из подходящих исходных материалов.

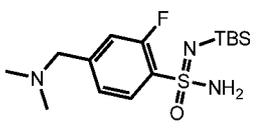
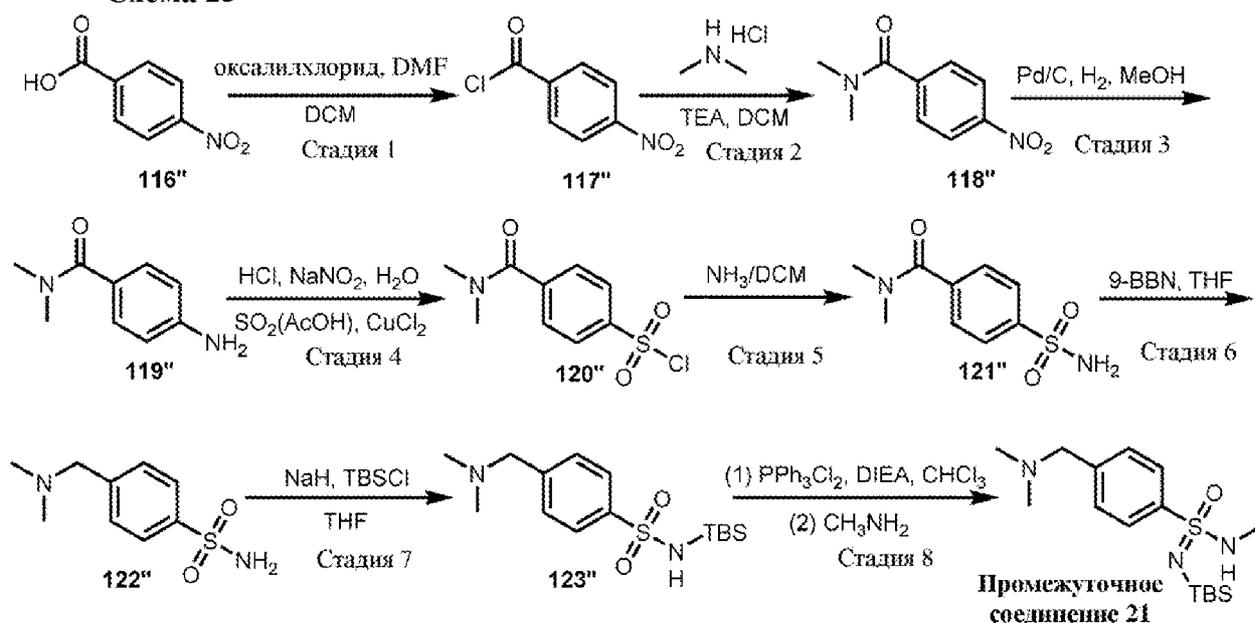
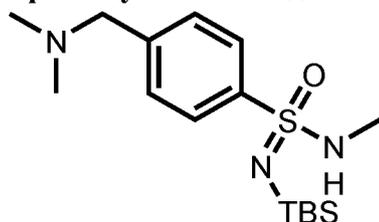
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 20		N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)-2-фторбензолсульфонимидамид	346,2

Схема 23



Промежуточное соединение 21



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)-N-метилбензолсульфонимидамид

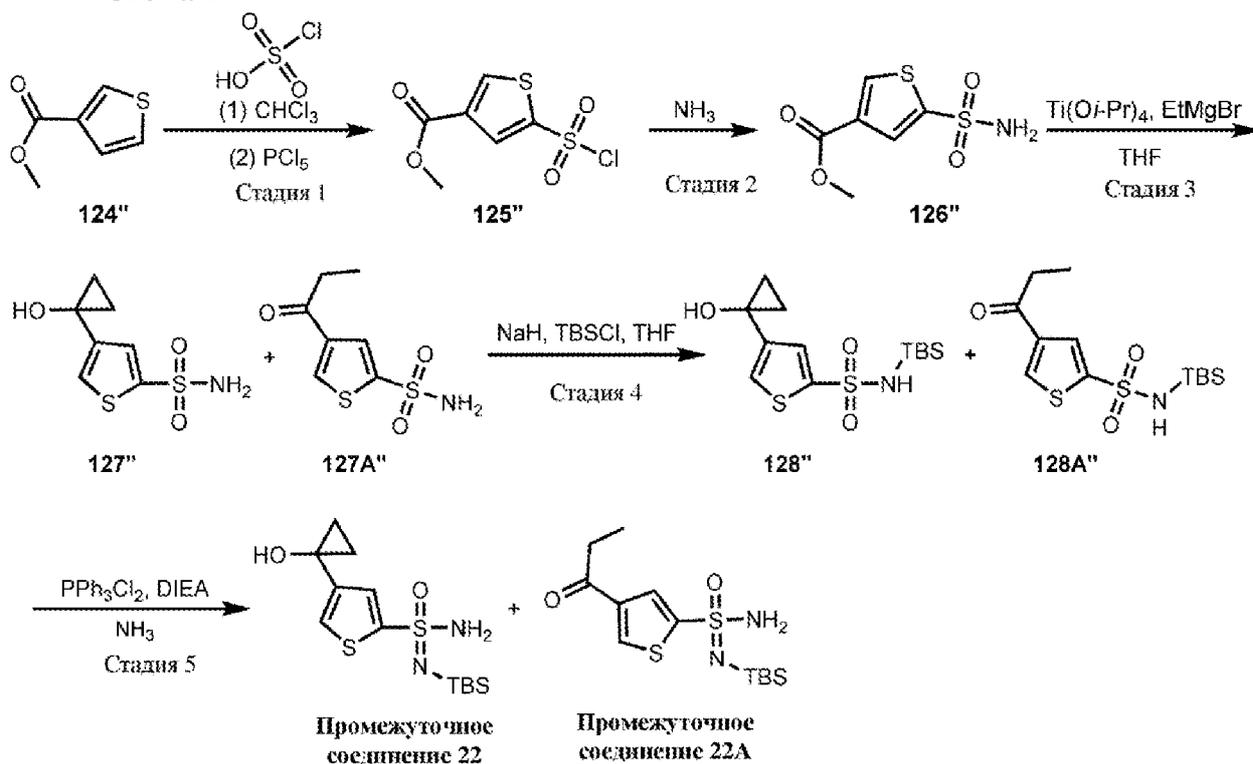
На стадиях 1-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 108'' в соединение 115'', показанное на схеме 22, с получением соединения 123'' из соединения 116''. MS-ESI: 329 (M+1).

Стадия 9. N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)-N-метилбензолсульфонимидамид

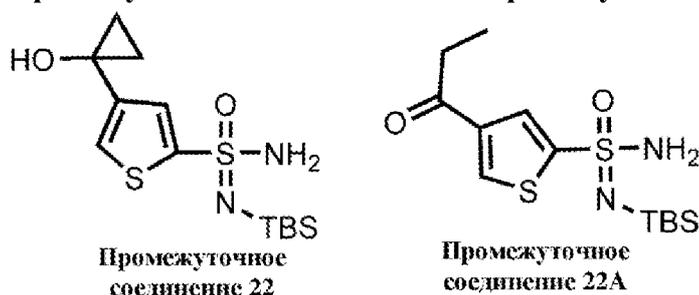
В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор PPh₃Cl₂ (13 г, 39 ммоль) в хлороформе (150 мл). После этого добавляли по каплям DIEA (10 г, 78 ммоль) при перемешивании при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. и реакционную систему охлаждали до 0°C. К полученному добавляли по каплям раствор N-

(*трет*-бутилдиметилсиллил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонамида (3,2 г, 9,76 ммоль) в хлороформе (30 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. В смесь добавляли CH₃NH₂ (14,6 мл, 29,3 ммоль, 2 М) в течение 15 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 200 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (36/64). В результате этого получали 1,43 г (43%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 342 (M+1).

Схема 24



Промежуточное соединение 22 и промежуточное соединение 22A (смесь)



N'-(*трет*-Бутилдиметилсиллил)-4-(1-гидроксициклопропил)тиофен-2-сульфонимидаид и N'-(*трет*-бутилдиметилсиллил)-4-пропионилтиофен-2-сульфонимидаид

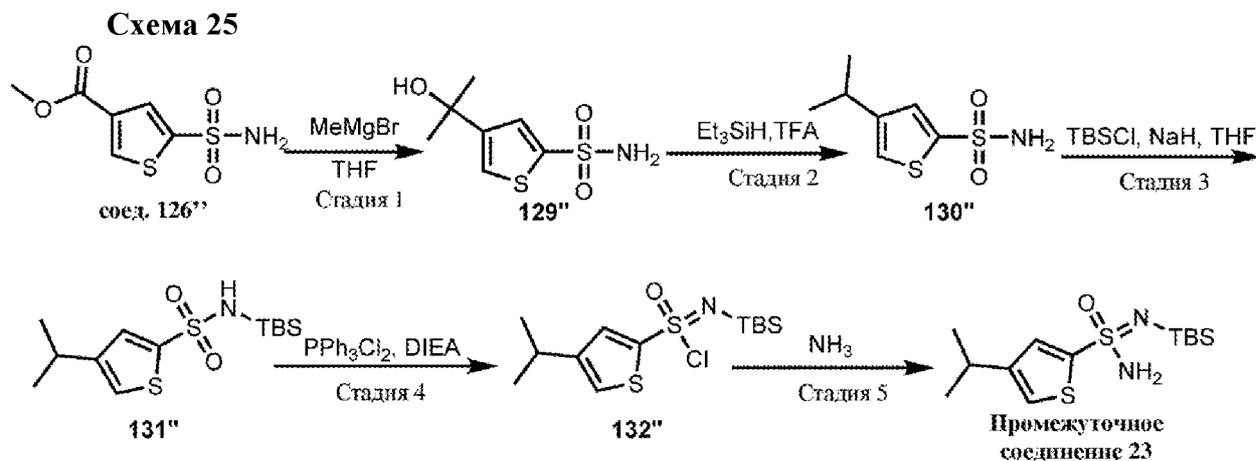
На стадиях 1-2 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 72 в соединение 74, показанное на схеме 16, с получением соединения 126'' из соединения 124''. MS-ESI: 221 (M+1).

Стадия 3. Смесь 4-(1-гидроксициклопропил)тиофен-2-сульфонамида и 4-пропионилтиофен-2-сульфонамида

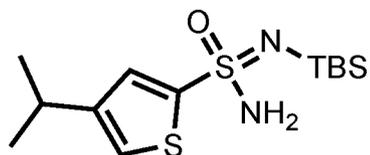
В раствор метил-5-сульфамоилтиофен-3-карбоксилата (5,0 г, 22,6 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям $Ti(Oi-Pr)_4$ (1,28 г, 4,52 ммоль) при 0°C. После этого добавляли по каплям $EtMgBr$ (3 М в Et_2O , 45 мл, 135 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью 50 мл насыщ. NH_4Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 5×100 мл $EtOAc$. Объединенные органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью $DCM/MeOH$ (25:1). В результате этого получали 1,66 г (33,5%) указанных в заголовке соединений (смесь ~1:1) в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: оба 220 (M+1).

На стадиях 4-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **82** в промежуточное соединение **13**, показанное на схеме 17, с получением смеси (~1:1) промежуточного соединения **22** и промежуточного соединения **22A** из смеси соединения **127''** и **127A''**. MS-ESI: оба 333 (M+1).

На стадиях 4-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **82** в промежуточное соединение **13**, показанное на схеме 17, с получением промежуточного соединения **22** из соединения **127''**. MS-ESI: 333 (M+1).



Промежуточное соединение 23



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-изопропилтиофен-2-сульфонимидамид

Стадия 1. 4-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали атмосферу азота, помещали раствор метил-5-сульфамоилтиофен-3-карбоксилата (4,42 г, 20 ммоль) в THF (200 мл). После этого добавляли по каплям $MeMgBr$ (3 М в THF, 40 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в

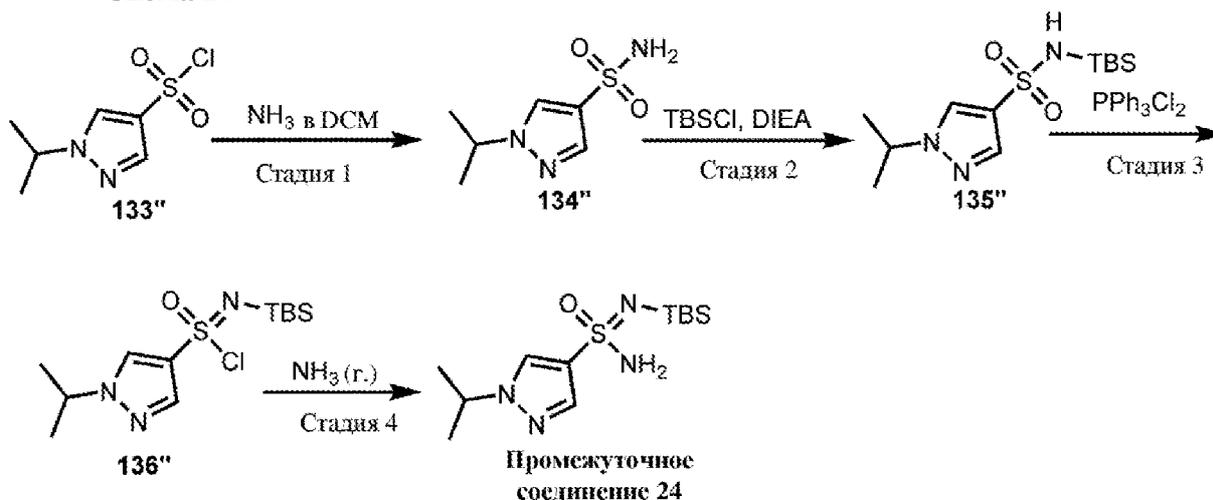
течение 16 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл EtOAc . Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме. Остаток вносили на силикагель и элюировали с применением градиента EtOAc/PE (от 1:3 до 1:1). В результате этого получали 2,21 г (50%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 220,2 (M-1).

Стадия 2. 4-Изопропилтиофен-2-сульфонамид

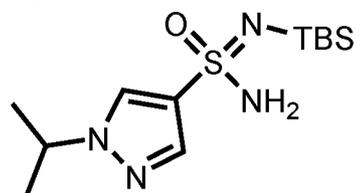
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор 4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (1,5 г, 6,79 ммоль) в DCM (20 мл). В перемешиваемый раствор добавляли TFA (3,9 г, 34 ммоль) и Et_3SiH (2,32 г, 20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента EtOAc/PE (от 1:5 до 1:3). В результате этого получали 1,1 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 206 (M+1).

На стадиях 3-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **82** в промежуточное соединение **13**, показанное на схеме 17, с получением промежуточного соединения **23** из соединения **130''**. MS-ESI: 319 (M+1).

Схема 26



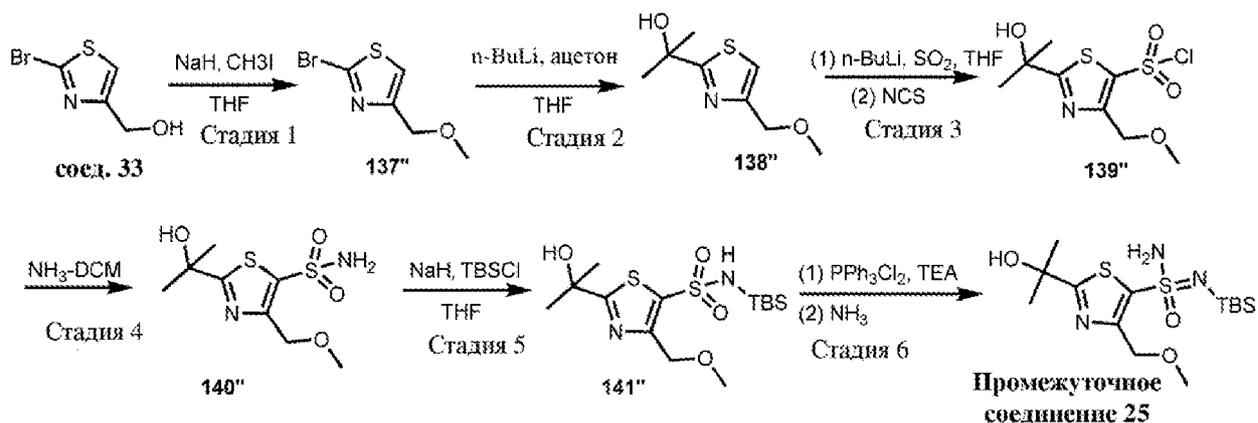
Промежуточное соединение 24



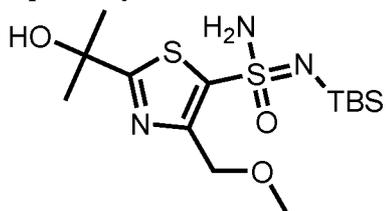
N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-сульфонимидамид

На стадиях 1-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **98** в промежуточное соединение **16**, показанное на схеме 20, с получением промежуточного соединения **24** из соединения **133''**. MS-ESI: 303 (M+1).

Схема 27



Промежуточное соединение 25



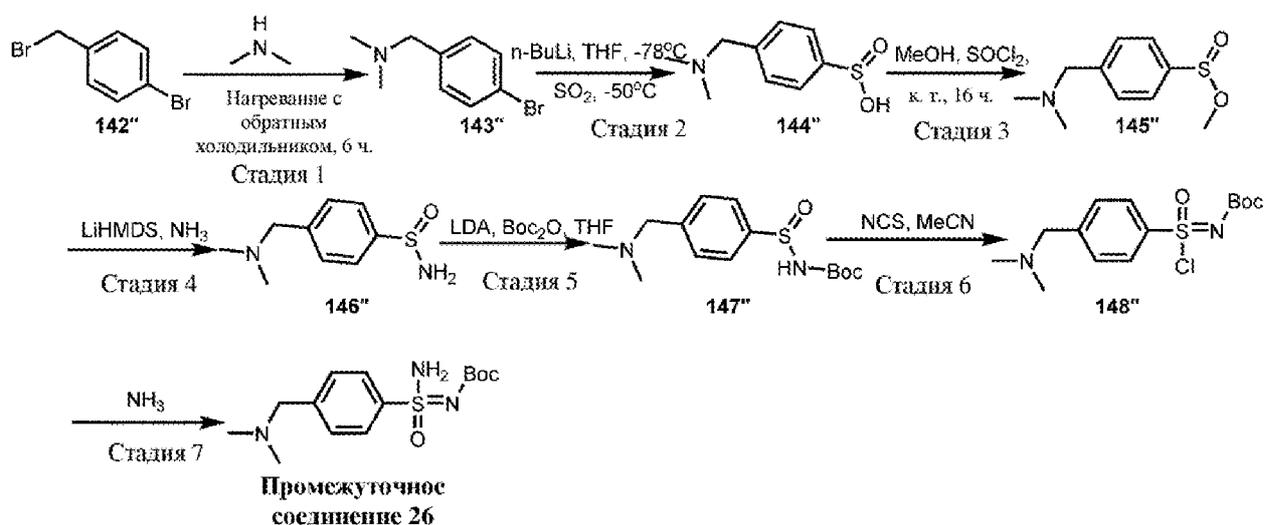
N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-(метоксиметил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. 2-Бром-4-(метоксиметил)тиазол

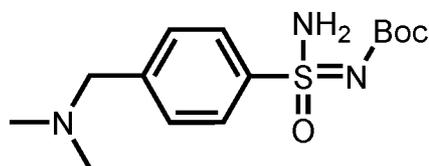
В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали раствор (2-бромтиазол-4-ил)метанола (10 г, 51,8 ммоль) в THF (200 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 4,15 г, 104 ммоль) за три раза при 0°C на бане со льдом/этанолом. В данный реакционный раствор добавляли по каплям MeI (11 г, 77,7 ммоль) при перемешивании при 0°C на бане со льдом/этанолом. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) при 0°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 8,58 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 208/210 (M+1).

На стадиях 2-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 34 в промежуточное соединение 3, показанное на схеме 11, с получением промежуточного соединения 25 из соединения 137''. MS-ESI: 380 (M+1).

Схема 28



Промежуточное соединение 26



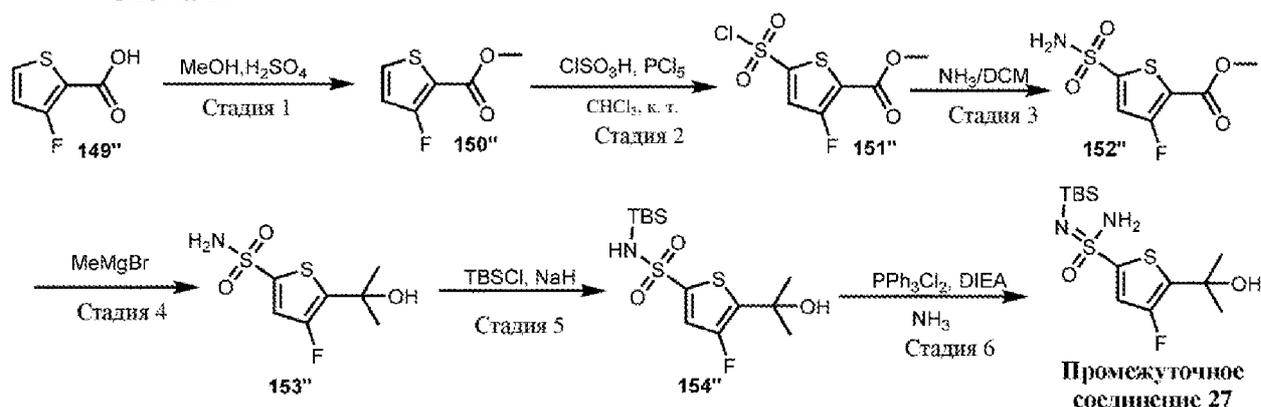
трет-Бутил(амино-(4-((диметиламино)метил)фенил)(оксо)-λ6-сульфанилиден)карбамат

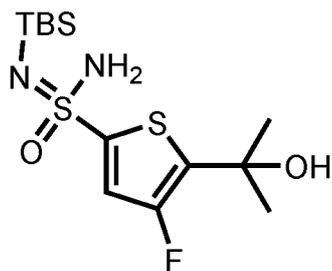
Стадия 1. 1-(4-Бромфенил)-N, N-диметилметанамин

В раствор 1-бром-4-(бромметил)бензола (125 г, 500 ммоль) в DCM (2,5 л) добавляли EtOH/MeNH₂ (268 мл, 33% в EtOH). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в насыщ. NaHCO₃ (1,2 л), после чего экстрагировали с помощью EtOAc (4 × 1,0 л). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагеле со смесью EtOAc/петролейный эфир (1:1). В результате этого получали 83 г (77%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 214/216 (M+1).

На **стадиях 2-7** применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **26** в промежуточное соединение **2**, показанное на схеме 9, с получением промежуточного соединения **26** из соединения **143''**. MS-ESI: 314 (M+1).

Схема 29



Промежуточное соединение 27

N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидаид

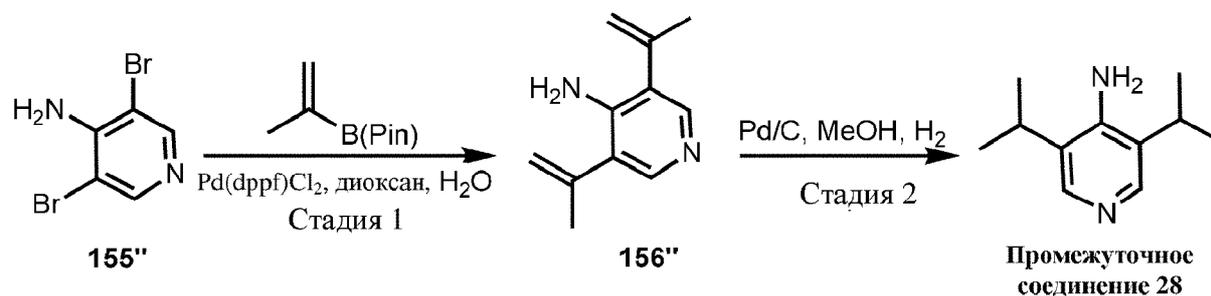
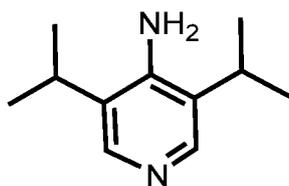
Стадия 1. Метил-3-фтортиофен-2-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 3-фтортиофен-2-карбоновую кислоту (10 г, 68 ммоль) в MeOH (10 мл) и H₂SO₄ (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали и концентрировали. В результате этого получали 9,6 г (87,60%) метил-3-фтортиофен-2-карбоксилата в виде серого твердого вещества. MS-ESI: 161 (M+1).

На **стадии 2** применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **72** в соединение **73**, показанное на схеме 16, в соединение **151''** из соединения **150''**.

На **стадиях 3-6** применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **51** в промежуточное соединение **5**, показанное на схеме 13B, в промежуточное соединение **27** из соединения **151''**. MS-ESI: 353 (M+1).

Схемы промежуточных соединений на основе фенилуксусной кислоты. На схемах **30-36** проиллюстрировано получение промежуточных соединений на основе аминопиридинов.

Схема 30**Промежуточное соединение 28****3,5-Диизопропилпиридин-4-амин****Стадия 1. 3,5-ди(проп-1-ен-2-ил)пиридин-4-амин**

В круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3,5-дибромпиридин-4-амин (5,0 г, 20 ммоль) в диоксане (150 мл) и воде (15 мл). В перемешиваемый раствор добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (10 г, 60 ммоль), Cs₂CO₃ (19,6 г, 60 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,46 г, 2,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч. при 90°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 3,0 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 175 (M+1).

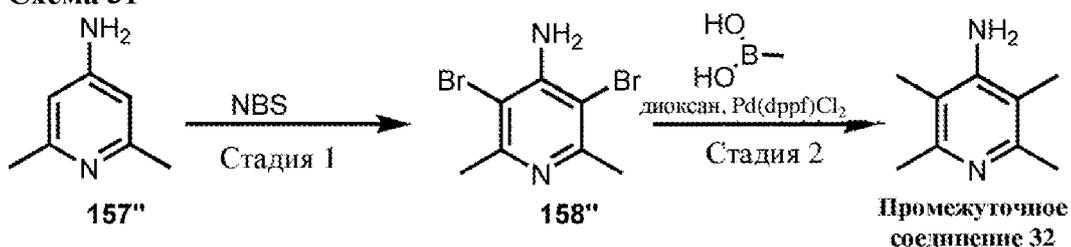
Стадия 2. 3,5-Диизопропилпиридин-4-амин

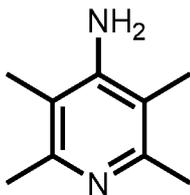
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 3,5-бис(проп-1-ен-2-ил)пиридин-4-амин (3,0 г, 17,2 ммоль) в MeOH (50 мл), и Pd/C (влажный, 10 вес. %, 300 мг). Колбу вакуумировали и три раза продували водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. В результате этого получали 2,8 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 178 (M+1).

Таблица 6. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **155''** в промежуточное соединение **28**, показанное на схеме 30, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 29		5-Фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-амин	197
Промежуточное соединение 30		2-Фтор-3,5-диизопропилпиридин-4-амин	197
Промежуточное соединение 31		2,4-Диизопропилпиридин-3-амин	179

Схема 31



Промежуточное соединение 32

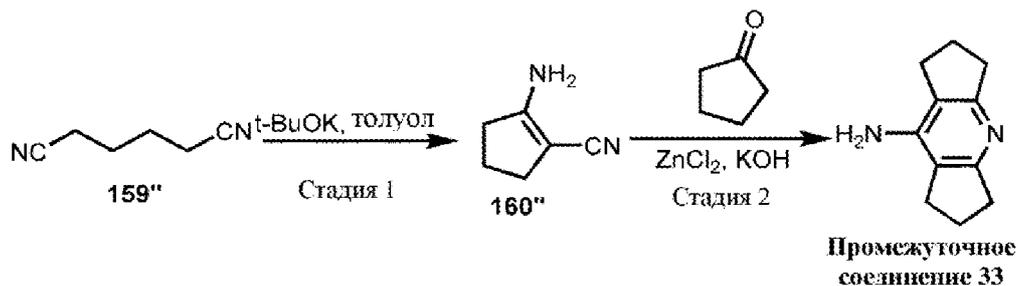
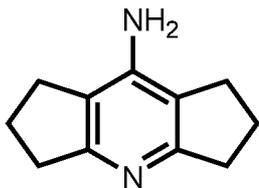
2,3,5,6-Тетраметилпиридин-4-амин

Стадия 1. 3,5-Дибром-2,6-диметилпиридин-4-амин

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2,6-диметилпиридин-4-амин (5,0 г, 40,9 ммоль) в АСN (100 мл). После этого добавляли NBS (14,6 г, 81,9 ммоль) за несколько партий при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:4). В результате этого получали 10,6 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 279/281/283(M+1).

Стадия 2. 2,3,5,6-Тетраметилпиридин-4-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3,5-дибром-2,6-диметилпиридин-4-амин (2,0 г, 7,1 ммоль) в диоксане (30 мл) и H₂O (6,0 мл). В вышеуказанный раствор добавляли Cs₂CO₃ (4,66 г, 14,3 ммоль), метилбороновую кислоту (941 мг, 15,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (523 мг, 0,71 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 100°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 220 мг (20,5%) указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества. MS-ESI: 151 (M+1).

Схема 32А**Промежуточное соединение 33**1,2,3,5,6,7-Гексагидроиндолизино[5,1-в]пиридин-8-амин**Стадия 1. 2-Аминоциклопент-1-ен-1-карбонитрил**

В круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой

поддерживали инертную атмосферу азота, помещали смесь адипонитрила (10,8 г, 100 ммоль) в толуоле (250 мл). Реакционную смесь нагревали до 65°C и в раствор добавляли порциями *t*-BuOK (112 г, 100 ммоль) при 65°C. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили путем добавления 200 мл воды/льда. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой (100 мл) и гексаном (200 мл), после чего его высушивали под инфракрасной лампой. В результате этого получали 9,18 г (85,0%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 109 (M+1).

Стадия 2. 1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин

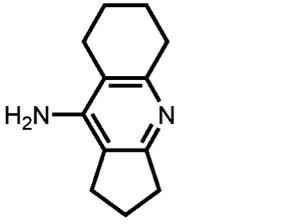
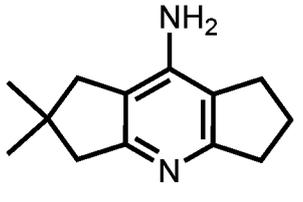
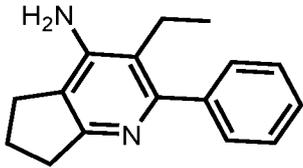
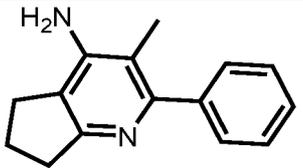
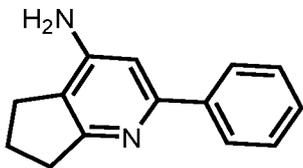
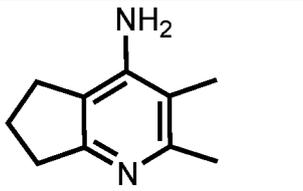
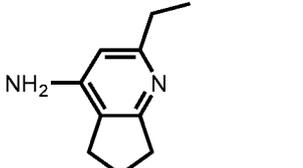
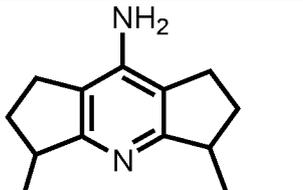
В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-аминоциклопент-1-ен-1-карбонитрил (5,0 г, 46,2 ммоль) в ксилоле (125 мл). В вышеуказанный раствор добавляли циклопентанон (7,8 г, 93 ммоль) и ZnCl₂ (6,9 г, 51 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 140°C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 150 мл MeOH, после чего в него добавляли по каплям раствор KOH (25 мл, 5,0 М). Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в 250 мл EtOAc. Твердые вещества собирали путем фильтрации. В результате этого получали 4,2 г (52%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 175 (M+1).

Таблица 7. Промежуточное соединение **33** и промежуточное соединение **34** в следующей таблице разделяли из одной реакционной смеси с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **160''** в промежуточное соединение **33**, показанное на схеме 32А, из 3-метилциклопентанона.

№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 34		2-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин	189
Промежуточное соединение 35		1-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин	189

Таблица 8. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **160''** в промежуточное соединение **33**, показанное на схеме 32А, из подходящих исходных материалов.

№	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная
---	-----------	---------------------------------	--------

промежуточног о соединения			масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 36		2,3,5,6,7,8-Гексагидро-1H- циклопента[b]хинолин-9-амин	188
Промежуточное соединение 37		2,2-Диметил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин	203
Промежуточное соединение 38		3-Этил-2-фенил-6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4-амин	239
Промежуточное соединение 39		3-Метил-2-фенил-6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4-амин	225
Промежуточное соединение 40		2-Фенил-6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4-амин	211
Промежуточное соединение 41		2,3-Диметил-6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4-амин	163
Промежуточное соединение 42		2-Этил-6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4-амин	163
Промежуточное соединение 43		3,5-Диметил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин	203

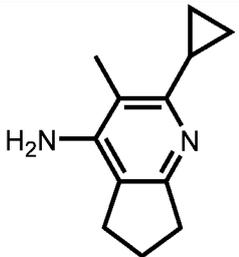
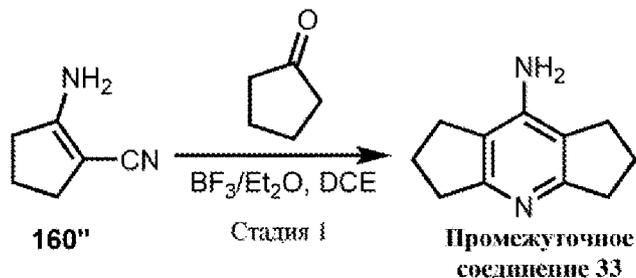
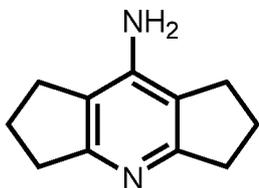
Промежуточное соединение 44		2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин	189
-----------------------------	---	--	-----

Схема 32В



Промежуточное соединение 33

1,2,3,5,6,7-Гексагидроиндоциклопента[b, e]пиридин-8-амин

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали смесь 2-аминоциклопент-1-енкарбонитрила (5,4 г, 50 ммоль) в DCE (125 мл). В данный раствор добавляли циклопентанон (8,4 г, 100 ммоль). Затем в данный раствор добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (46,5 вес. %, 14,5 г) при 0°C на ледяной бане. Реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., после чего ее гасили путем добавления 100 мл воды/льда и экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Водную фазу собирали. Регулировали значение pH до pH 14 с помощью NaOH (6 M), пока твердое вещество не осаждалось. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой (150 мл), затем высушивали с помощью инфракрасного излучения, в результате этого получали указанное в заголовке соединения (7,0 г, выход 80%, светло-желтое твердое вещество). MS-ESI: 175 (M+1).

Таблица 9. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **160''** в промежуточное соединение **33**, показанное на схеме 32В, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточног о соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺

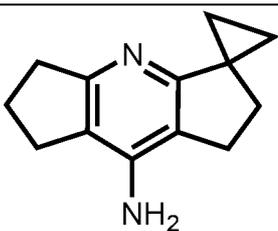
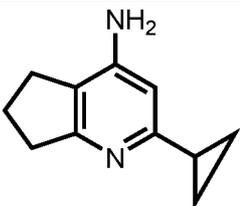
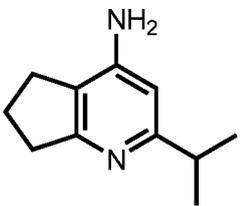
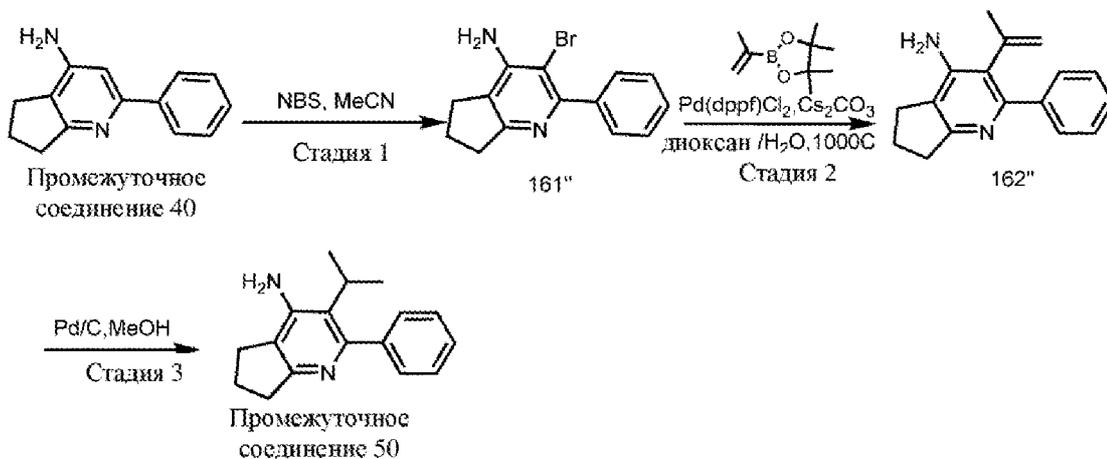
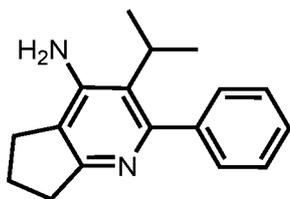
Промежуточное соединение 45		3-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б]пиридин-8-амин	189
Промежуточное соединение 46		3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б]пиридин-8-амин	203
Промежуточное соединение 47		1',5',6',7'-Тетрагидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,3'-индолизино[1,2-б]пиридин]-8'-амин	201
Промежуточное соединение 48		2-Циклопропил-6,7-дигидро-5Н-индолизино[1,2-б]пиридин-4-амин	175
Промежуточное соединение 49		2-Изопропил-6,7-дигидро-5Н-индолизино[1,2-б]пиридин-4-амин	177

Схема 33



Промежуточное соединение 50



3-Изопропил-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 3-Бром-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-фенил-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-амин (1,36 г, 6,47 ммоль) в ACN (20 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NBS (1,38 г, 7,76 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 680 мг (36,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 289/291 (M+1).

Стадия 2. 2-Фенил-3-(проп-1-ен-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3-бром-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин (680 мг, 2,35 ммоль) в диоксане (15 мл) и H₂O (3 мл). В перемешиваемый раствор добавляли Cs₂CO₃ (1,53 г, 4,7 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (474 мг, 2,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (86 мг, 0,12 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 100°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 350 мг (59%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 251 (M+1).

Стадия 3. 3-Изопропил-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували с помощью H₂ и в которой поддерживали соответствующую инертную атмосферу, помещали 2-фенил-3-(проп-1-ен-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин (350 мг, 1,4 ммоль) в MeOH (15 мл). В перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (влажный, 10 вес. %, 50 мг, 0,47 ммоль). Колбу вакуумировали и три раза продували водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 50°C в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. В результате этого получали 250 мг (71%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 253 (M+1).

Таблица 10. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения промежуточного соединения **40** в промежуточное соединение **50**, показанное на схеме 33, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточног	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса

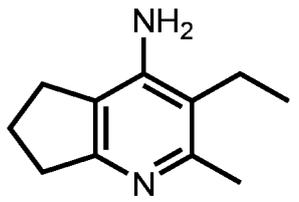
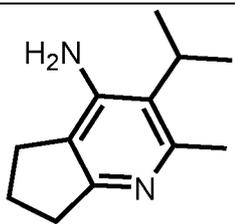
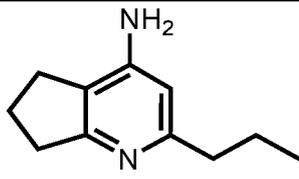
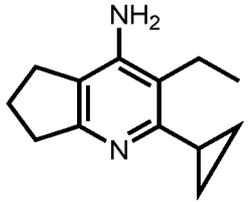
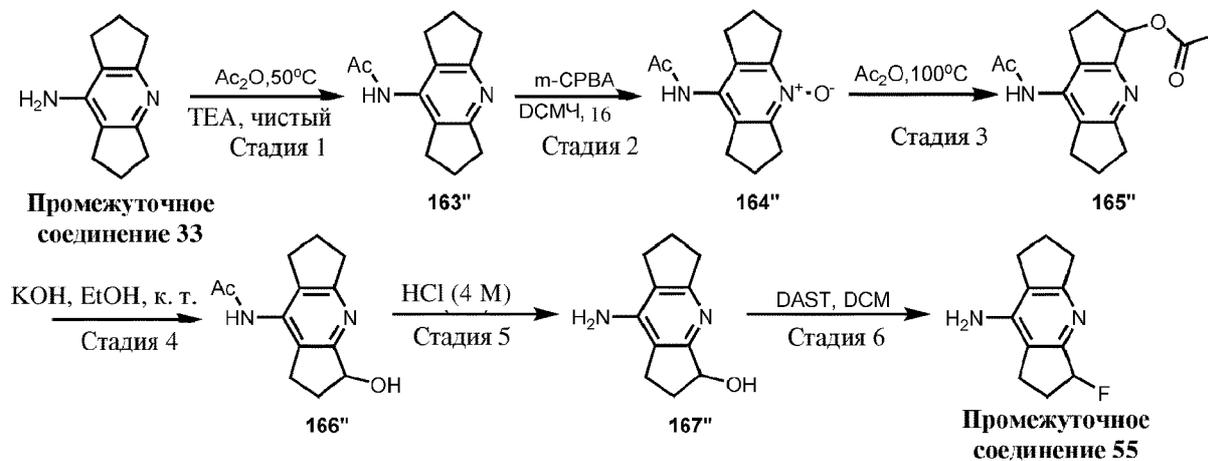
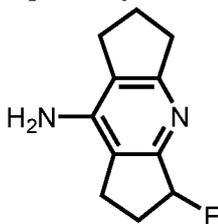
о соединения			[M+H] ⁺
Промежуточное соединение 51		3-Этил-2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин	177
Промежуточное соединение 52		3-Изопропил-2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин	191
Промежуточное соединение 53		2-Пропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин	177
Промежуточное соединение 54		2-Циклопропил-3-этил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин	203

Схема 34



Промежуточное соединение 55



3-Фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидроциклопента[б, е]пиридин-8-амин

Стадия 1. N-(1,2,3,5,6,7-Гексагидроциклопента[б, е]пиридин-8-ил)ацетамид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 2 л помещали раствор 1,2,3,5,6,7-

гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амина (35 г, 201 ммоль) в As_2O (805 мл). После этого добавляли по каплям триэтиламин (61 г, 603 ммоль) при перемешивании при $0^\circ C$ за 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при $100^\circ C$ на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Регулировали значение pH раствора до pH 14 с помощью водн. КОН (20 М). Твердые вещества собирали путем фильтрации. В результате этого получали 31 г (71%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 217 (M+1).

Стадия 2. 8-Ацетамидо-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридина 4-оксид

В круглодонную колбу объемом 1 л, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор N-(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)ацетамида (31,4 г, 145 ммоль) в DCM (250 мл). После этого добавляли по каплям m-CPBA (75 г, 436 ммоль) при перемешивании при $0^\circ C$ за 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (24:1). В результате этого получали 14 г (42%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 233(M+1).

Стадия 3. 8-Ацетамидо-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-илацетат

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 8-ацетамидо-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридина 4-оксид (14,9 г, 64 ммоль) в As_2O (80 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при $100^\circ C$ на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. В результате этого получали 16 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде черного неочищенного твердого вещества. MS-ESI: 275 (M+1).

Стадия 4. N-(3-Гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)ацетамид

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали раствор 8-ацетамидо-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-илацетата (4,5 г, 16,4 ммоль) в этаноле (100 мл), в вышеуказанный раствор добавляли КОН (550 мг, 9,84 ммоль) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (26:1). В результате этого получали 2,1 г (55%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 233 (M+1).

Стадия 5. 8-Амино-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-ол

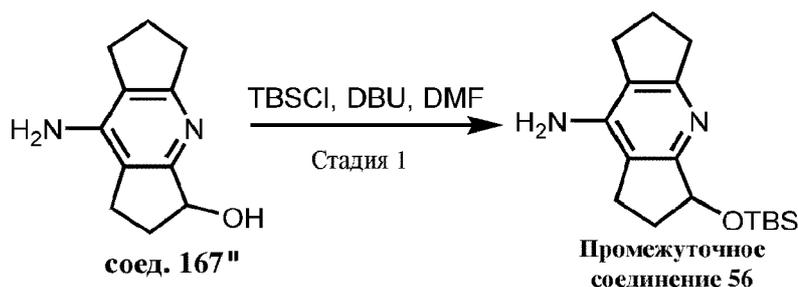
В закрытую пробирку объемом 8 мл помещали раствор N-(3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)ацетамида (200 мг, 0,86 ммоль) в HCl (4 М, 3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 40 мин. при $100^\circ C$. Регулировали значение pH раствора регулировали до pH 7 с помощью NaOH (1 М). Полученную смесь концентрировали. Остаток вносили на силикагель со смесью DCM/MeOH (3:1). В

результате этого получали 80 мг (49%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 191 (M+1).

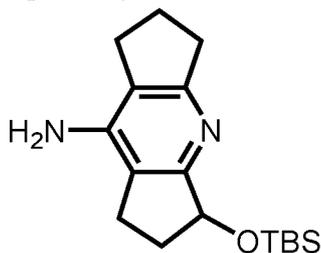
Стадия 6. 3-Фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин

В закрытую пробирку объемом 8 мл помещали раствор 8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-ола (200 мг, 1,05 ммоль) в DCM (2 мл). В раствор добавляли DAST (254 мг, 1,58 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (8:1). В результате этого получали 85 мг (42%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 193 (M+1).

Схема 35



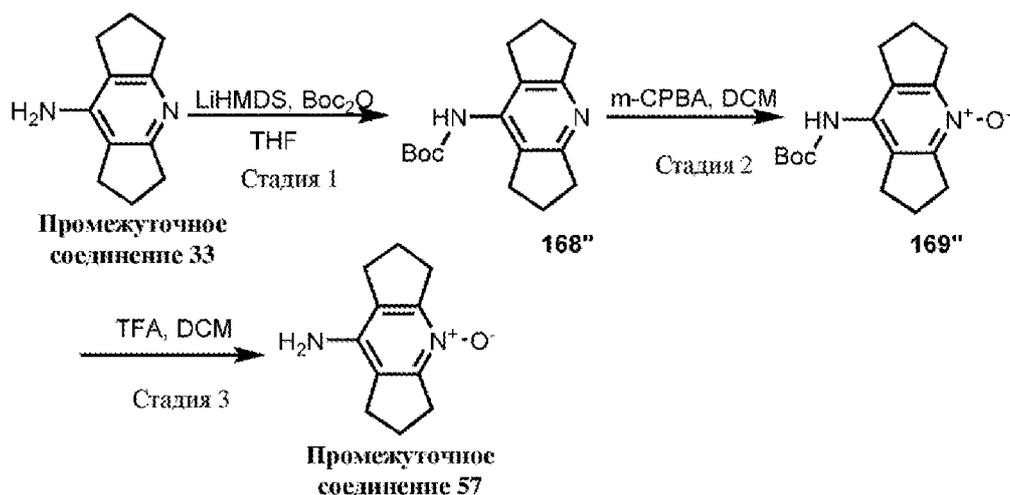
Промежуточное соединение 56



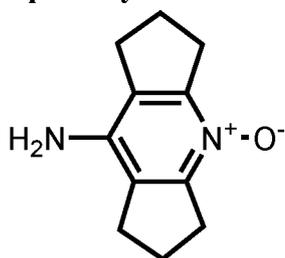
3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-ол (1,0 г, 5,26 ммоль) в DMF (10 мл, 129 ммоль). В перемешиваемый раствор добавляли DBU (1,6 г, 11 ммоль) и TBSCl (1,58 г, 11 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 1 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 15 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (41%). В результате этого получали 1,07 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Схема 36



Промежуточное соединение 57



8-Амино-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б]пиридина 4-оксид

Стадия 1. трет-Бутил-(1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б, е]пиридин-8-ил)карбамат

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б, е]пиридин-8-амин (500 мг, 2,87 ммоль) в THF (3 мл). После этого добавляли по каплям LiHMDS (1 М в THF, 5,7 мл, 5,7 ммоль) при перемешивании при 80°C. Смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч. К полученному добавляли (CO₂)₂ (1,88 г, 8,61 ммоль) при 80°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 80°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 30 мл EtOAc и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (15:1). В результате этого получали 300 мг (38%) указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества. MS-ESI: 275(M+1).

Стадия 2. 8-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б, е]пиридина 4-оксид

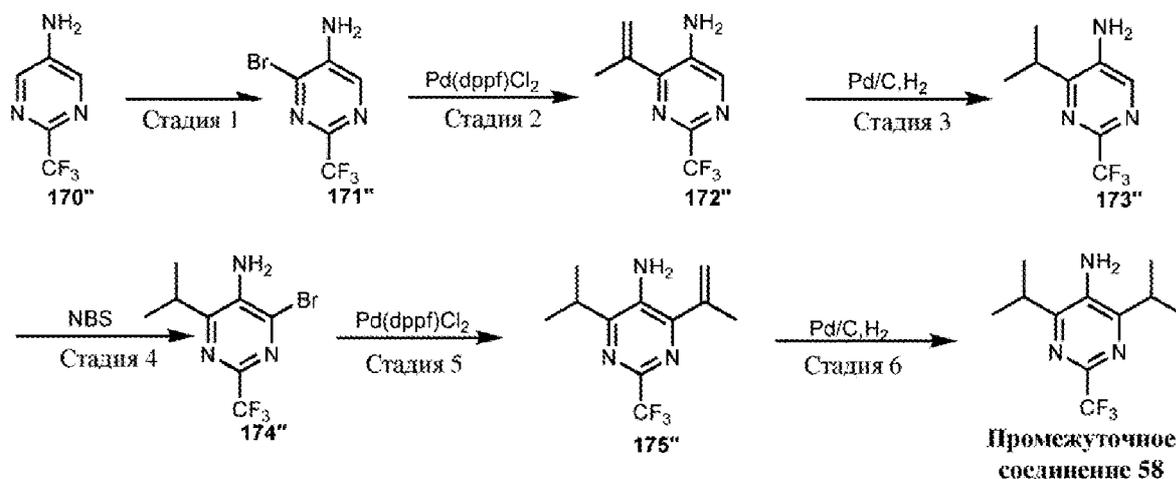
В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-(1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б, е]пиридин-8-ил)карбамат (900 мг, 3,28 ммоль) в DCM (15 мл). В вышеуказанный раствор добавляли m-CPBA (1,13 г, 6,56 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 30 мл EtOAc и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (15:1). В результате этого получали

750 мг (78,7%) указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества. MS-ESI: 291(M+1).

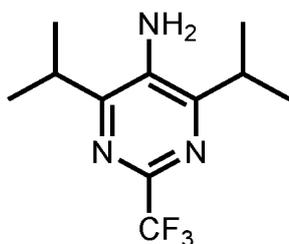
Стадия 3. 8-Амино-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридина 4-оксид

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 8-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин 4-оксид (550 мг, 1,89 ммоль) в DCM (8,0 мл) и TFA (4,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при к. т. Регулировали значение pH раствора до pH 7 с помощью Na₂CO₃. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (8:1). В результате этого получали 184 мг (51%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 191(M+1).

Схема 37



Промежуточное соединение 58



4,6-Диизопропил-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин

Стадия 1. 4-Бром-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-(трифторметил)пиримидин-5-амин (2,0 г, 12,26 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли NBS (2,62 г, 14,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 40 мл воды, экстрагировали с помощью 2 × 30 мл DCM и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:50 до 1:20). В результате этого получали 1,6 г (54%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 242/244 [M+1]

Стадия 2. 4-(Проп-1-ен-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-бром-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин (1,6 г, 6,61 ммоль) в диоксане (20 мл). После этого добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,44 г, 8,57 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (242 мг, 0,33 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,23 г, 9,92 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 100°C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 40 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 30 мл DCM и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 1,1 г (82%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 204 [M+1].

Стадия 3. 4-Изопропил-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-(проп-1-ен-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин (1,2 г, 5,91 ммоль) в MeOH (20 мл), в перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (10 вес. %, 200 мг). Колбу вакуумировали и три раза заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,1 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 206 [M+1].

Стадия 4. 4-Бром-6-изопропил-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-(пропан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин (1,1 г, 5,36 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), в данный раствор добавляли порциями NBS (1,15 г, 6,46 ммоль) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 40 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 30 мл DCM и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:40 до 1:30). В результате этого получали 1,0 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 284/286 [M+1].

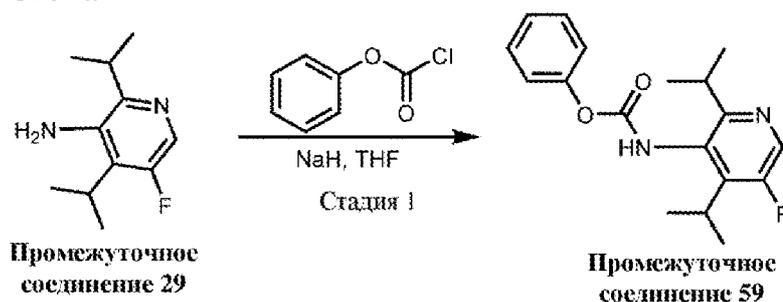
Стадия 5. 4-Изопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-бром-6-(пропан-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин (1,2 г, 4,2 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл). В перемешиваемый раствор добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,92 г, 5,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (155 мг, 0,21 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,06 г, 6,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 100°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток вносили на силикагель со смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 870 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

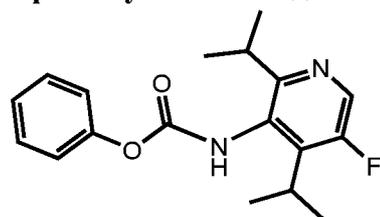
Стадия 6. 4,6-Диизопропил-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували с помощью H_2 и в которой поддерживали соответствующую инертную атмосферу, помещали 4-изопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин (870 мг, 3,5 ммоль) в MeOH (20 мл). В перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (10 вес. %, 125 мг). Колбу вакуумировали и три раза заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 830 мг (99,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Схема 38



Промежуточное соединение 59



Фенил-5-фтор-2,4-диизопропилпиримидин-3-илкарбамат

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 5-фтор-2,4-диизопропилпиримидин-3-амин (200 мг, 1,02 ммоль) в THF (10 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 122 мг, 3,06 ммоль) при $0^\circ C$. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем добавляли фенилхлорформат (160 мг, 1,02 ммоль) при $0^\circ C$. Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 20 ч. при к. т. Реакционную смесь применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Таблица 11. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения промежуточного соединения 29 в промежуточное соединение 59, показанное на схеме 38, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Гасили с помощью MeOH, точная масса

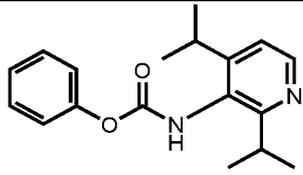
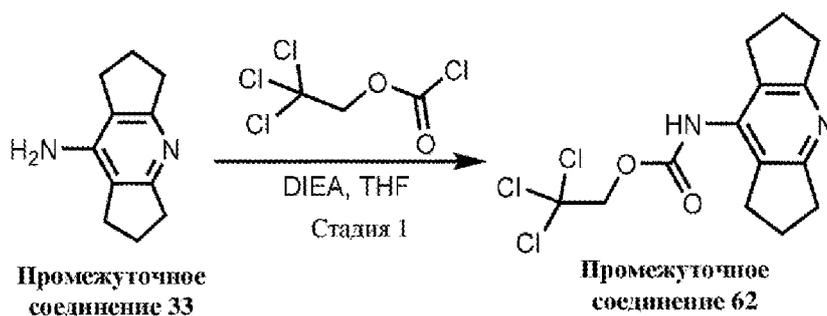
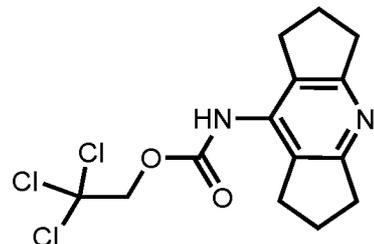
			[M+H] ⁺
Промежуточное соединение 60		Фенил-2,4-диизопропилпиридин-3-илкарбамат	237
Промежуточное соединение 61		Фенил-(1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизинтопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамат	233

Схема 39



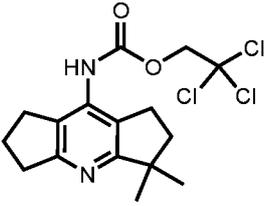
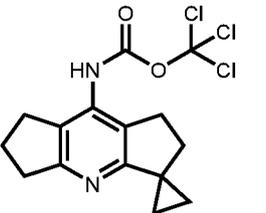
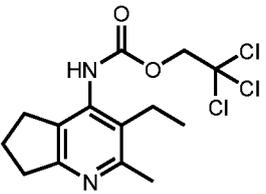
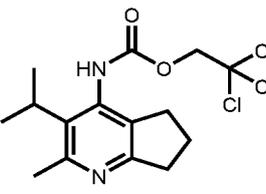
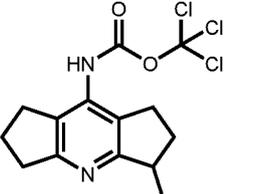
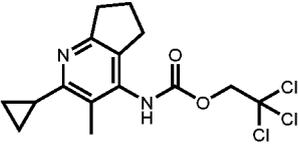
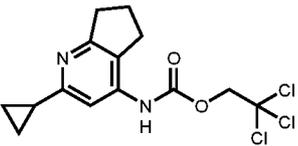
Промежуточное соединение 62

2,2,2-Трихлорэтил-(1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизинтопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамат

В круглодонную колбу объемом 1 л, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизинтопента[b, е]пиридин-8-амин (6,7 г, 38 ммоль) в THF (500 мл). В вышеуказанный раствор добавляли по каплям DIEA (9,92 г, 76,9 ммоль) при к. т. Затем в реакционный раствор добавляли по каплям 2,2,2-трихлорэтилхлорформиат (16 г, 76,9 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/гексан (1:4). В результате этого получали 7,3 г (54,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 349/351 (M+1).

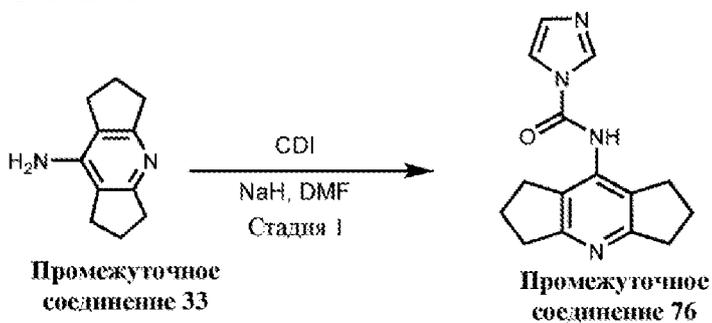
Таблица 12. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения промежуточного соединения **33** в промежуточное соединение **62**, показанное на схеме 39, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса
------------------	-----------	---------------------------------	--------------

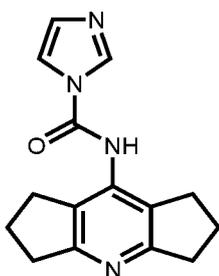
соединения			[M+H] ⁺
Промежуточное соединение 63		2,2,2-Трихлорэтил-(3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамат	377/379
Промежуточное соединение 64		Трихлорметил-(1',5',6',7'-тетрагидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамат	361/363
Промежуточное соединение 65		2,2,2-Трихлорэтил-(3-этил-2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	351/353
Промежуточное соединение 66		2,2,2-Трихлорэтил-(3-изопропил-2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	365/367
Промежуточное соединение 67		Трихлорметил-(3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамат	349/351
Промежуточное соединение 68		2,2,2-Трихлорэтил-(2-циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	363/365
Промежуточное соединение 69		2,2,2-Трихлорэтил-(2-циклопропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	349/351

Промежуточное соединение 70		2,2,2-Трихлорэтил-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамат	479/481
Промежуточное соединение 71		2,2,2-Трихлорэтил-(4,6-диизопропил-2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамат	422/424
Промежуточное соединение 72		2,2,2-Трихлорэтил-(3,5-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамат	377/379
Промежуточное соединение 73		2,2,2-Трихлорэтил-(2-циклопропил-3-этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	377/379
Промежуточное соединение 74		2,2,2-Трихлорэтил-(2-изопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	351/353
Промежуточное соединение 75		2,2,2-Трихлорэтил-(3-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамат	367/369

Схема 40



Промежуточное соединение 76



N-(1,2,3,5,6,7-Гексагидроиндо[2,3-*b*, _____ е]пиридин-8-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[2,3-*b*, е]пиридин-8-амин (2,0 г, 11,5 ммоль) в DMF (22 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NaNH (60 вес. % дисперсия в масле, 1,38 г, 34,5 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Затем в раствор добавляли CDI (2,79 г, 17,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Неочищенный продукт применяли непосредственно без обработки.

Таблица 13. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения промежуточного соединения **33** в промежуточное соединение **76**, показанное на схеме 40, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточног о соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Гасили с помощью MeOH, точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 77		N-(3-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[2,3- <i>b</i> , е]пиридин-8-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид	265
Промежуточное соединение 78		N-(3,5-Диизопропилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид	237
Промежуточное соединение 79		N-(2,3,5,6,7,8-Гексагидро-1H-циклопента[<i>b</i>]хинолин-9-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид	247

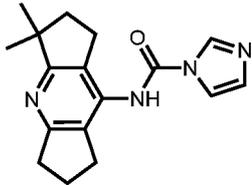
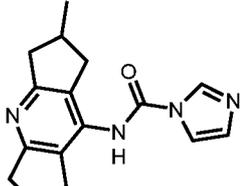
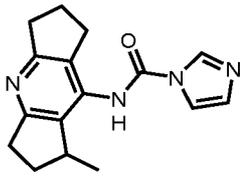
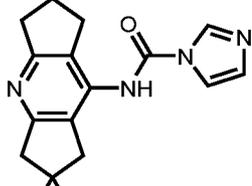
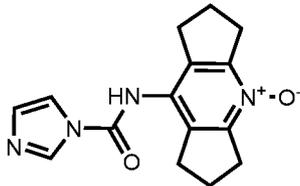
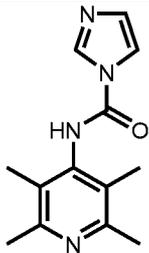
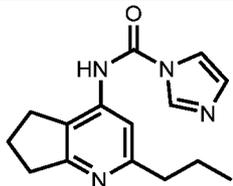
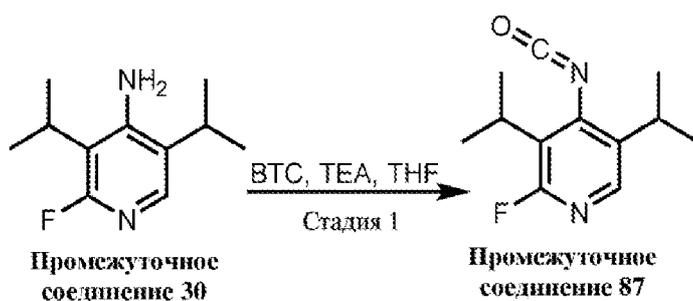
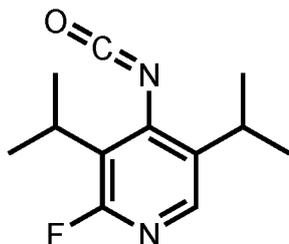
Промежуточное соединение 80		N-(3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид	261
Промежуточное соединение 81		N-(2-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид	247
Промежуточное соединение 82		N-(1-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид	247
Промежуточное соединение 83		N-(2,2-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид	261
Промежуточное соединение 84		8-(1H-Имидазол-1-карбоксамидо)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин 4-оксид	249
Промежуточное соединение 85		N-(2,3,5,6-Тетраметилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид	209
Промежуточное соединение 86		N-(2-Пропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид	235

Схема 41



Промежуточное соединение 87

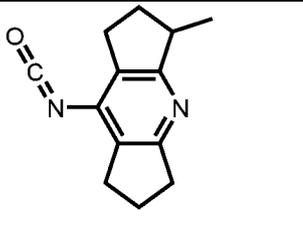
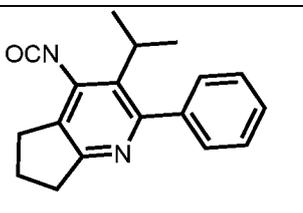
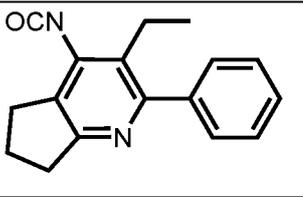
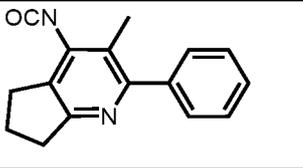
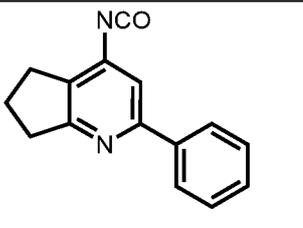
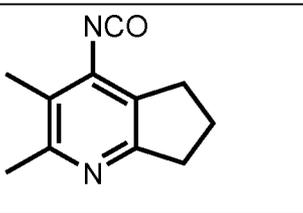
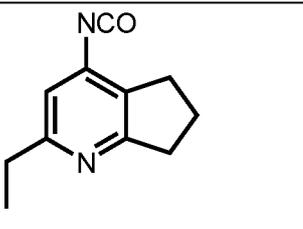
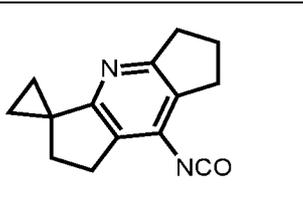


2-Фтор-4-изоцианато-3,5-диизопропилпиридин

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-фтор-3,5-диизопропилпиридин-4-амин (100 мг, 0,51 ммоль) в THF (20 мл). В перемешиваемый раствор добавляли TEA (155 мг, 1,53 ммоль) и BTC (75 мг, 0,26 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. В результате этого получали 150 мг неочищенного указанного в заголовке продукта в виде серого твердого вещества.

Таблица 14. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения промежуточного соединения **30** в промежуточное соединение **87**, показанное на схеме 41, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Гасили с помощью MeOH, точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 88		5-Фтор-3-изоцианато-2,4-диизопропилпиридин	255

Промежуточное соединение 89		8-Изоцианато-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б]пиридин	247
Промежуточное соединение 90		4-Изоцианато-3-изопропил-2-фенил-6,7-дигидро-5Н-индолизино[5,1-б]пиридин	311
Промежуточное соединение 91		3-Этил-4-изоцианато-2-фенил-6,7-дигидро-5Н-индолизино[5,1-б]пиридин	297
Промежуточное соединение 92		4-Изоцианато-3-метил-2-фенил-6,7-дигидро-5Н-индолизино[5,1-б]пиридин	283
Промежуточное соединение 93		4-Изоцианато-2-фенил-6,7-дигидро-5Н-индолизино[5,1-б]пиридин	269
Промежуточное соединение 94		4-Изоцианато-2,3-диметил-6,7-дигидро-5Н-индолизино[5,1-б]пиридин	221
Промежуточное соединение 95		2-Этил-4-изоцианато-6,7-дигидро-5Н-индолизино[5,1-б]пиридин	221
Промежуточное соединение 96		8'-Изоцианато-1',5',6',7'-тетрагидро-2Н-спиро[циклопропан-1,3'-индолизино[5,1-б]пиридин]	259

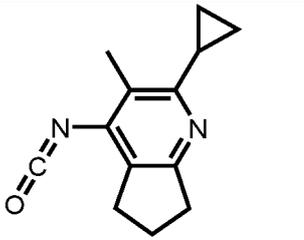
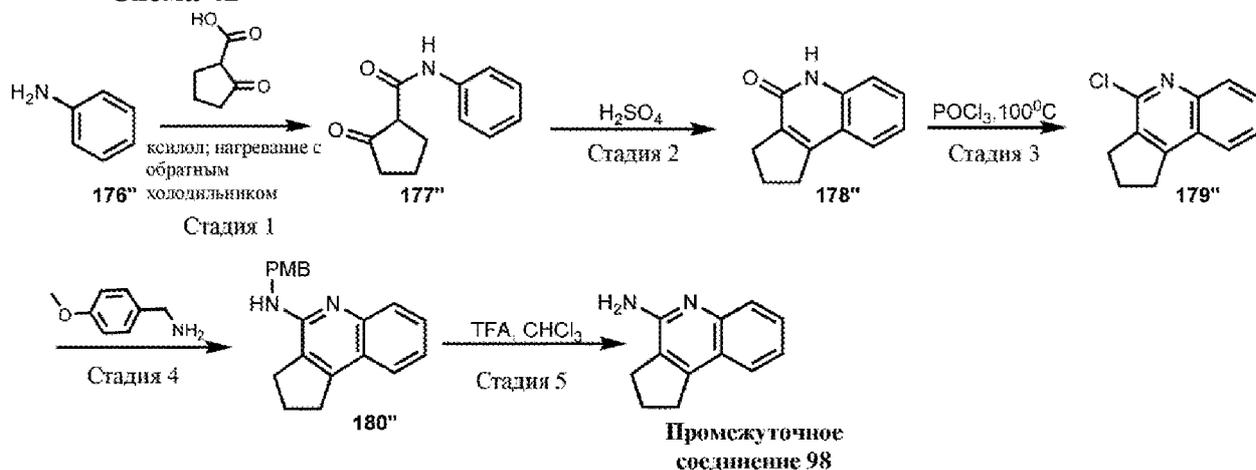
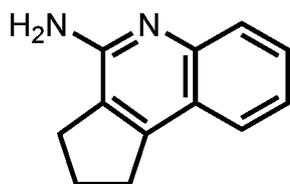
Промежуточное соединение 97		2-Циклопропил-4-изоцианато-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин	247
-----------------------------	---	--	-----

Схема 42



Промежуточное соединение 98



2,3-Дигидро-1Н-циклопента[с]хинолин-4-амин

Стадия 1. 2-Оксо-N-фенилциклопентан-1-карбоксамид

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (10 г, 70 ммоль) в ксилоле (100 мл), в перемешиваемый раствор добавляли анилин (6,6 г, 71 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 140°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. В результате этого получали 13,4 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 204 (M+1).

Стадия 2. 2,3-Дигидро-1Н-циклопента[с]хинолин-4(5Н)-он

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-оксо-N-фенилциклопентан-1-карбоксамид (13,4 г, 65,7 ммоль) в H₂SO₄ (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 30°C на масляной бане. Полученный раствор осторожно выливали в 1,0 л H₂O. Регулировали значение pH раствора до pH 7 с помощью водн. NaOH (10 вес. %). Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 250 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате этого получали 3,7 г указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества. MS-ESI: 186 (M+1).

Стадия 3. 4-Хлор-2,3-дигидро-1Н-циклопента[с]хинолон

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-4(5H)-он (950 мг, 5,13 ммоль) в POCl₃ (20 мл, 215 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Полученный раствор разбавляли с помощью 50 мл этилацетата. Полученную смесь промывали с помощью 3 × 25 мл H₂O. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. В результате этого получали 975 мг (93%) указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества. MS-ESI: 204 (M+1).

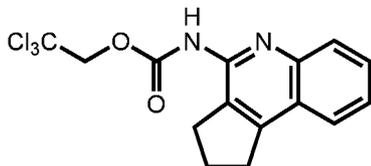
Стадия 4. N-(4-Метоксибензил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-4-амин

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-хлор-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин (780 мг, 3,83 ммоль) в диоксане (25 мл), в вышеуказанный раствор добавляли 1-(4-метоксифенил) метанамин (788 мг, 5,74 ммоль), Pd₂(dba)₃ (351 мг, 0,38 ммоль), DavePhos (151 мг, 0,38 ммоль) и t-BuOK (1,29 г, 11,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 100°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5). В результате этого получали 768 мг (66%) указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества. MS-ESI: 304 (M+1).

Стадия 5. 2,3-Дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-4-амин

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-4-амин (800 мг, 2,63 ммоль) в CHCl₃ (15 мл), в вышеуказанный раствор добавляли по каплям TFA (17,1 мл, 150 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 65°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Полученный раствор разбавляли с помощью ?? мл этилацетата. Регулировали значение pH раствора до pH 8 с помощью раствора Na₂CO₃ (10 вес. %). Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 150 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали. В результате этого получали 750 мг неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 185 (M+1).

Промежуточное соединение 99

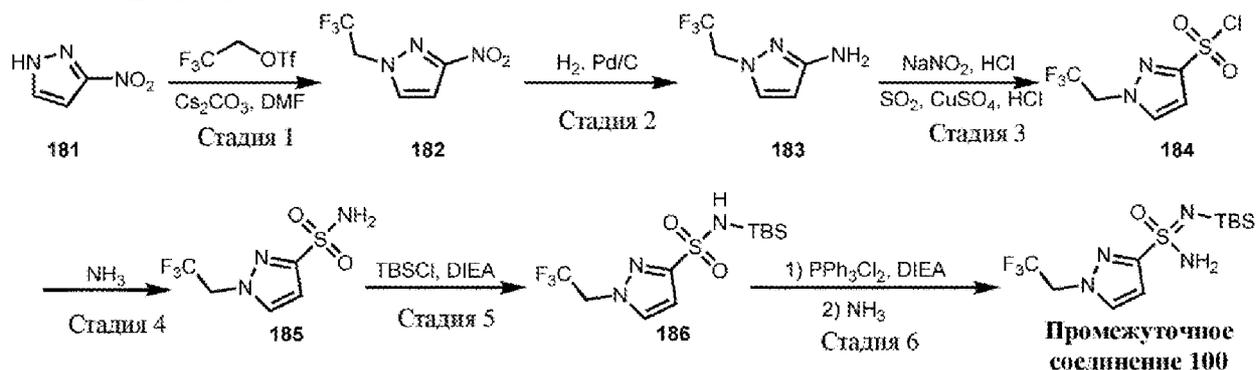


2,2,2-Трихлорэтил-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-4-илкарбамат

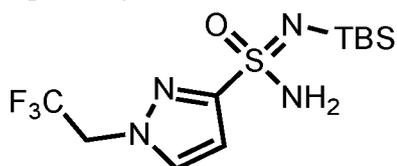
Промежуточное соединение 99 получали с применением процедур, подобных таковым для превращения промежуточного соединения **33** в промежуточное соединение **62**, показанное на схеме 39, из промежуточного соединения 98. MS-ESI: 359/361 (M+1).

Схемы получения промежуточных соединений на основе сульфонидамида. На схемах 43-67 проиллюстрировано получение промежуточных соединений на основе сульфонидамида.

Схема 43



Промежуточное соединение 100



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонимидаид

Стадия 1. 3-Нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол

В перемешиваемый раствор 3-нитро-1H-пиразола (10 г, 88,5 ммоль) в DMF (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли Cs₂CO₃ (57,7 г, 177 ммоль) при к. т. с последующим добавлением по каплям 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (20,5 г, 88,5 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь разбавляли с помощью 200 мл EtOAc, затем промывали с помощью 3 × 300 мл воды. Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:10). В результате этого получали 10,5 г (61%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 196 (M+1).

Стадия 2. 1-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-пиразол-3-амин

В перемешиваемый раствор 3-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразола (7,2 г, 36,9 ммоль) в MeOH (70 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли порциями Pd/C (10 вес. %, 720 мг). Колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона. Твердое вещество отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали 5,8 г (95%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 166,1 (M+1).

Стадия 3. 1-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонилхлорид

В перемешиваемый раствор 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-амина (5,0 г, 30,3 ммоль) в HCl (6 M, 50 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли по каплям NaNO₂ (2,5 г, 36,4 ммоль) в H₂O (20 мл) при перемешивании при 0°C за 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C, данный раствор обозначали как раствор А. Затем добавляли CuSO₄ (14,5 г, 90,8 ммоль) в одногорлую круглодонную

колбу объемом 500 мл с AcOH (90 мл) в качестве растворителя. Затем в раствор барботировали SO₂ (газ) при перемешивании при к. т. в течение 20 мин., данный раствор обозначали как раствор В. В раствор В добавляли по каплям раствор А при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Остаток разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью 3 × 200 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 5,6 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 4. 1-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

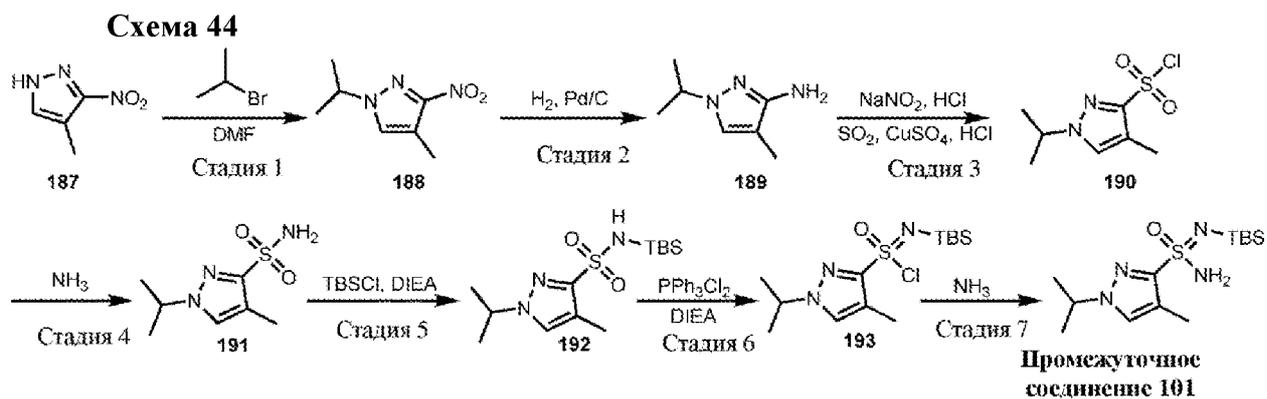
В перемешиваемый раствор 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонилхлорида (неочищенный; со стадии выше) в DCM (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл барботировали NH₃ (газ) при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (95:5). В результате этого получали 4,7 г (67% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 230 (M+1).

Стадия 5. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

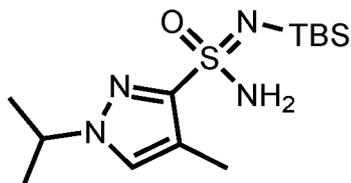
В перемешиваемый раствор 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонамида (3,2 г, 14 ммоль) в DCM (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли DIEA (7,2 г, 55,7 ммоль) при к. т., затем добавляли порциями TBSCl (3,2 г, 20,9 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь промывали с помощью 5 × 100 мл H₂O. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 4,0 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 344 (M+1).

Стадия 6. N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор PPh₃Cl₂ (15,5 г, 46,6 ммоль) в CHCl₃ (100 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли по каплям DIEA (7,51 г, 58,2 ммоль) при перемешивании при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин. при к. т. к вышеуказанному добавляли по каплям раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонамида (4,0 г, 11,7 ммоль) в CHCl₃ (30 мл) при перемешивании при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора в течение 30 мин. при 0°C. В смесь барботировали NH₃ (газ) при перемешивании при 0°C в течение 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 200 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (95:5). В результате этого получали 1,8 г (45%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 343 (M+1).



Промежуточное соединение 101



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1. 1-Изопропил-4-метил-3-нитро-1H-пиразол

В перемешиваемый раствор 4-метил-3-нитро-1H-пиразола (10 г, 78,7 ммоль) в DMF (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли порциями K_2CO_3 (32,6 г, 236 ммоль), затем добавляли по каплям 2-бромпропан (19,4 г, 157 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь разбавляли с помощью 100 мл EtOAc. Полученную смесь промывали с помощью 5×200 мл воды. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:20). В результате этого получали 12,3 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 170 (M+1).

На стадиях 2-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 182 в промежуточное соединение 100, показанное на схеме 43, с получением промежуточного соединения 101 из соединения 188. MS-ESI: 317 (M+1).

Таблица 25. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения 187 в промежуточное соединение 101, показанное на схеме 44, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻

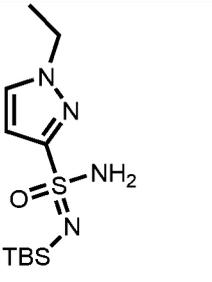
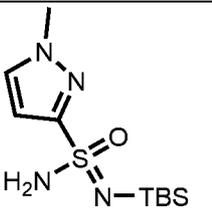
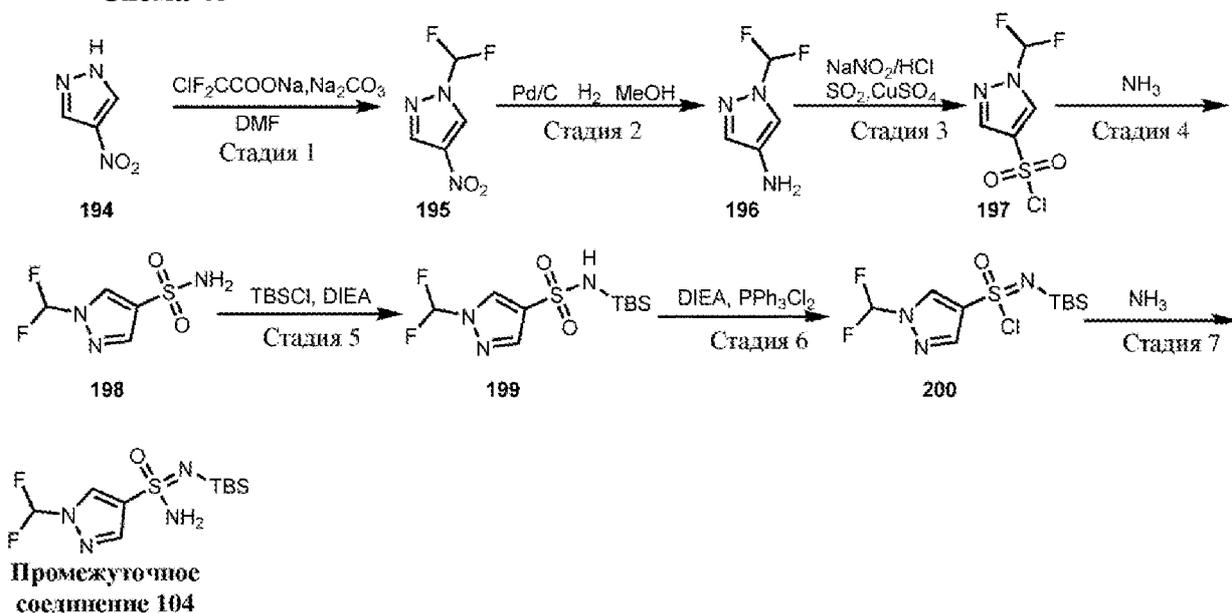
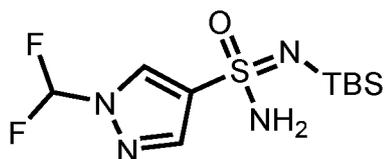
<p>Промежуточное соединение 102</p>		<p>N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-этил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид</p>	<p>289</p>
<p>Промежуточное соединение 103</p>		<p>N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид</p>	<p>275</p>

Схема 45



Промежуточное соединение 104

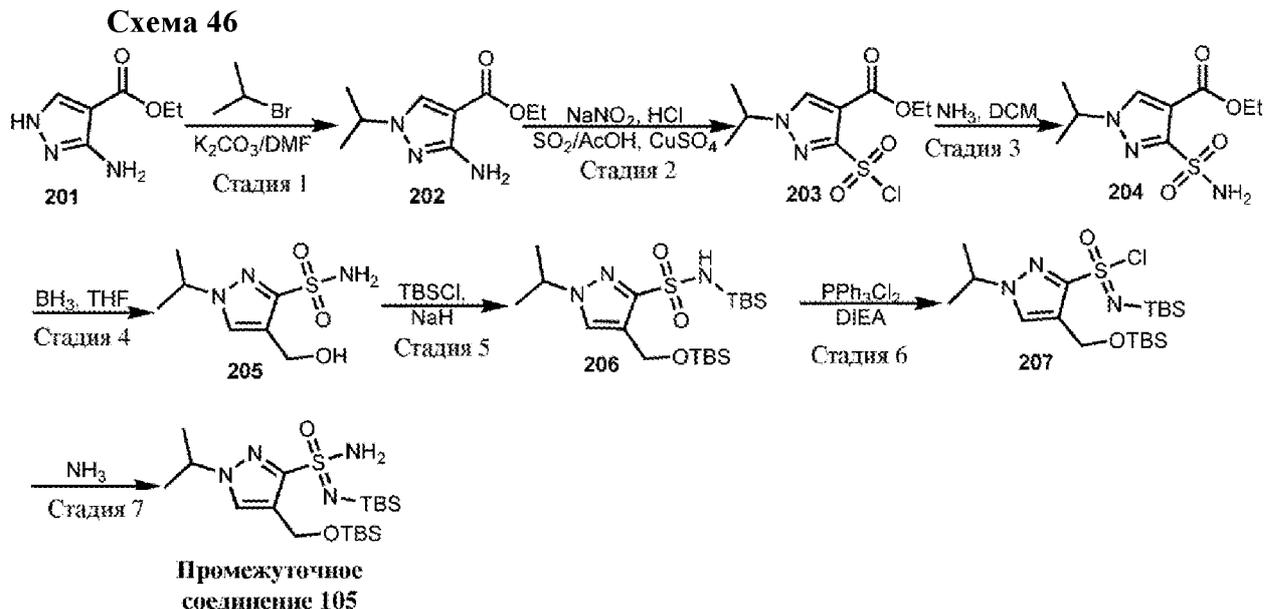


N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-сульфонимидамид

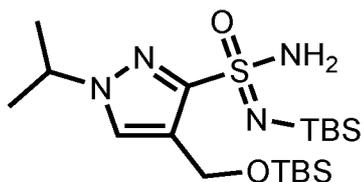
Стадия 1. 1-(Дифторметил)-4-нитро-1H-пиразол

В перемешиваемый раствор 4-нитро-1H-пиразола (15 г, 133 ммоль) в DMF (150 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли Na₂CO₃ (21,1 г, 199 ммоль) и 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (24,3 г, 159 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 90°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 100 мл EtOAc и органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 16 г (97%) указанного в заголовке соединения в виде красной жидкости. MS-ESI: 164 (M+1).

На стадиях 2-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **182** в промежуточное соединение **100**, показанное на схеме 43, с получением промежуточного соединения **104** из соединения **195**. MS-ESI: 311 (M+1).



Промежуточное соединение **105**



N'-((трет-Бутилдиметилсилил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонамид

На стадии 1 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **187** в соединение **188**, показанное на схеме 44, с получением соединения **202** из соединения **201**. MS-ESI: 198 (M+1).

На стадиях 2-3 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **183** в соединение **185**, показанное на схеме 43, с получением соединения **204** из соединения **202**. MS-ESI: 262 (M+1).

Стадия 4. 4-(Гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонамид

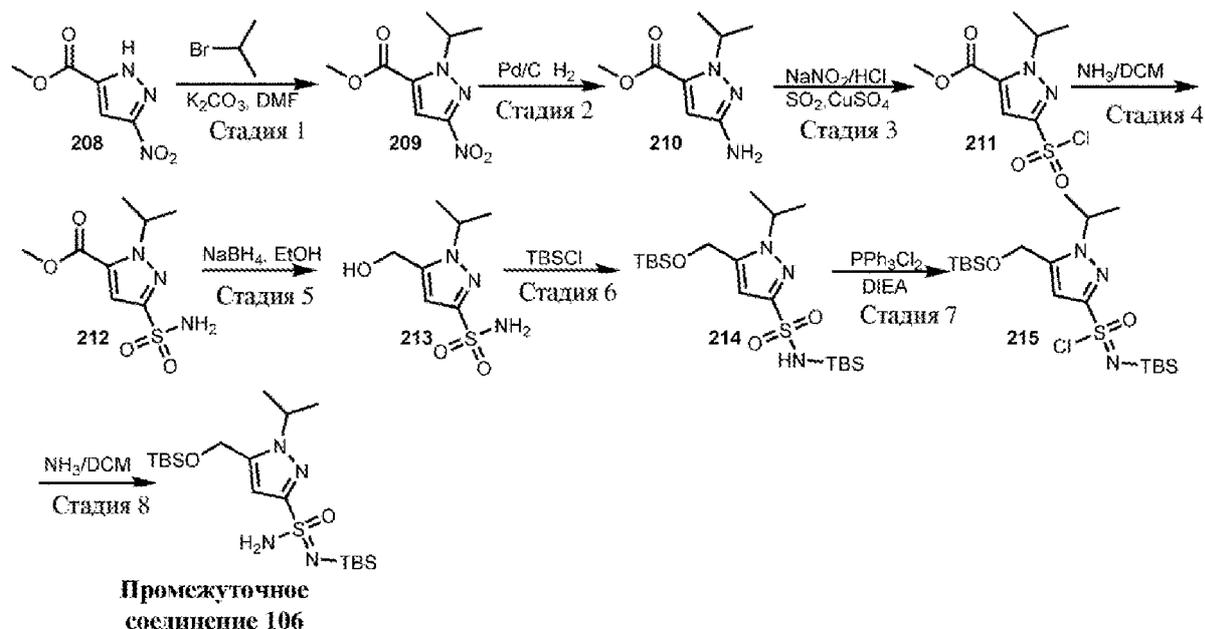
В перемешиваемый раствор этил-1-изопропил-3-сульфамойл-1H-пиразол-4-карбоксилата (1,5 г, 5,3 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 М, 6,4 мл, 6,4 ммоль) по каплям при 0°C на бане с водой/льдом. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь гасили путем добавления 50 мл воды и экстрагировали с помощью 2×100 мл EtOAc, органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1/1). В результате этого получали 1,1 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 220 (M+1).

Стадия 5. **N-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонамид**

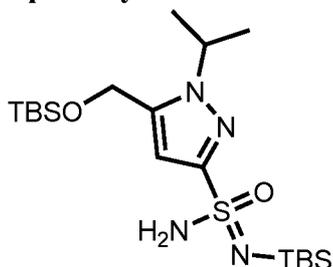
В перемешиваемый раствор 4-(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонамида (1,2 г, 6,0 ммоль) в THF (20 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 867 мг, 36 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением небольшими порциями TBSCl (1,8 г, 12,0 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Полученную смесь гасили путем добавления 50 мл воды и экстрагировали с помощью 2 × 100 мл EtOAc и органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,2 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 448 (M+1).

На стадиях 6-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **186** в промежуточное соединение **100**, показанное на схеме 43, с получением промежуточного соединения **105** из соединения **206**. MS-ESI: 447 (M+1).

Схема 47



Промежуточное соединение 106



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

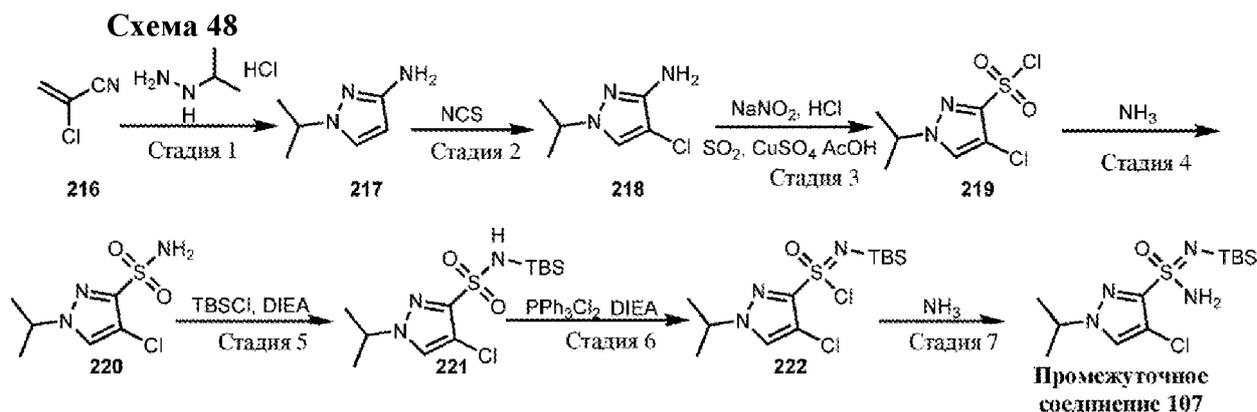
На стадиях 1-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **187** в соединение **191**, показанное на схеме 44, с получением соединения **212** из

соединения **208**. MS-ESI: 246 (M-1).

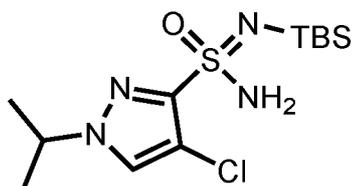
Стадия 5. 5-(Гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонамид

В перемешиваемый раствор метил-1-изопропил-3-сульфамоил-1H-пиразол-5-карбоксилата (2,4 г, 9,7 ммоль) в этанол (150 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли NaBH_4 (1,84 г, 48,5 ммоль) порциями при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. NH_4Cl (водн.) (20 мл) при 0°C . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Регулировали pH смеси до pH 7 с помощью HCl (водн.). Полученную смесь экстрагировали с помощью 3×50 мл EtOAc . Объединенный органический слой промывали водой (3×20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (3:1). В результате этого получали 1,5 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 220 (M+1).

На стадиях 6-8 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **106** из соединения **216**. MS-ESI: 447 (M+1).



Промежуточное соединение 107



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-хлор-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1. 1-Изопропил-1H-пиразол-3-амин

В перемешиваемый раствор гидрохлорида изопропилгидразина (60 г, 546 ммоль) в H_2O (600 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л добавляли K_2CO_3 (226 г, 1,64 моль) порциями при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем в раствор добавляли по каплям 2-хлоракрилонитрил (28 г, 328 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×500 мл EtOAc . Органические слои объединяли, и высушивали над безводным

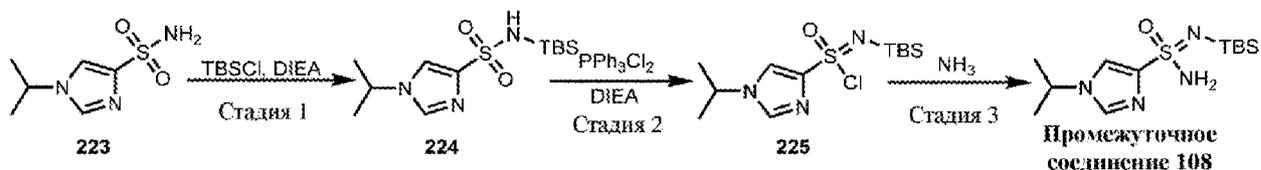
сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 36 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 126 (M+1).

Стадия 2. 4-Хлор-1-изопропил-1H-пиразол-3-амин

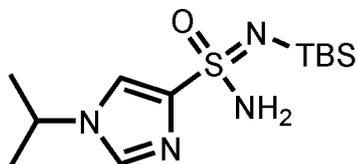
В перемешиваемый раствор 1-изопропил-1H-пиразол-3-амина (30 г, 240 ммоль) в ACN (300 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли порциями NCS (32 г, 240 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь гасили путем добавления 500 мл воды и экстрагировали с помощью 3 × 500 мл EtOAc и органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 25 г (65%) указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества. MS-ESI: 160 (M+1).

На стадиях 3-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **183** в промежуточное соединение **100**, показанное на схеме 43, с получением промежуточного соединения **108** из соединения **218**. MS-ESI: 337 (M+1).

Схема 49



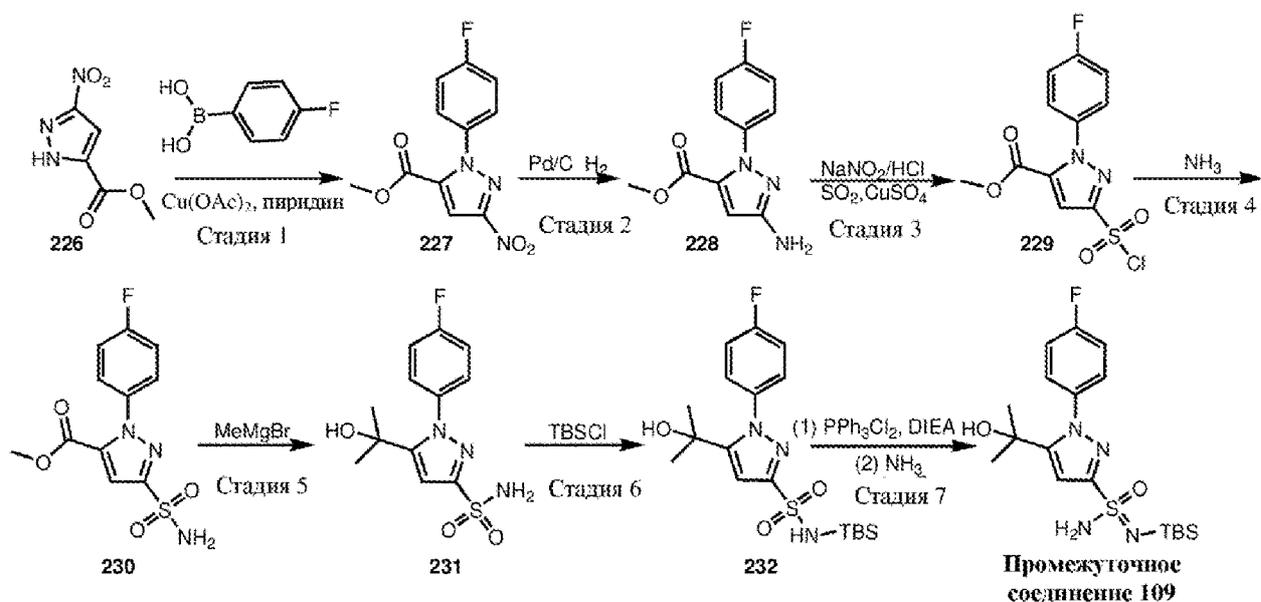
Промежуточное соединение 108



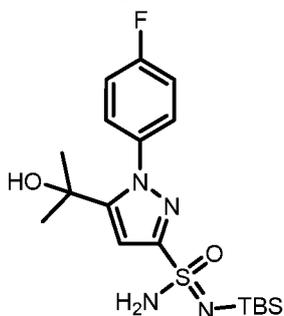
N'-(трет-Бутилдиметилсилл)-1-изопропил-1H-имидазол-4-сульфонимид

На стадиях 1-3 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **185** в промежуточное соединение **100**, показанное на схеме 43, с получением промежуточного соединения **108** из соединения **223**. MS-ESI: 303 (M+1).

Схема 50



Промежуточное соединение 109



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-(4-фторфенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1. Метил-1-(4-фторфенил)-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилат

В перемешиваемый раствор метил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилата (10 г, 58,4 ммоль) в DCM (200 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (24,5 г, 175 ммоль) и пиридин (9,25 г, 117 ммоль), с последующим добавлением $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (15,9 г, 88 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 6,4 г (41%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 266 (M+1).

На стадиях 2-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **182** в соединение **185**, показанное на схеме 43, с получением соединения **230** из соединения **227**. MS-ESI: 298 (M-1).

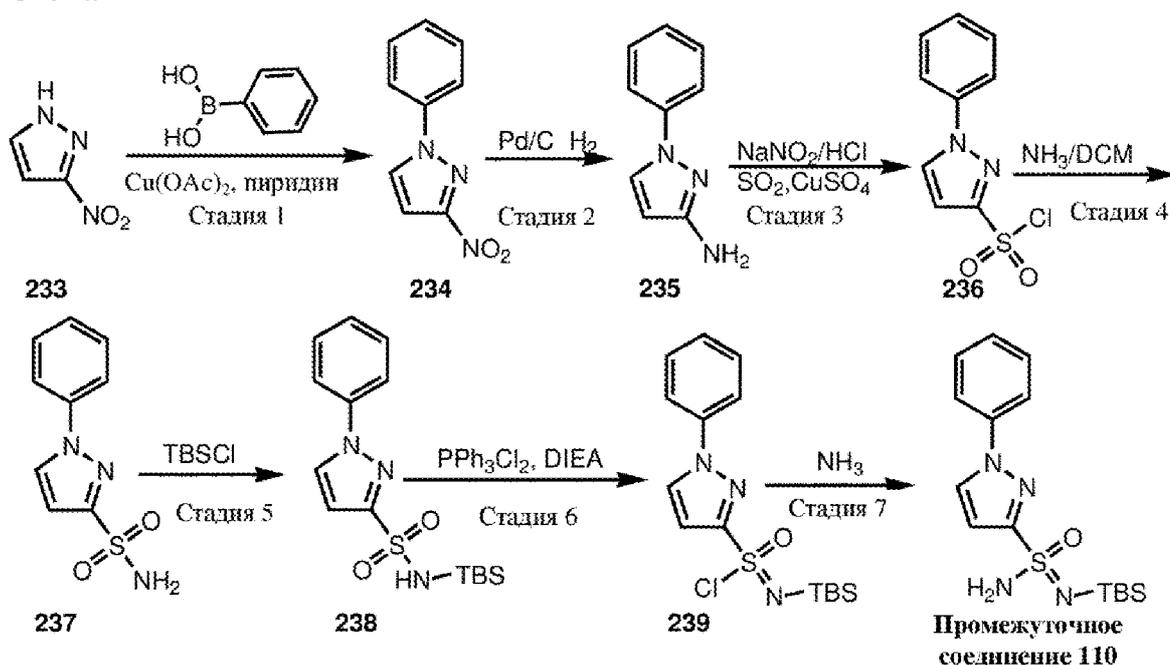
Стадия 5. 1-(4-Фторфенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

В перемешиваемый раствор метил-1-(4-фторфенил)-3-сульфоамил-1H-пиразол-5-карбоксилата (2,8 г, 9,4 ммоль) в THF (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли по каплям MeMgBr в THF (3 M, 16 мл, 48 ммоль) при 0°C на

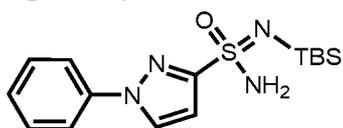
ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 1,2 г (43%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 300 (M+1).

На стадиях 6-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **109** из соединения **231**. MS-ESI: 432 (M+1).

Схема 51



Промежуточное соединение 110

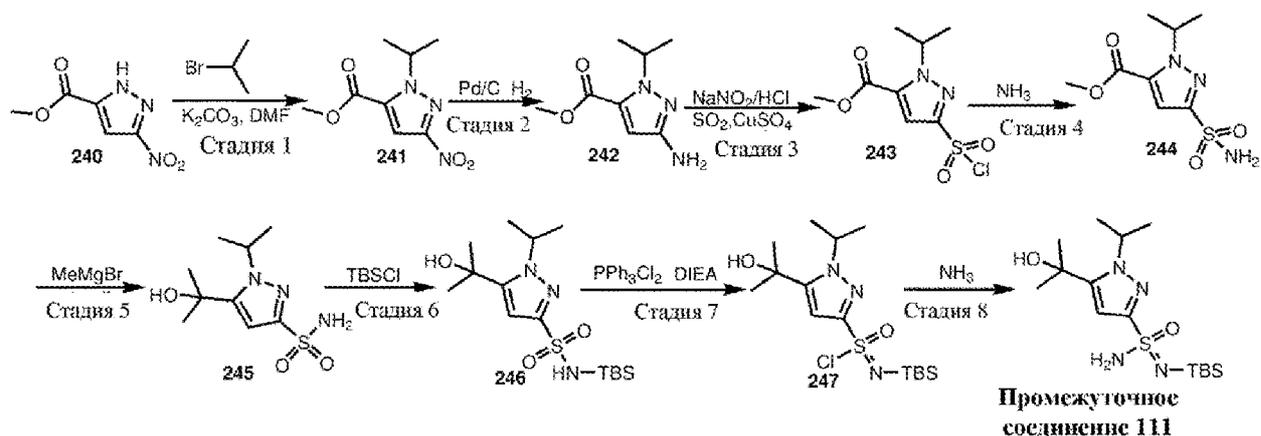


N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

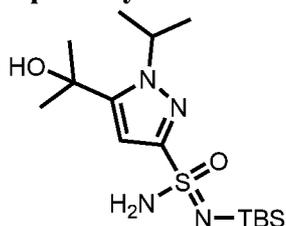
На стадиях 1-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **226** в соединение **230**, показанное на схеме 50, с получением соединения **237** из соединения **233**. MS-ESI: 222 (M-1).

На стадиях 5-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **110** из соединения **237**. MS-ESI: 337 (M+1).

Схема 52



Промежуточное соединение 111

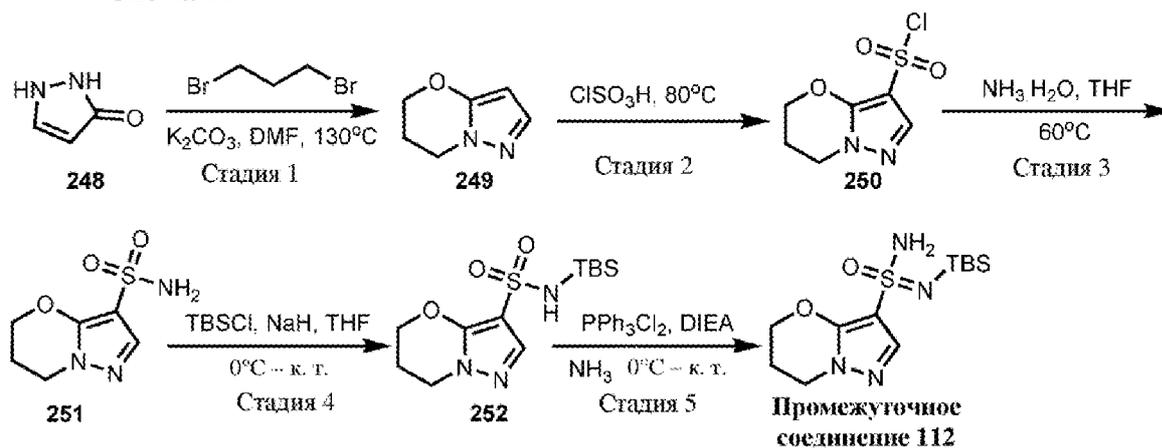


N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

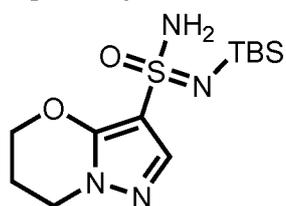
На стадиях 1-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **187** в соединение **191**, показанное на схеме 44, с получением соединения **244** из соединения **240**. MS-ESI: 246 (M-1).

На стадиях 5-8 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **230** в промежуточное соединение **109**, показанное на схеме 50, с получением промежуточного соединения **111** из соединения **244**. MS-ESI: 361 (M+1).

Схема 53



Промежуточное соединение 112



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-сульфонимидамид

Стадия 1. 6,7-Дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин

В перемешиваемый раствор 1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она (42 г, 500 ммоль) в DMF (500 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли порциями K₂CO₃ (138 г, 1,0 моль) при к. т. После этого добавляли по каплям 1,3-дибромпропан (111 г, 550 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 130°C. Нерастворимое вещество отфильтровывали, фильтрат выливали в 1,5 л воды и экстрагировали с помощью 3 × 500 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью петролейный эфир/EtOAc (20:1) с получением 24,8 г (40%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 125 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,31 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,48 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 4,28 (t, *J*=5,2 Гц, 2H), 4,18 (t, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H).

Стадия 2. 6,7-Дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-сульфонилхлорид

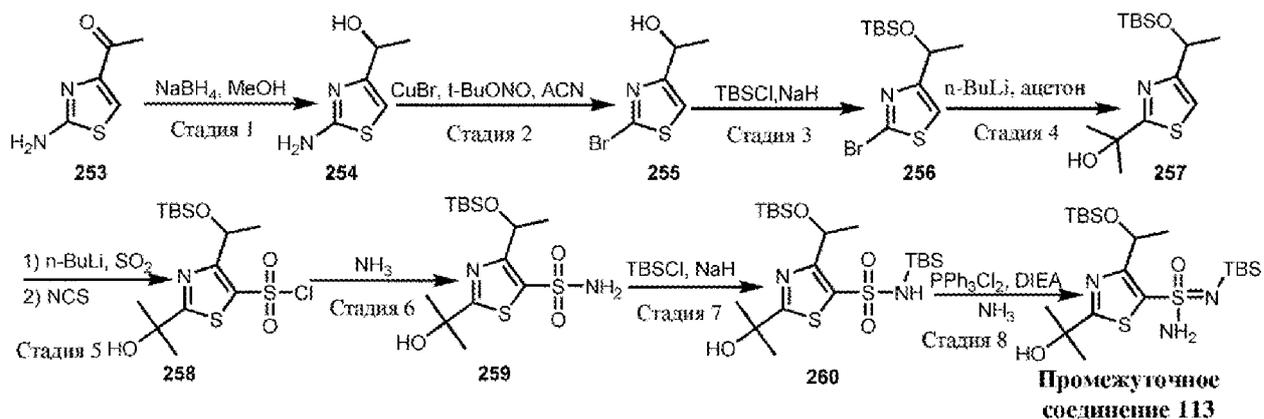
Перемешивали раствор 6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина (24 г, 194 ммоль) в хлорсульфоновой кислоте (143 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота в течение 16 ч. при 80°C. Реакционную смесь очень медленно выливали в 1,5 л воды/льда и экстрагировали с помощью 3 × 500 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали с помощью 300 мл PE. В результате этого получали 28,1 г (65,0%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 223/225 (M+1).

Стадия 3. 6,7-Дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-сульфонамид

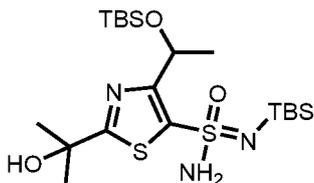
В перемешиваемый раствор аммиака (30 вес. %, 40 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли по каплям 6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-сульфонилхлорид (28 г, 126 ммоль) в THF (80 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 60°C. Органический растворитель удаляли путем концентрирования при пониженном давлении. Слой воды экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью PE/EtOAc (1:1). В результате этого получали 16,9 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 202 (M-1). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,40 (t, *J*=5,1 Гц, 2H), 4,10 (t, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H).

На стадиях 4-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **112** из соединения **251**. MS-ESI: 317 (M+1).

Схема 54



Промежуточное соединение 113



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид

Стадия 1. 1-(2-Аминотиазол-4-ил)этанол

В перемешиваемый раствор 1-(2-аминотиазол-4-ил)этан-1-она (5,6 г, 39,4 ммоль) в MeOH (100 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaBH_4 (2,24 г, 59,2 ммоль) при ниже 5°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью 3×300 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 5,68 г (99%) неочищенного указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 145 (M+1).

Стадия 2. 1-(2-Бромтиазол-4-ил)этанол

В перемешиваемый раствор 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанола (5,68 г, неочищенный) в ACN (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли CuBr (8,48 г, 59,1 ммоль) и трет-бутилнитрит (6,09 г, 59,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 65°C . Нерастворимое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:4). В результате этого получали 3,03 г (37%, за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 208 (M+1).

Стадия 3. 2-Бром-4-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиазол

В перемешиваемый раствор 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанола (4,0 г, 19,2 ммоль) в THF (70 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли NaH (60 вес. %, дисперсия в минеральном масле, 1,54 г, 38,4 ммоль) при 0°C . После этого добавляли по каплям раствор TBSCl (5,80 г, 38,4 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C за 3 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 10 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью

H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью 3 × 100 мл DCM. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 7,0 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 322 (M+1).

Стадия 4. 2-(4-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)тиазол-2-ил)пропан-2-ол

В перемешиваемый раствор 2-бром-4-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиазола (5,2 г, 16,1 ммоль) в THF (100 мл) в трехгорлой круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi в гексане (2,5 M, 16 мл, 40,3 ммоль) при -70°C на бане с жидким азотом/EtOH. Полученный раствор перемешивали в течение 50 мин. при -70°C. Затем в вышеуказанный раствор добавляли по каплям пропан-2-он (9,37 г, 161 ммоль) при -70°C. Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 60 мин. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл насыщ. NH₄Cl. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 200 мл EtOAc и органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:30). В результате этого получали 3,03 г (62%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 302 (M+1).

Стадия 5. 4-(1-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

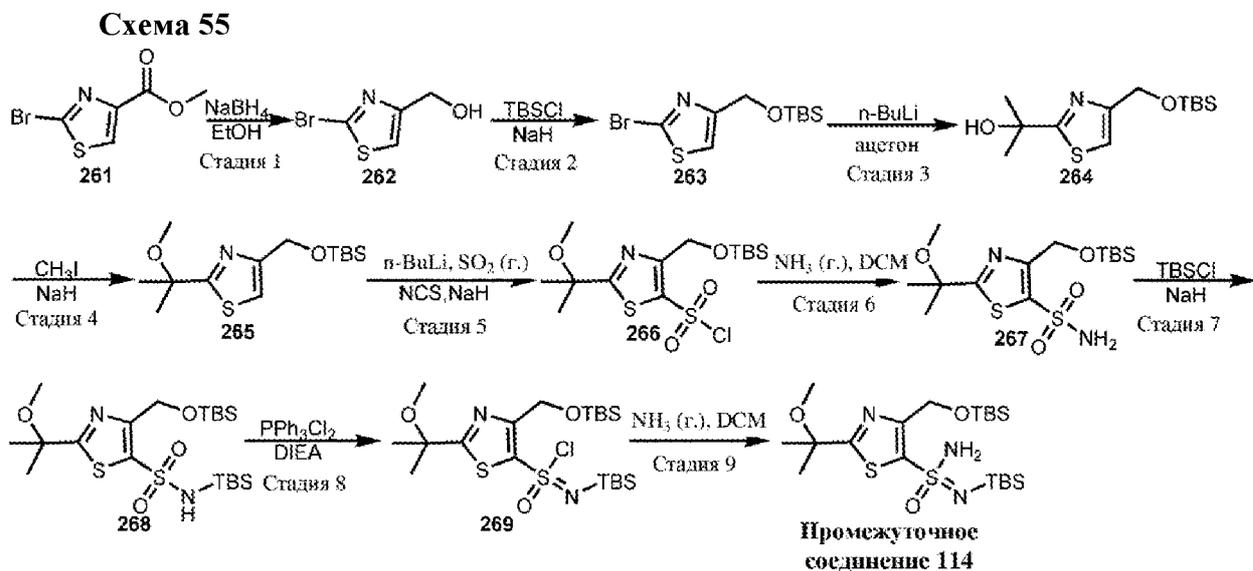
В перемешиваемый раствор 2-(4-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)тиазол-2-ил)пропан-2-ола (300 мг, 1,0 ммоль) в THF (20 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi в гексане (2,5 M, 2,0 мл, 5,0 ммоль) при -70°C на бане с жидким азотом/EtOH. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -70°C. Затем в вышеуказанный раствор барботировали SO₂ при -70°C в течение 30 мин. Затем полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в DCM (15 мл). Затем добавляли небольшими порциями NCS (199 мг, 1,5 ммоль) при к. т. в вышеуказанный раствор. Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь гасили с помощью 15 мл H₂O, органический слой собирали и промывали с помощью 3 × 15 мл воды, затем высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 400 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 6. N-(трет-Бутилдиметилсиллил)-4-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

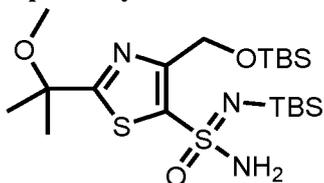
В перемешиваемый раствор 4-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (400 мг, неочищенный, со стадии выше) в DCM (20 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл барботировали NH₃ (газ) в течение 10 мин. при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученную

смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,49 г, 52%, за две стадии) в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 495 (M+1).

На стадиях 7-8 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **113** из соединения **259**. MS-ESI: 494 (M+1).



Промежуточное соединение 114



N'-((трет-Бутилдиметилсилил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

На стадии 1 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **212** в соединение **213**, показанное на схеме 47, с получением соединения **262** из соединения **261**. MS-ESI: 194/196 (M+1).

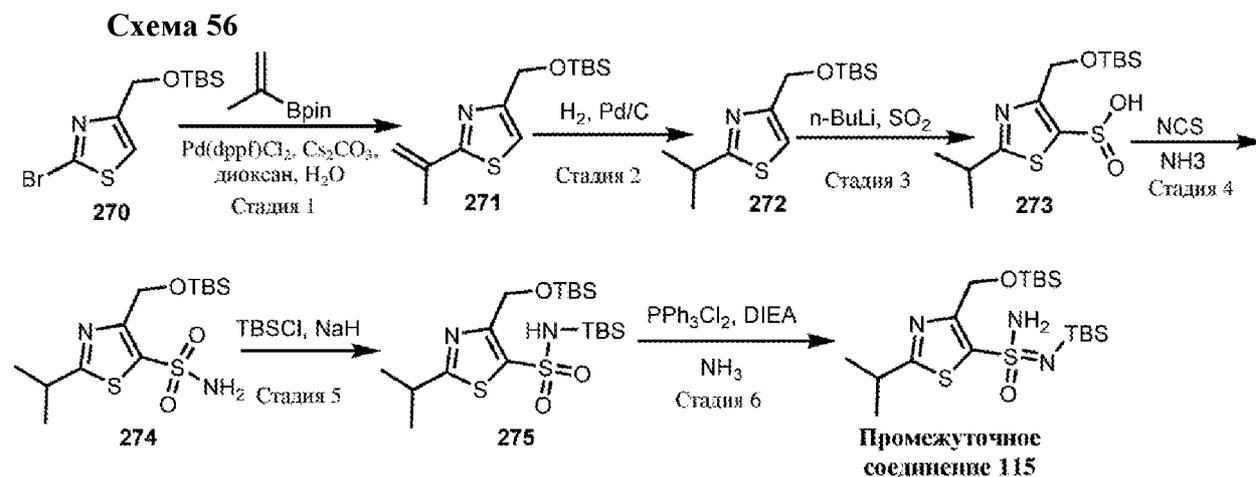
На стадиях 2-3 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **255** в соединение **257**, показанное на схеме 54, с получением соединения **264** из соединения **262**. MS-ESI: 288 (M+1).

Стадия 4. 4-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол

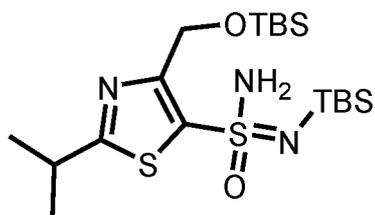
В перемешиваемый раствор 2-(4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)тиазол-2-ил)пропан-2-ола (2,4 г, 8,3 ммоль) в THF (30 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 996 мг, 24,9 ммоль) при 0°C с последующим добавлением по каплям йодметана (3,55 г, 25 ммоль) при 0°C на бане с водой/льдом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью 50 мл воды/льда. Полученную смесь

экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:20). В результате этого получали 1,7 г (68%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 302 (M+1).

На стадиях 5-9 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 257 в промежуточное соединение 113, показанное на схеме 54, с получением промежуточного соединения 114 из соединения 265. MS-ESI: 494 (M+1).



Промежуточное соединение 115



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-изопропилтиазол-5-сульфонимид

Стадия 1. 4-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(проп-1-ен-2-ил)тиазол

В перемешиваемый раствор 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (41 г, 244 ммоль) в диоксане (420 мл) и воде (105 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 2 л в атмосфере азота добавляли 2-бром-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол (25 г, 81 ммоль), Cs_2CO_3 (53 г, 162 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (5,95 г, 8,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C . Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор концентрировали в вакууме и разбавляли с помощью 400 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×350 мл DCM и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (15:85). В результате этого получали 18 г (82%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 270 (M+1).

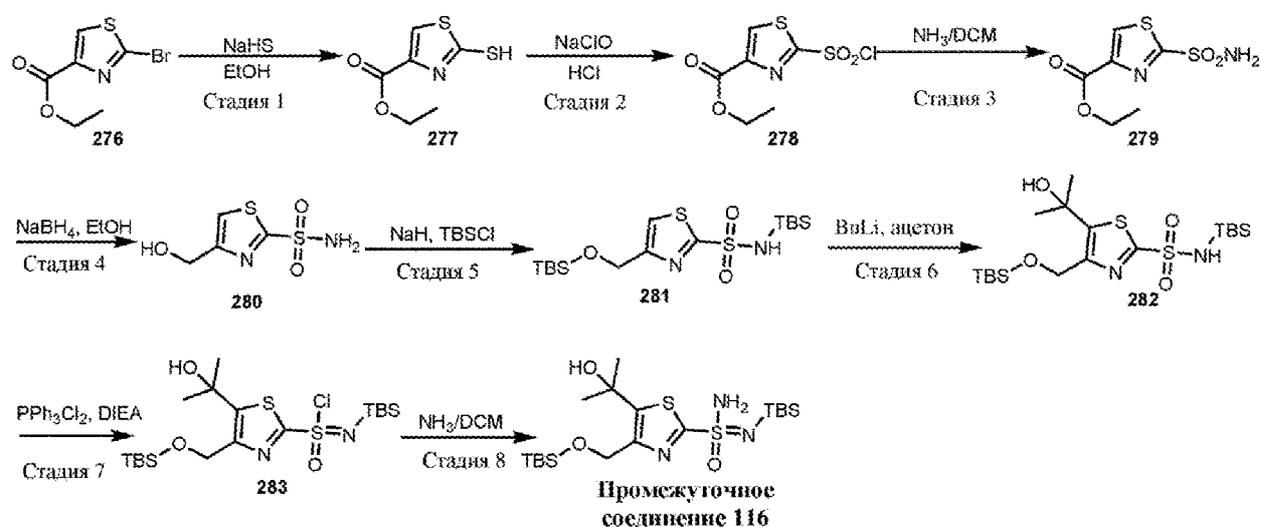
Стадия 2. 4-((трет-Бутилдиметилсилилокси)метил)-2-изопропилтиазол

В раствор 4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(проп-1-ен-2-ил)тиазола (19 г,

71 ммоль) в изопропанол (350 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли порциями Pd/C (10 вес. %, 2,0 г). Колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:9). В результате этого получали 15 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 272 (M+1).

На стадиях 3-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **257** в промежуточное соединение **113**, показанное на схеме 54, с получением промежуточного соединения **115** из соединения **272**. MS-ESI: 464 (M+1).

Схема 57



Промежуточное соединение 116



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид

Стадия 1. Этил-2-меркаптотиазол-4-карбоксилат

В перемешиваемый раствор этил-2-бромтиазол-4-карбоксилата (30 г, 127 ммоль) в EtOH (200 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л добавляли порциями NaSH (36 г, 635 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 85°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 200 мл H₂O. Регулировали значение pH раствора до pH 3 с помощью HCl (1 M) при ниже 5°C. Твердые вещества собирали путем фильтрации. В результате этого получали 22 г (91,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 190 (M+1).

Стадия 2. Этил-2-(хлорсульфонил)тиазол-4-карбоксилат

В перемешиваемый раствор этил-2-меркаптотиазол-4-карбоксилата (16 г, 84,5

ммоль) в HCl (6 M, 100 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли по каплям NaClO (10 вес. %, 150 мл, 2,22 моль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью 500 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 500 мл DCM. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали 10,8 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 3. Этил-2-сульфамилтиазол-4-карбоксилат

В перемешиваемый раствор этил-2-(хлорсульфонил)тиазол-4-карбоксилата (10,8 г, неочищенный) в DCM (100 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл барботировали NH₃ (газ) в течение 20 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 18 г (65,5% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 237 (M+1).

Стадия 4. 4-(Гидроксиметил)тиазол-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор этил-2-сульфамилтиазол-4-карбоксилата (18 г, 76 ммоль) в EtOH (200 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaBH₄ (8,65 г, 229 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 300 мл воды и экстрагировали с помощью 2 × 300 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 7,6 г (51,4%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 195 (M+1).

Стадия 5. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)тиазол-2-сульфонамид

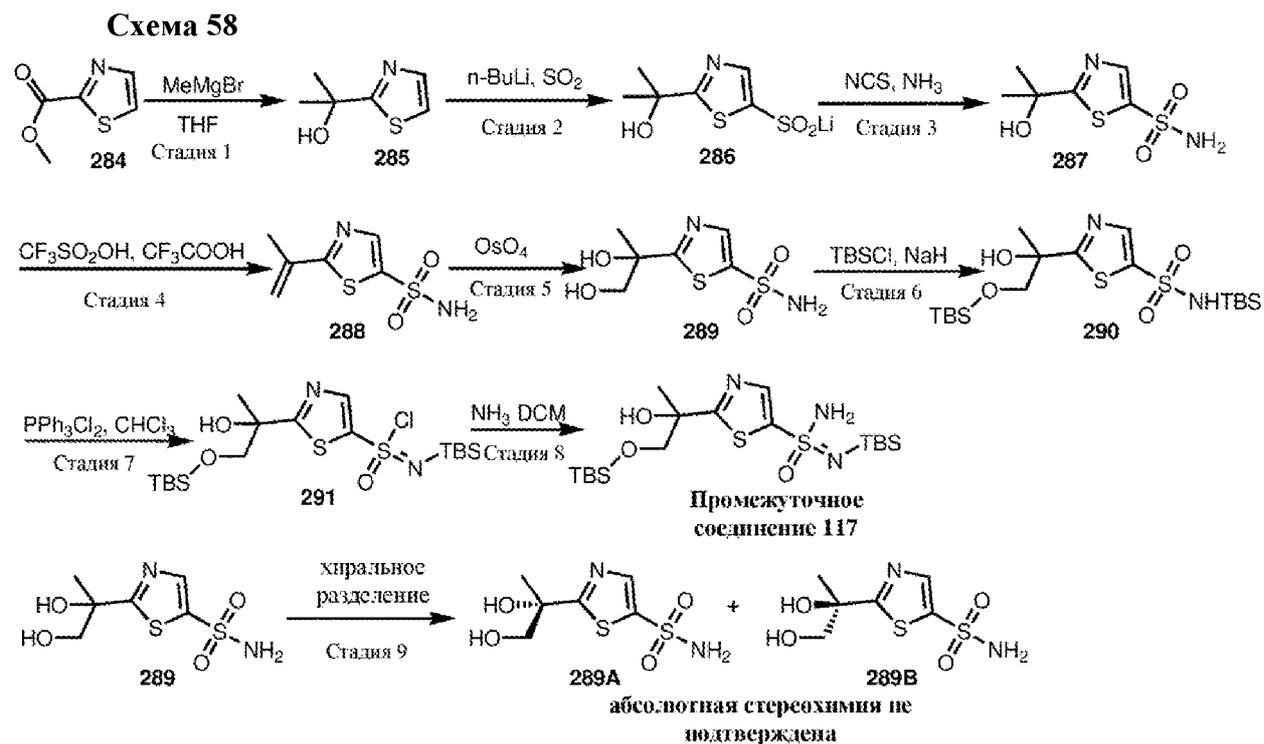
В перемешиваемый раствор 4-(гидроксиметил)тиазол-2-сульфонамида (3,1 г, 16 ммоль) в THF (25 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 3,06 г, 128 ммоль) за несколько партий при 0°C на бане с водой/льдом. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при 0°C. К вышеуказанному добавляли порциями TBSCl (7,22 г, 47,9 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью 50 мл воды и экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (5:1). В результате этого получали 3,06 г (45%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 423 (M+1).

Стадия 6. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид

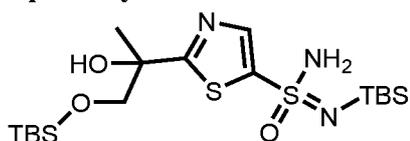
В перемешиваемый раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)тиазол-2-сульфонамида (3,0 г, 7,1 ммоль) в THF (20 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi в гексане (2,5 M, 4,0 мл, 10 ммоль) при -78°C на бане с жидким азотом/EtOH. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. После этого добавляли по

каплям пропан-2-он (4,12 г, 71 ммоль) при -78°C . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды/льда и экстрагировали с помощью 3×50 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:10). В результате этого получали 1,5 г (44%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 481 (M+1).

На стадиях 7-8 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **186** в промежуточное соединение **100**, показанное на схеме 43, с получением промежуточного соединения **116** из соединения **282**. MS-ESI: 480 (M+1).



Промежуточное соединение 117



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. 2-(Тиазол-2-ил)пропан-2-ол

В перемешиваемый раствор 1-(тиазол-2-ил)этанона (200 г, 1,6 моль) в THF (4 л) в 4-горлой круглодонной колбе объемом 10 л в атмосфере азота добавляли по каплям MeMgBr в THF (3 M, 942 мл, 2,83 моль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C . Раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 3 л насыщ. NH_4Cl . Полученный раствор экстрагировали с помощью $3 \times 1,0$ л EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с применением градиента

EtOAc/PE (от 1:3 до 1:1). В результате этого получали 210 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 144,0 (M+1).

Стадия 2. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат лития

В перемешиваемый раствор 2-(тиазол-2-ил)пропан-2-ола (20 г, 140 ммоль) в THF (400 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли по каплям *n*-BuLi в гексане (2,50 M, 140 мл, 350 ммоль) при -78°C . Затем полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -78°C . Затем барботировали SO_2 (газ) в раствор при -50°C в течение 20 мин. Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали непосредственно в вакууме. В результате этого получали 20 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого неочищенного твердого вещества. MS-ESI: 206 (M-1).

Стадия 3. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфината лития (20 г, неочищенный) в DCM (400 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л добавляли порциями NCS (18,8 г, 141 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью 500 мл воды, затем экстрагировали с помощью 3×500 мл DCM и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Затем NH_3 (газ) барботировали в смесь на основе DCM в течение 30 мин. при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1/1). В результате этого получали 2,0 г (6,43% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 223 (M+1).

Стадия 4. 2-(Проп-1-ен-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (50 г, 225 ммоль,) в $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (60 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли по каплям TFA (60 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 50°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Регулировали значение pH остатка до pH 8 с помощью водн. NaOH (3 вес. %). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 10 г (21%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 205 (M+1).

Стадия 5. 2-(1,2-Дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 2-(проп-1-ен-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (10 г, 49 ммоль) в *t*-BuOH (40 мл) и ацетоне (40 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли NMO (11,5 г, 97,9 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при к. т. Затем к полученному добавляли по каплям раствор OsO_4 (1,24 г, 4,9 ммоль) в H_2O (60 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл). Полученный раствор

экстрагировали с помощью 3×200 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью MeOH/DCM (7:100). В результате этого получали 5,0 г (43%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 239 (M+1).

На стадиях 6-8 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **117** из соединения **289**. MS-ESI: 466 (M+1).

Стадия 9. (R)- и (S)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

Соединение **289** (5 г) выделяли с помощью препаративной хиральной HPLC при следующих условиях: CHIRALPAK AD, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: MeOH (2 mM NH_3 -MeOH); расход: 200 мл/мин.; градиент: 40% В; УФ 220 нм; R_{t1} : 3,5 мин. (соединение **289A**); R_{t2} : 5,6 мин. (соединение **289B**). В результате этого получали 2,0 г (99% ee) соединения **289A** и 2,1 г (98% ee) соединения **289B**, обоих в виде белых твердых веществ. MS-ESI: 237 (M-1).

Таблица 26А. Промежуточные соединения **117А** и **117В** в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **289** в промежуточное соединение **117**, показанное на схеме 58, с применением соединения **289А** и соединения **289В**.

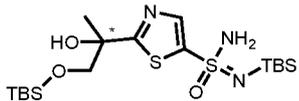
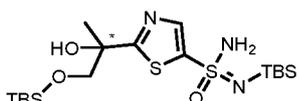
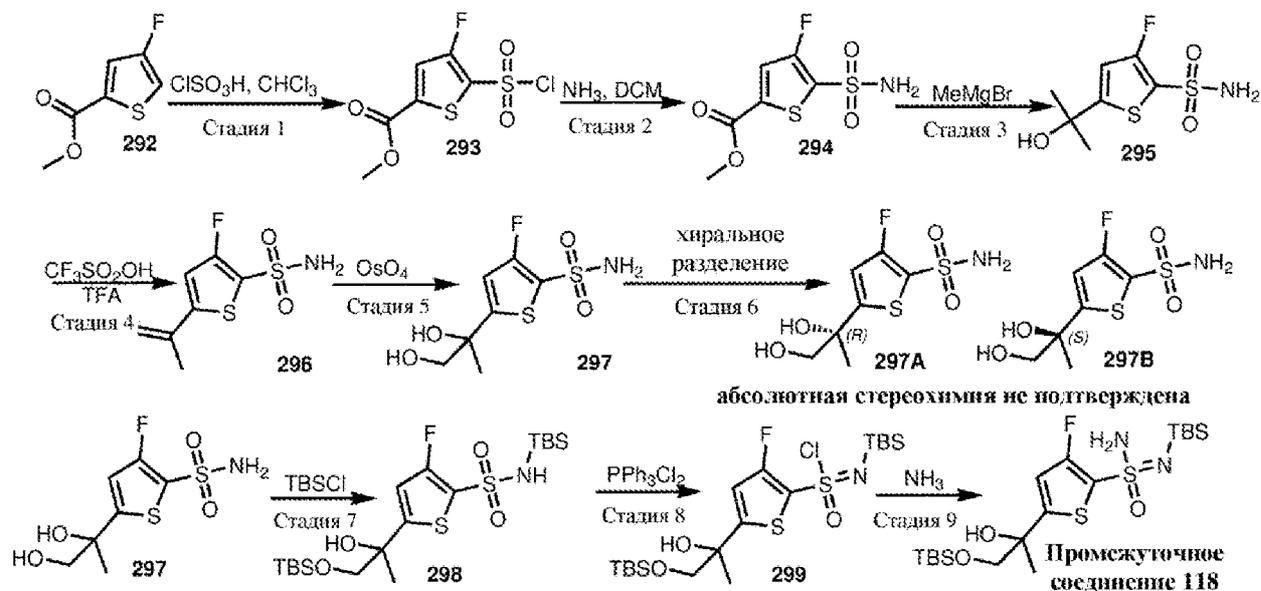
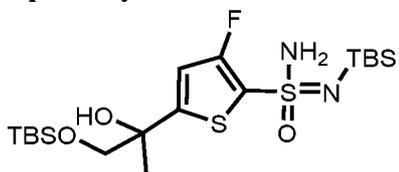
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁻
Промежуточный продукт 117А		(S)- или (R)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	466
Промежуточное соединение 117В		(R)- или (S)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	466

Схема 59



Промежуточное соединение 118



N¹-(трет-Бутилдиметилсилл)-5-(1-((трет-бутилдиметилсилл)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)-3-фтортиофен-2-сульфонимидамид

Стадия 1. Метил-5-(хлорсульфонил)-4-фтортиофен-2-карбоксилат

В перемешиваемый раствор метил-4-фтортиофен-2-карбоксилата (10 г, 62,4 ммоль) в CHCl_3 (100 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли по каплям ClSO_3H (21,8 г, 187 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Затем к вышеуказанному добавляли PCl_5 (65 г, 312 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 50°C . Реакционный раствор очень медленно выливали в 500 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×500 мл DCM и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 . В результате этого получали раствор указанного в заголовке соединения в DCM (1,5 л) и его применяли для следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2. Метил-4-фтор-5-сульфамойлтиофен-2-карбоксилат

В раствор на основе DCM, полученный на стадии выше, барботировали NH_3 (газ) при 0°C в течение 15 минут. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. и концентрировали в глубоком вакууме. Неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 7,3 г (49%, за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 240 ($\text{M}+1$).

Стадия 3. 3-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор метил-4-фтор-5-сульфамойлтиофен-2-карбоксилата (7,3 г, 30,5 ммоль) в THF (200 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли по каплям MeMgBr в THF (3 М, 51 мл, 153 ммоль) при 0°C . Полученный раствор

перемешивали в течение 14 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл насыщ. NH_4Cl . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл EtOAc и органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:5 до 1:1). В результате этого получали 5,5 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 240 (M+1).

На стадиях 4-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **287** в соединение **289**, показанное на схеме 58, с получением соединения **297** из соединения **295**. MS-ESI: 254 (M-1).

Стадия 6. (R)- и (S)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-3-фтортиофен-2-сульфонамид

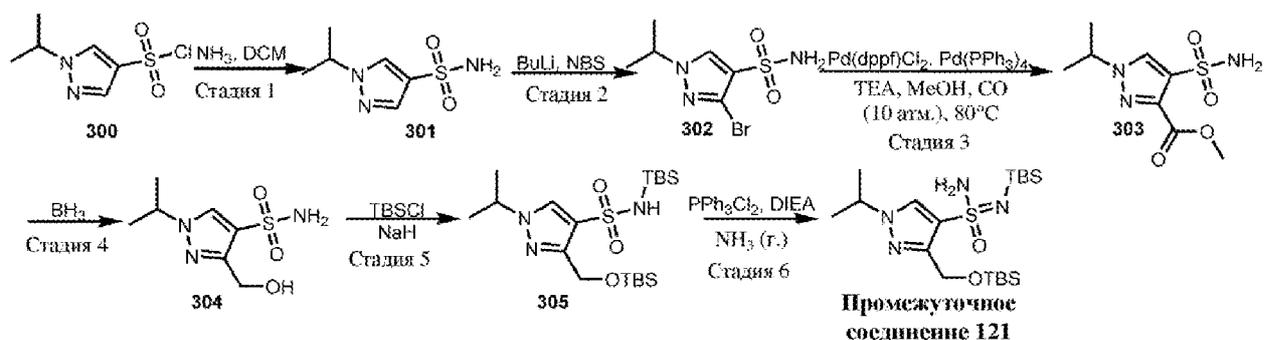
Соединение **297** (3,0 г) выделяли с помощью препаративной хиральной HPLC при следующих условиях: Lux® 5 мкм Amylose-1, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: MeOH (2 mM NH_3); расход: 200 мл/мин.; градиент: 50% В; УФ 220 нм; Rt1: 3 мин. (297А); Rt2: 6,8 мин. (297В); В результате этого получали 1,1 г соединения **297А** (99% ee) и 1,0 г соединения **297В** (99% ee). MS-ESI: 254 (M-1).

На стадиях 7-9 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **118** из соединения **297**. MS-ESI: 483 (M+1).

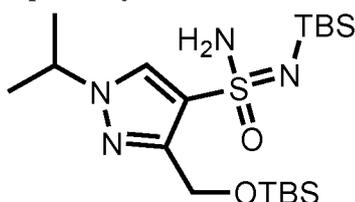
Таблица 26. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **297** в промежуточное соединение **118**, показанное на схеме 59, с применением соединения **297А** и соединения **297В**.

№ промежуточног о соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻
Промежуточное соединение 119		(R, RS)- или (S, RS)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)-3-фтортиофен-2-сульфонимидамид	483
Промежуточное соединение 120		(S, RS)- или (R, RS)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)-3-фтортиофен-2-сульфонимидамид	483

Схема 60



Промежуточное соединение 121



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-сульфонимид

Стадия 1. 1-Изопропил-1H-пиразол-4-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 1-изопропил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида (6,0 г, 28,8 ммоль) и в DCM (60 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл барботировали NH₃ (газ) при 0°C в течение 10 мин. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (1:1). В результате этого получали 3,2 г (59%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 190 (M+1).

Стадия 2. 3-Бром-1-изопропил-1H-пиразол-4-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 1-изопропил-1H-пиразол-4-сульфонамида (6,4 г, 33,8 ммоль) в THF (100 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi в гексане (2,5 M, 30 мл, 74,4 ммоль) при -78°C на бане с жидким азотом/EtOH. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям NBS (7,22 г, 40,6 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда (50 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: силикагель C18; подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ 254 нм. В результате этого получали 2,5 г (28%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 268 (M+1).

Стадия 3. Метил-1-изопропил-4-сульфамоил-1H-пиразол-3-карбоксилат

В перемешиваемый раствор 3-бром-1-изопропил-1H-пиразол-4-сульфонамида (2,0 г, 7,46 ммоль) в MeOH (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли TEA (3,77 г, 37,3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (862 мг, 0,75 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (546 мг,

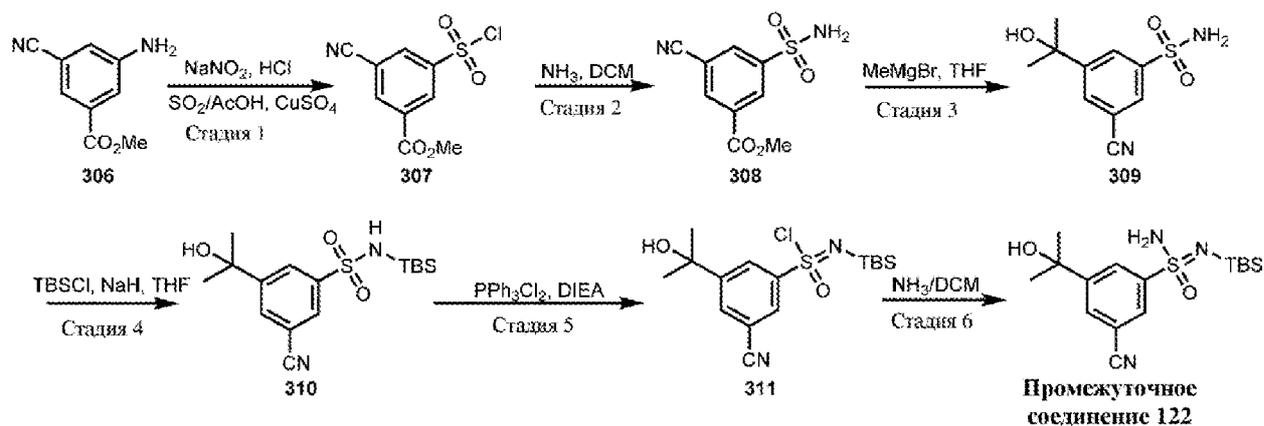
0,75 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере CO (10 атм.). Нерастворимое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (1:1). В результате этого получали 920 мг (50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 248 (M+1).

Стадия 4. 3-(Гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-сульфонамид

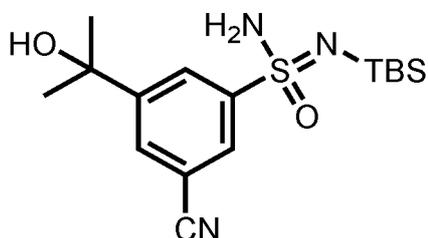
В перемешиваемый раствор метил-1-изопропил-4-сульфамойл-1H-пиразол-3-карбоксилата (900 мг, 3,64 ммоль) в THF (30 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли по каплям NH₃ в THF (1 M, 36 мг, 36 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (30 мл) при 0°C. Регулировали pH смеси до pH 5-6 с помощью HCl (6 M). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (1:1). В результате этого получали 600 мг (75%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 220 (M+1).

На стадиях 5-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **121** из соединения **304**. MS-ESI: 447 (M+1).

Схема 61



Промежуточное соединение 122



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-изоцианобензолсульфонимидамид

На стадиях 1-2 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **183** в соединение **185**, показанное на схеме 43, с получением соединения **308** из соединения **306**. MS-ESI: 241 (M+1).

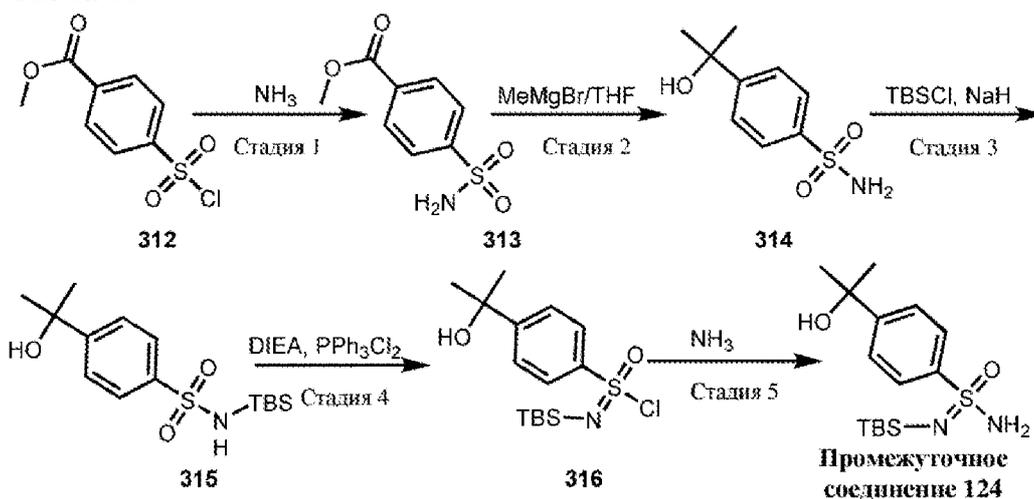
На стадиях 3-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения

соединения **230** в промежуточное соединение **109**, показанное на схеме 50, с получением промежуточного соединения **122** из соединения **308**. MS-ESI: 354 (M+1).

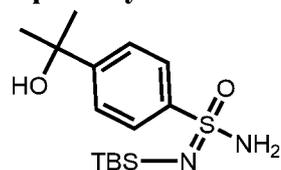
Таблица 27. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **306** в промежуточное соединение **122**, показанное на схеме 61, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻
Промежуточное соединение 123		N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	329

Схема 62



Промежуточное соединение 124

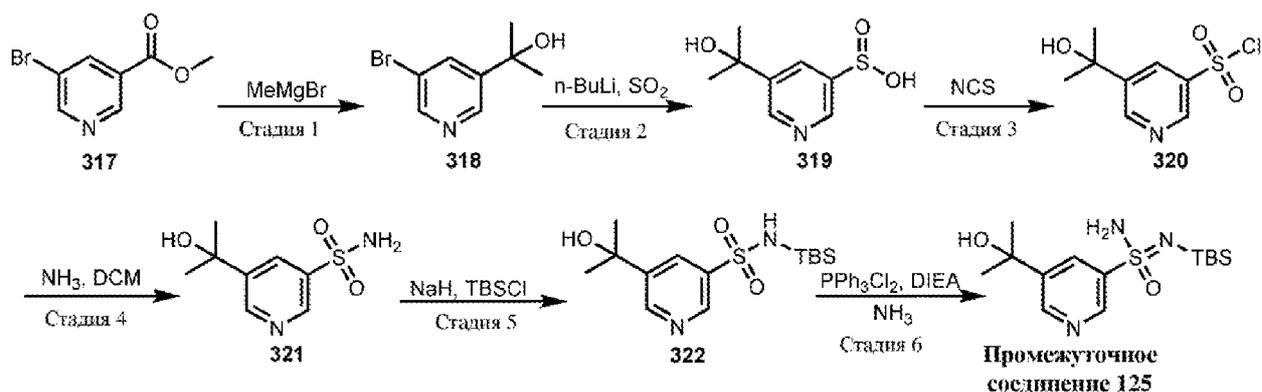


N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид

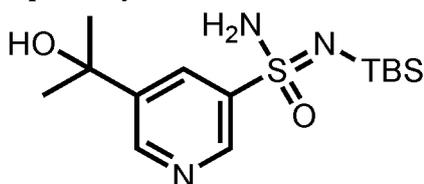
На стадии 1 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **300** в соединение **301**, показанное на схеме 60, с получением соединения **313** из соединения **312**. MS-ESI: 214 (M-1).

На стадиях 2-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **230** в промежуточное соединение **109**, показанное на схеме 50, с получением промежуточного соединения **124** из соединения **313**. MS-ESI: 329 (M+1).

Схема 63



Промежуточное соединение 125

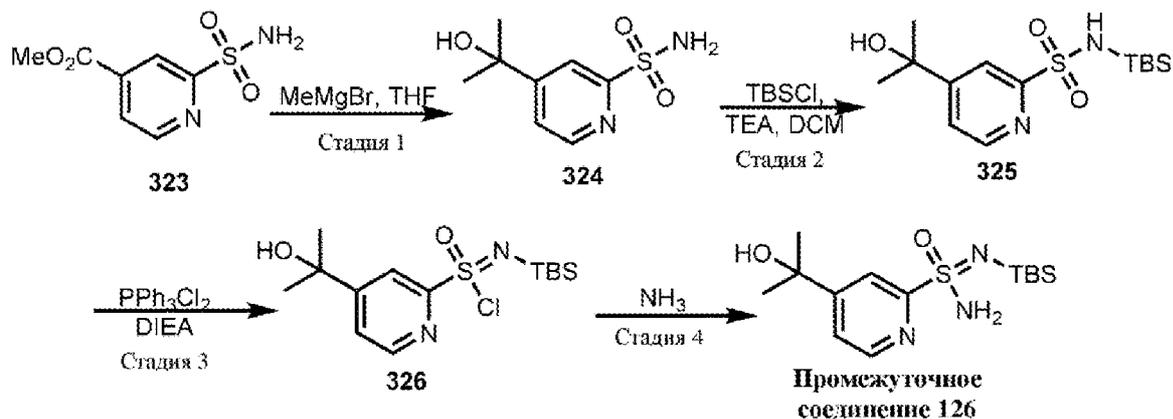


N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид

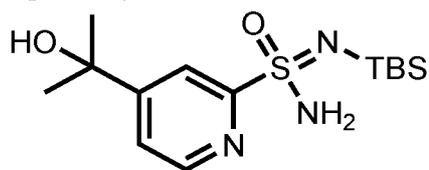
На стадиях 1-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **284** в соединение **287**, показанное на схеме 58, с получением соединения **321** из соединения **317**. MS-ESI: 215 (M+1).

На стадиях 5-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **125** из соединения **321**. MS-ESI: 330 (M+1).

Схема 64



Промежуточное соединение 126

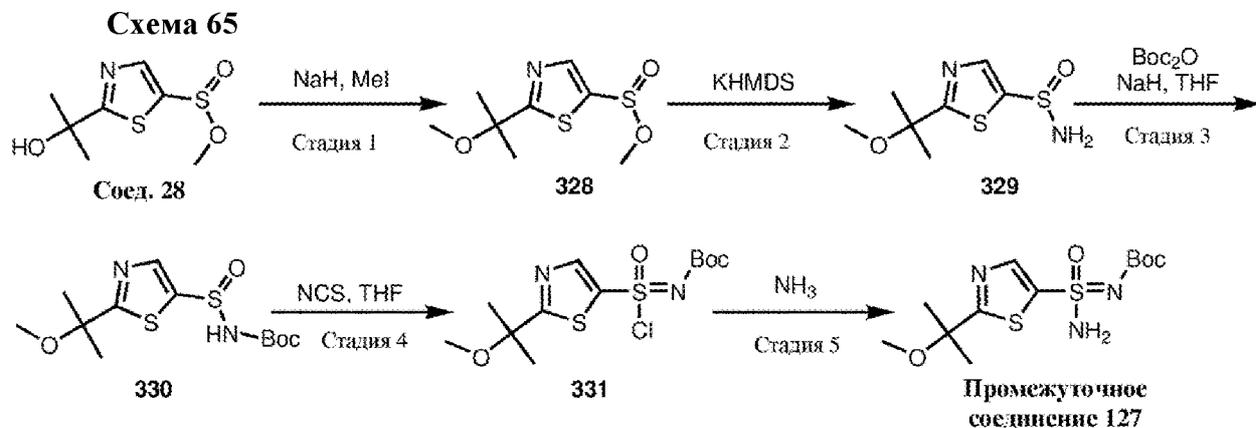


N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-сульфонимидамид

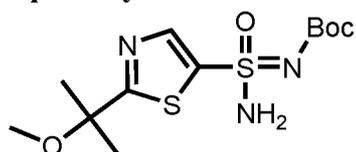
На стадии 1 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения

284 в соединение **285**, показанное на схеме 58, с получением соединения **324** из соединения **323**. MS-ESI: 215 (M-1).

На стадиях 2-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **126** из соединения **324**. MS-ESI: 330 (M+1).



Промежуточное соединение 127



трет-Бутил(амино-(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат

Стадия 1. Метил-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат

В перемешиваемый раствор метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфината (40 г, 181 ммоль) в THF (500 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 7,95 г, 199 ммоль) при 0°C на бане со льдом/этанолом. В данный реакционный раствор добавляли по каплям MeI (51,3 г, 362 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) при 0°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл EtOAc и органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 32 г (75,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 236 (M+1).

Стадия 2. 2-(2-Метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамид

В перемешиваемый раствор метил-2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфината (20 г, 85 ммоль) в THF (500 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли по каплям KHMDS в THF (1 M, 1,0 л, 1,0 моль) при -78°C на бане с жидким азотом/этанолом. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при -78°C на бане с жидким азотом/этанолом. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме.

Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 14 г (74,8%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 221,0 (M+1).

Стадия 3. трет-Бутил-((2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)сульфинил)карбамат

В перемешиваемый раствор 2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфинамида (10 г, 45,4 ммоль) в THF (250 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 3,63 г, 90,8 ммоль) при 0°C на бане со льдом/этанолом. В данный раствор добавляли порциями Woc_2O (9,91 г, 45,4 ммоль) при 0°C на бане со льдом/этанолом. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 12 г (82,5%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 321,1 (M+1).

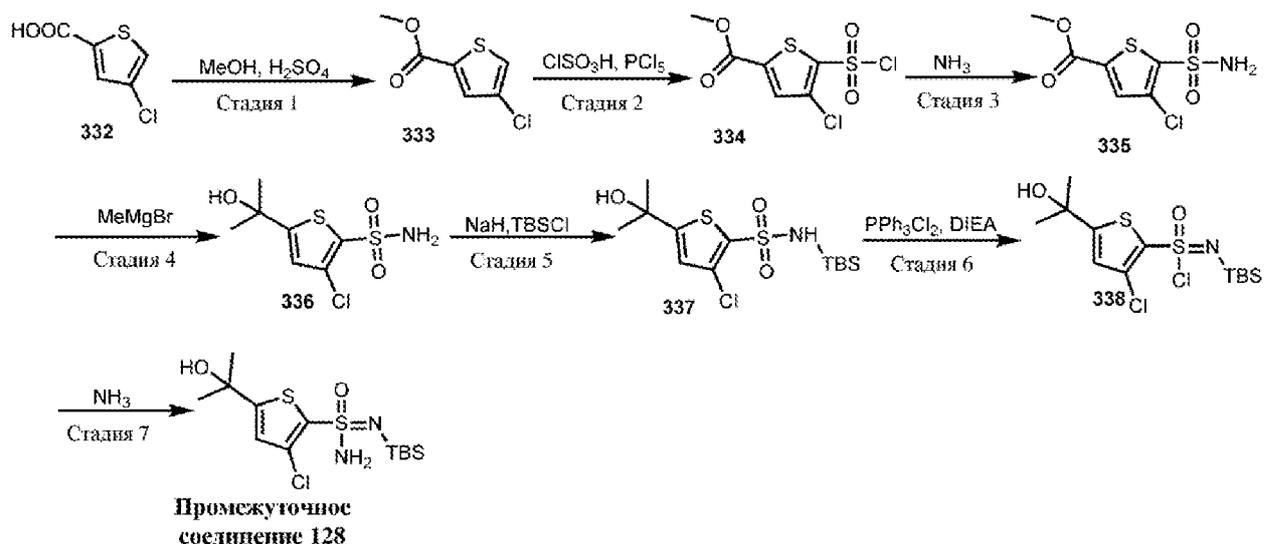
Стадия 4. трет-Бутил(хлор-(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат

В перемешиваемый раствор трет-бутил-N-[[2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]сульфинил]карбамата (11 г, 34,3 ммоль) в THF (200 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли небольшими порциями NCS (13,8 г, 103 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Данный реакционный раствор применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

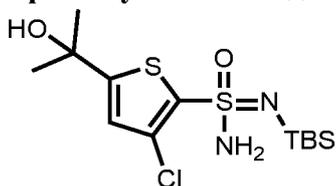
Стадия 5. трет-Бутил(амино-(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат

Барботировали газообразный NH_3 в перемешиваемый раствор трет-бутил-(хлор-(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (полученного на последней стадии) в THF (200 мл) в течение 15 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 7,0 г (60,8% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 66



Промежуточное соединение 128



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-3-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид

Стадия 1. Метил-4-хлортиофен-2-карбоксилат

В перемешиваемый раствор 4-хлортиофен-2-карбоновой кислоты (9,0 г, 55 ммоль) в MeOH (100 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли по каплям H₂SO₄ (8,0 мл) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 70°C на масляной бане. Реакционный раствор медленно выливали в 80 мл воды/льда. Регулировали значение pH раствора до pH 10 с помощью KOH (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 80 мл DCM. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 8,0 г (81,8%) метил-4-хлортиофен-2-карбоксилата в виде желтого масла. MS-ESI: 177/179 (M+1).

На стадиях 2-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **292** в соединение **295**, показанное на схеме 59, с получением соединения **336** из соединения **333**. MS-ESI: 254/256 (M-1).

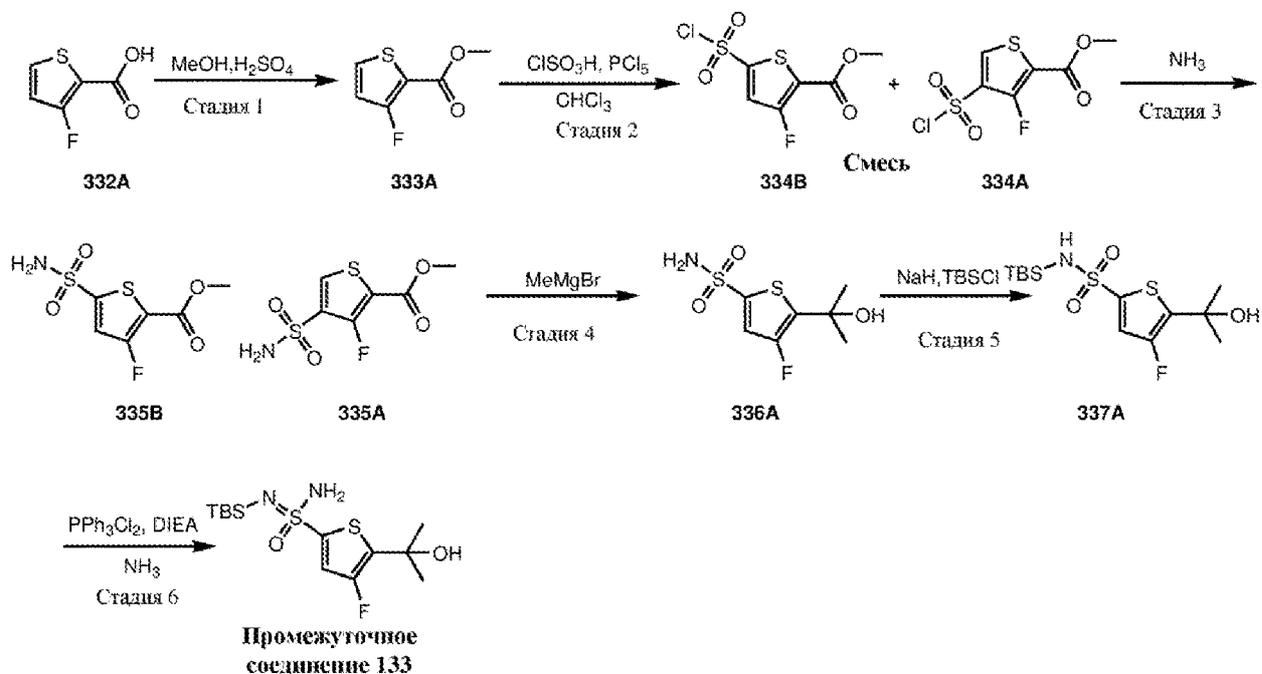
На стадиях 5-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **128** из соединения **336**. MS-ESI: 369/371 (M+1).

Таблица 28. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **332** в промежуточное соединение **128**, показанное на схеме **66**, из подходящих исходных материалов.

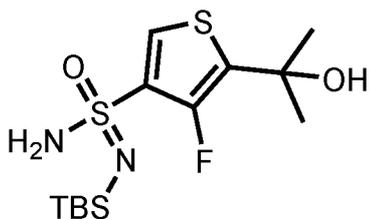
№ промежуточног	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса

о соединения			[M-H] ⁻
Промежуточное соединение 129		N ¹ -(трет-Бутилдиметилсилил)-4-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	369/371
Промежуточное соединение 130		N-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид	349
Промежуточное соединение 131		N ¹ -(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиофен-2-сульфонимидамид	349
Промежуточное соединение 132		3-Бром-N ¹ -(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	413/415

Схема 66А



Промежуточное соединение 133



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-3-сульфонимидамид

На стадии 1 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **332** в соединение **333**, показанное на схеме 66, с получением соединения **333А** из соединения **332А**. MS-ESI: 161 (M+1).

Стадия 2. Смесь метил-5-(хлорсульфонил)-3-фтортиофен-2-карбоксилата (основной) и метил-4-(хлорсульфонил)-3-фтортиофен-2-карбоксилата (второстепенный)

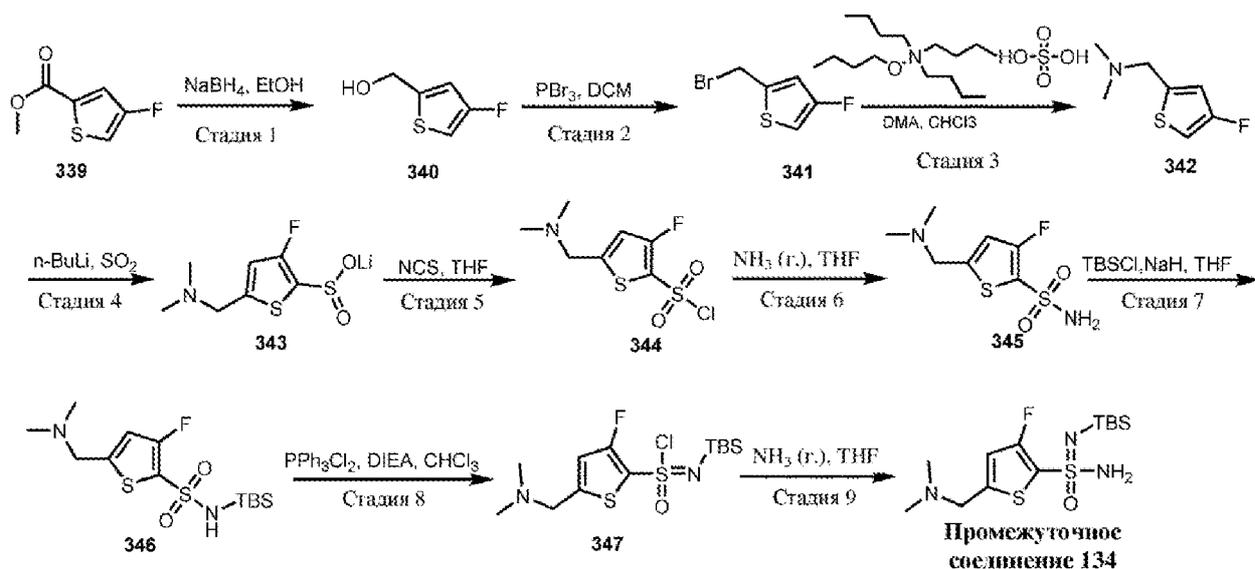
В перемешиваемый раствор метил-3-фтортиофен-2-карбоксилата (10 г, 62,5 ммоль) в CHCl_3 (100 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли по каплям ClSO_3H (21,8 г, 187 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Затем к вышеуказанному добавляли PCl_5 (65 г, 312 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 60°C . Реакционный раствор очень медленно выливали в 500 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×500 мл DCM и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 . В результате этого получали раствор, представляющий собой смесь указанных в заголовке соединений в DCM (1,5 л), и его применяли для следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3. Метил-3-фтор-5-сульфамоилтиофен-2-карбоксилат (основной) и метил-3-фтор-4-сульфамоилтиофен-2-карбоксилат (второстепенный)

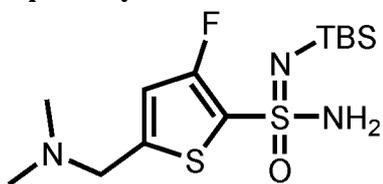
В раствор на основе DCM, полученный на последней стадии, барботировали NH_3 (газ) при 0°C в течение 15 минут. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т., затем концентрировали в глубоком вакууме. Неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 5,4 г (36% за две стадии) метил-3-фтор-5-сульфамоилтиофен-2-карбоксилата (соединение **335В**, основное) и 1,8 г (12% за две стадии) метил-3-фтор-4-сульфамоилтиофен-2-карбоксилата (соединение **335А**, второстепенное), обоих в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 238 (M-1). Соединение **335В**: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (br s, 2H), 7,63 (s, 1H), 3,86 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -110,93. Соединение **335А**: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,87 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -113,16.

На стадиях 4-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **335** в промежуточное соединение **128**, показанное на схеме 66, с получением промежуточного соединения **133** из соединения **335А**. MS-ESI: 353 (M+1).

Схема 67



Промежуточное соединение 134



N'-(*tert*-Бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонимидаид

Стадия 1. (4-Фтортиофен-2-ил)метанол

В перемешиваемый раствор метил-4-фтортиофен-2-карбоксилата (10 г, 62,4 ммоль) в этаноле (300 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли порциями NaBH_4 (4,62 г, 125 ммоль) при 0°C на бане со льдом/этанолом. Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Затем смесь концентрировали и экстрагировали с помощью 3×100 мл EtOAc . Органический слой объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 6,4 г (77,6%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 133 ($\text{M}+1$).

Стадия 2. 2-(Бромметил)-4-фтортиофен

В перемешиваемый раствор (4-фтортиофен-2-ил)метанола (8,5 г, 64,3 ммоль) в DCM (70 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли по каплям PBr_3 (19,2 г, 70,8 ммоль) при 0°C на бане со льдом/этанолом. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C . Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора дополнительно в течение 12 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Затем смесь концентрировали и экстрагировали с помощью 3×100 мл EtOAc . Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (15/85). В результате этого получали 7,0 г (55,8%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 194/196 ($\text{M}+1$).

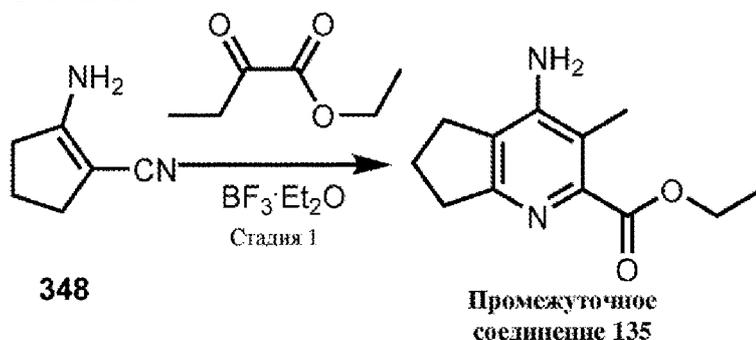
Стадия 3. 1-(4-Фтортиофен-2-ил)-N, N-диметилметанамин

В перемешиваемый раствор 2-(бромметил)-4-фтортиофена (7,4 г, 37,9 ммоль) в CHCl_3 (50 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли бутокситрибутил- λ^4 -азансульфат (6,76 г, 19 ммоль) и DMA (37 мл, 425 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Затем органический растворитель удаляли и остаток экстрагировали с помощью 3×100 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (17/83). В результате этого получали 5,1 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 160 (M+1).

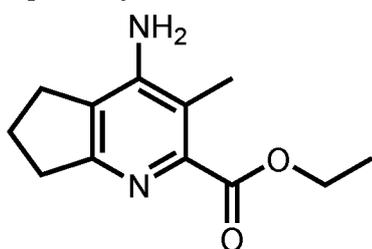
На стадиях 4-9 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **257** в промежуточное соединение **113**, показанное на схеме 54, с получением промежуточного соединения **134** из соединения **342**. MS-ESI: 352 (M+1).

Схемы промежуточных соединений на основе аминопиридинов. На схемах **68-83** проиллюстрировано получение промежуточных соединений на основе аминопиридинов.

Схема 68



Промежуточное соединение 135



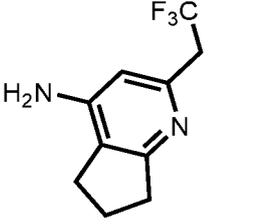
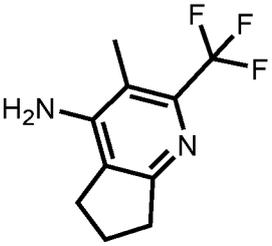
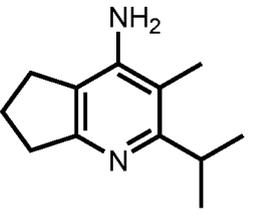
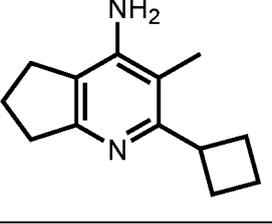
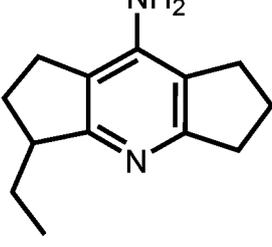
Этил-4-амино-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-карбоксилат

Стадия 1. Этил-4-амино-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-карбоксилат

В перемешиваемый раствор 2-аминоциклопент-1-ен-1-карбонитрила (20 г, 185 ммоль) в DCE (400 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли по каплям этил-2-оксобутаноат (24,1 г, 185 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (47 вес. %, 25 г, 370 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли с помощью 500 мл воды. Регулировали значение pH раствора до pH 8 с помощью K_2CO_3 (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×500 мл EtOAc. Органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали в вакууме.

Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 900 мг (2,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 221 (M+1).

Таблица 29. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **348** в промежуточное соединение **135**, показанное на схеме 68, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻
Промежуточное соединение 136		2-(2,2,2-Трифторэтил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	217
Промежуточное соединение 137		3-Метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	217
Промежуточное соединение 138		2-Изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	191
Промежуточное соединение 139		2-Циклобутил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	203
Промежуточное соединение 140		3-Этил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-амин	203

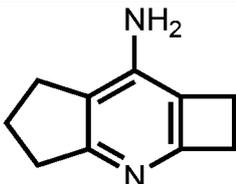
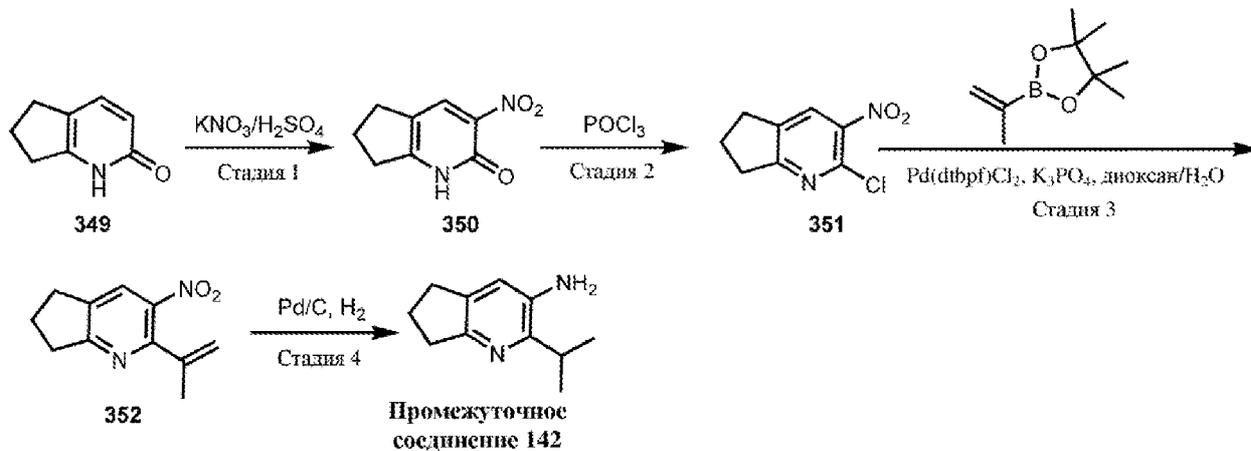
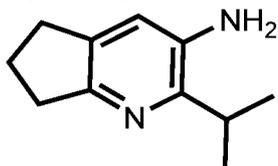
Промежуточное соединение 141		2,4,5,6-Тетрагидро-1H-циклобута[b]циклопента[e]пиридин-7-амин	161
------------------------------	---	---	-----

Схема 69

**Промежуточное соединение 142****2-Изопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-амин****Стадия 1. 3-Нитро-1,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[b]пиридин-2-он**

В перемешиваемый раствор 1,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[b]пиридин-2-она (5,0 г, 37 ммоль) в смеси DCM/конц. H_2SO_4 (10:1) (55 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли порциями KNO_3 (4,11 г, 40,7 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Полученный раствор выливали в 200 мл льда/воды. Смесь экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 621 мг (9,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 181 (M+1).

Стадия 2. 2-Хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин

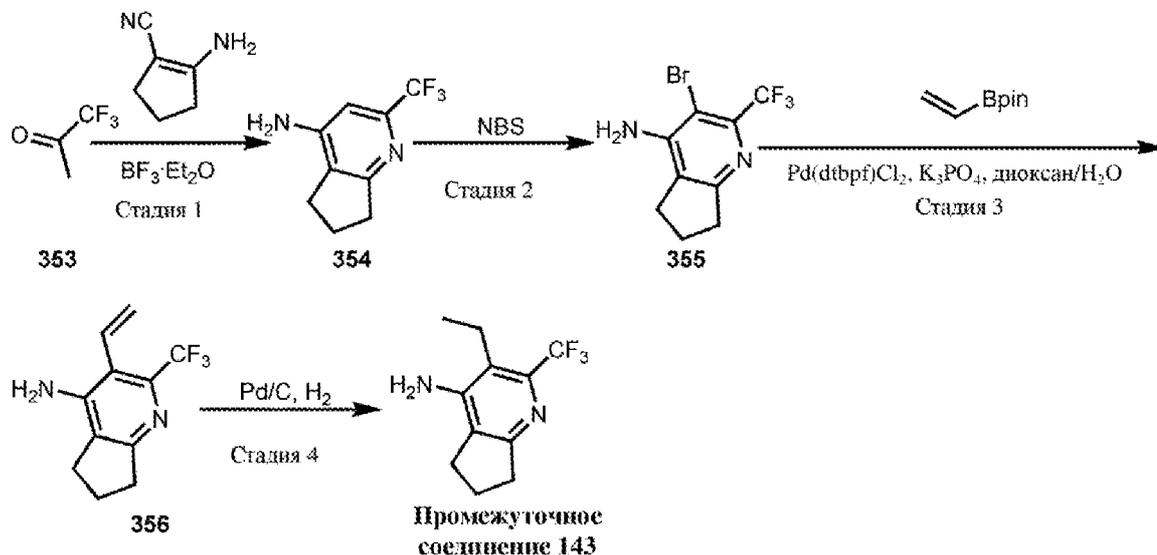
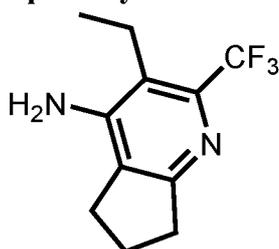
В перемешиваемый раствор 3-нитро-1,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[b]пиридин-2-она (621 мг, 3,4 ммоль) в MeCN (30 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли по каплям POCl_3 (2,61 г, 17 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 60°C и концентрировали в вакууме. Смесь растворяли в DCM. Затем раствор выливали в 10 мл воды/льда и экстрагировали с помощью 3×30 мл DCM. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 417 мг (61%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 199 (M+1).

Стадия 3. 3-Нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин

В перемешиваемый раствор 2-хлор-3-нитро-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина (410 мг, 2,1 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/Н₂О (5:1) (24 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (521 мг, 3,1 ммоль), К₃РО₄ (890 мг, 4,2 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (135 мг, 0,21 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 60°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью 20 мл Н₂О и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 235 мг (55,7%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 205 (M+1).

Стадия 4. 2-Изопропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-амин

В перемешиваемый раствор 3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина (235 мг, 1,15 ммоль) в MeOH (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли Pd/C (10 вес. %, 24 мг). Колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:4). В результате этого получали 197 мг (97%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 177 (M+1).

Схема 70**Промежуточное соединение 143**

3-Этил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин

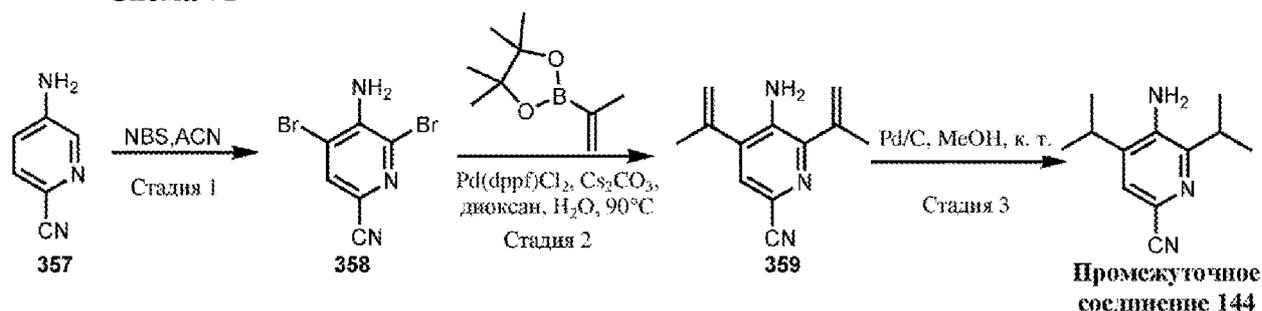
На стадии 1 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **348** в промежуточное соединение **135**, показанное на схеме 68, с получением соединения **354** из соединения **353**. MS-ESI: 203 (M+1).

Стадия 2. 3-Бром-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин

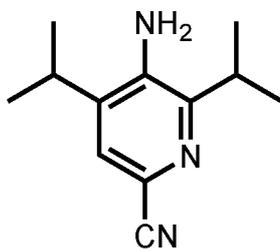
В перемешиваемый раствор 2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амина (1,5 г, 7,42 ммоль) в MeCN (200 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли NBS (10,6 г, 59,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл насыщ. Na₂S₂O₃ (водн.). Смесь экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1/3). В результате этого получали 1,1 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества. MS-ESI: 281/283 (M+1).

На стадиях 3-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **351** в промежуточное соединение **142**, показанное на схеме 69, с получением промежуточного соединения **143** из соединения **355**. MS-ESI: 231 (M+1).

Схема 71



Промежуточное соединение 144



5-Амино-4,6-диизопропилпиколинонитрил

На стадии 1 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **354** в соединение **355**, показанное на схеме 70, с получением соединения **358** из соединения **357**. MS-ESI: 276/278 (M+1).

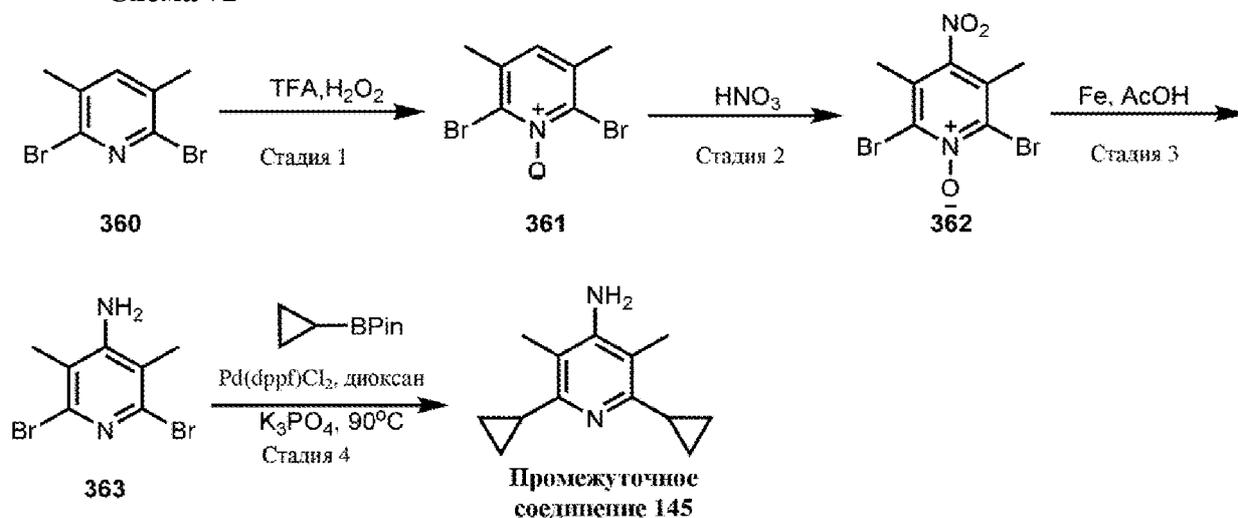
Стадия 2. 5-Амино-4,6-ди(проп-1-ен-2-ил)пиколинонитрил

В перемешиваемый раствор 5-амино-4,6-дибромпиколинонитрила (3,3 г, 12 ммоль) в диоксане (125 мл) и H₂O (17 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота

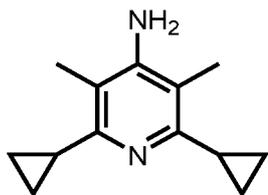
добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (5,0 г, 29,8 ммоль), Cs₂CO₃ (11,7 г, 35,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,74 г, 2,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C на масляной бане. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Реакционный раствор разбавляли с помощью 200 мл H₂O. Смесь экстрагировали с помощью 3 × 200 мл EtOAc и органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 1,96 г (82,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 200 (M+1).

На стадии 3 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **352** в промежуточное соединение **142**, показанное на схеме 69, с получением промежуточного соединения **144** из соединения **359**. MS-ESI: 204 (M+1).

Схема 72



Промежуточное соединение 145



2,6-Дикаклопропил-3,5-диметилпиридин-4-амин

Стадия 1. 2,6-Дибром-3,5-диметилпиридина 1-оксид

В перемешиваемый раствор 2,6-дибром-3,5-диметилпиридина (2,0 г, 7,55 ммоль) в TFA (20 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли по каплям H₂O₂ (30 вес. %, 4,0 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при 80°C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью 3 × 100 мл DCM. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,5 г (71%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 280/282/284 (M+1).

Стадия 2. 2,6-Дибром-3,5-диметил-4-нитропиридина 1-оксид

В перемешиваемый раствор 2,6-дибром-3,5-диметилпиридина 1-оксида (1,50 г, 5,34

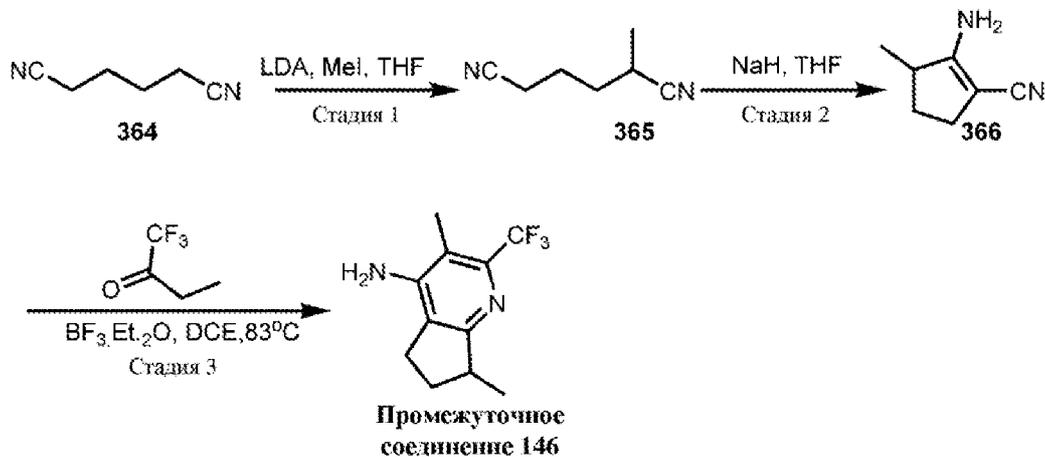
ммоль) в конц. H_2SO_4 (20 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли по каплям HNO_3 (4,0 мл) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 60°C на масляной бане. Реакционную смесь медленно выливали в 100 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,3 г (74,7%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 325/327/329 (M+1).

Стадия 3. 2,6-Дибром-3,5-диметилпиридин-4-амин

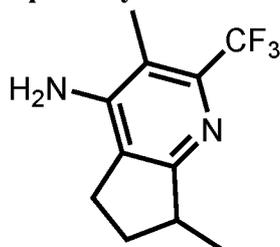
В перемешиваемый раствор 2,6-дибром-3,5-диметил-4-нитропиридина 1-оксида (1,3 г, 3,99 ммоль) в AcOH (20 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли порошок Fe (1,11 г, 0,020 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 14 ч. при 35°C . Нерастворимое вещество отфильтровывали и фильтрат разбавляли с помощью 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (от 1:10 до 1:3). В результате этого получали 900 мг (80,6%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 278/280/282 (M+1).

На стадии 4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **358** в промежуточное соединение **359**, показанное на схеме 71, с получением промежуточного соединения **145** из соединения **363**. MS-ESI: 203 (M+1).

Схема 73



Промежуточное соединение 146



3,7-Диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 2-Метилгександинитрил

В перемешиваемый раствор LDA (76,4 мл, 153 ммоль) в 200 мл THF в 3-горлой

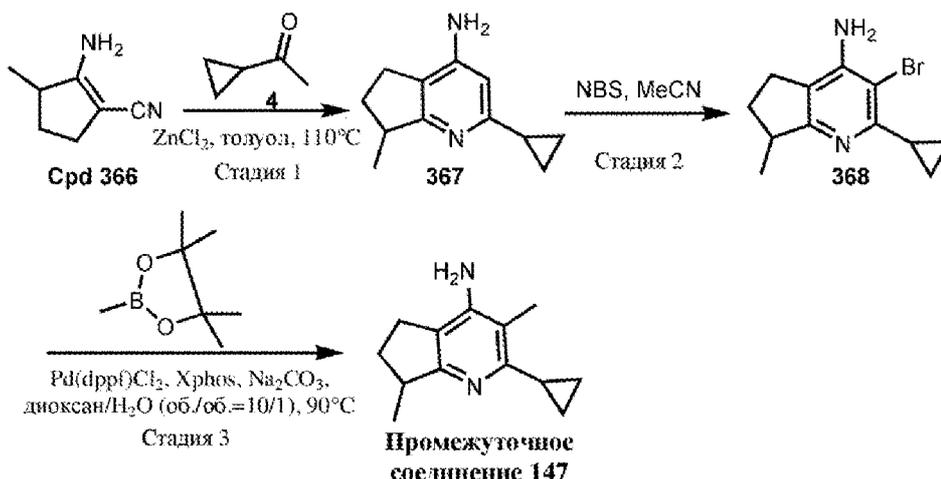
круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли по каплям холодный раствор адипонитрила (15 г, 139 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C на бане с жидким азотом/EtOH. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -78°C . В реакционную смесь добавляли по каплям CH_3I (21,7 г, 153 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C . Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -10°C . Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH_4Cl (100 мл). THF удаляли и смесь экстрагировали с помощью 3×200 мл EtOAc и органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 15 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 123 (M+1).

Стадия 2. 2-Амино-3-метилциклопент-1-ен-1-карбонитрил

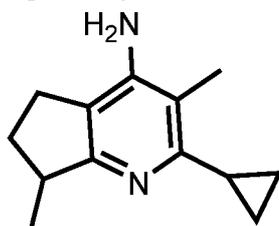
В перемешиваемый раствор 2-метилгександинитрила (15 г, 123 ммоль) в THF (450 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 9,84 г, 246 ммоль) при 0°C на бане со льдом/EtOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и затем в течение ночи при 80°C . Реакционную смесь гасили с помощью 200 мл H_2O . Смесь экстрагировали с помощью 3×300 мл EtOAc. Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 4,8 г (28%, за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 123 (M+1).

На стадии 3 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **348** в промежуточное соединение **135**, показанное на схеме 68, с получением промежуточного соединения **146** из соединения **366**. MS-ESI: 231 (M+1).

Схема 74



Промежуточное соединение 147



2-Циклопропил-3,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 2-Циклопропил-7-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 2-амино-3-метилциклопент-1-ен-1-карбонитрила (25,4 г, 208 ммоль) в толуоле (150 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли порциями 1-циклопропилэтан-1-он (35 г, 416 ммоль) и $ZnCl_2$ (31 г, 229 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 110°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл воды. Регулировали значение pH раствора до pH 14 с помощью NaOH (3 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH_4HCO_3 +0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 17% В до 18% В за 10 мин.; 254/210 нм; Rt: 9,30 мин. В результате этого получали 1,5 г (3,8%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 189 (M+1).

На стадии 2 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **354** в соединение **355**, показанное на схеме 70, с получением соединения **368** из соединения **367**. MS-ESI: 267/269 (M+1).

Стадия 3. 2-Циклопропил-3,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 3-бром-2-циклопропил-7-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амина (1,5 г, 5,61 ммоль) в диоксане (25 мл) и H_2O (2,5 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли Cs_2CO_3 (4,57 г, 14 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,46 г, 0,56 ммоль) и 2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолан (1,99 г, 14 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 90°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 50 мл DCM и органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 0,60 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 203 (M+1).

Таблица 30. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **366** в промежуточное соединение **147**, показанное на схеме 74, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточног о соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻

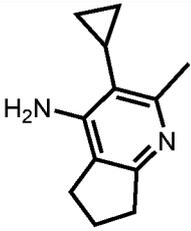
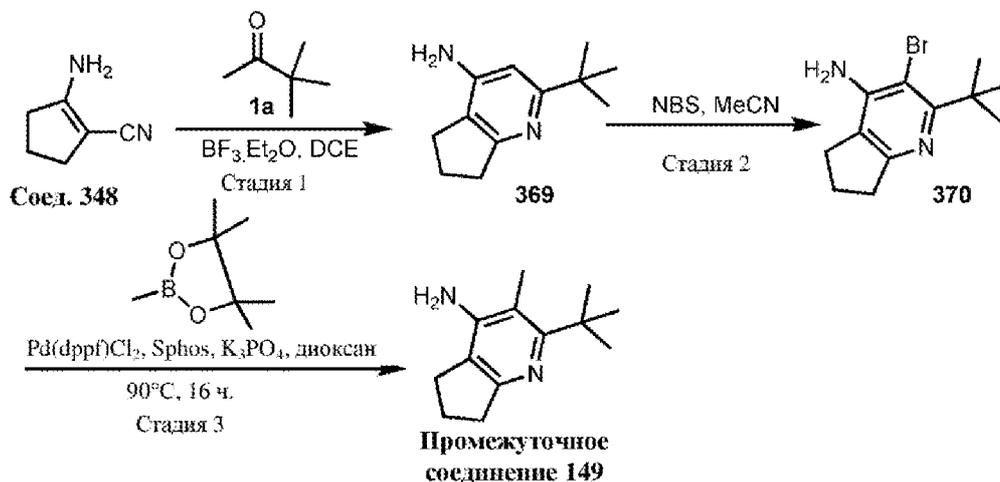
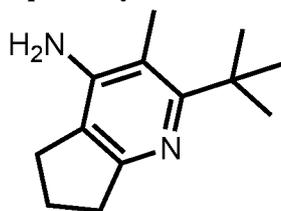
<p>Промежуточное соединение 148</p>		<p>3-Циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[<i>b</i>]пиридин-4-амин</p>	<p>189</p>
--	---	--	------------

Схема 75



Промежуточное соединение 149



2-(трет-Бутил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[*b*]пиридин-4-амин

На стадии 1 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **348** в промежуточное соединение **135**, показанное на схеме 68, с получением соединения **369** из соединения **348**. MS-ESI: 191 (M+1).

На стадии 2 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **354** в соединение **355**, показанное на схеме 70, с получением соединения **370** из соединения **369**. MS-ESI: 269/271 (M+1).

Стадия 3. 2-(трет-Бутил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[*b*]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 3-бром-2-(трет-бутил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[*b*]пиридин-4-амина (550 мг, 2,04 ммоль) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли Cs₂CO₃ (1,33 г, 4,09 ммоль), 2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолан (435 мг, 3,06 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (145 мг, 0,20 ммоль) и SPhos (84 мг, 0,20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционный раствор разбавляли с помощью 20 мл H₂O. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3 × 50 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (50:1). В результате этого

получали 243 мг (58%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 205 (M+1).

Таблица 31. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **348** в промежуточное соединение **149**, показанное на схеме 75, из подходящих исходных материалов.

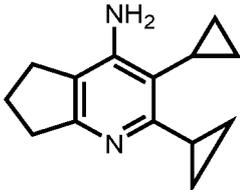
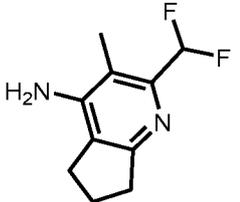
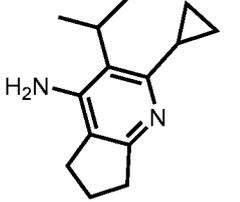
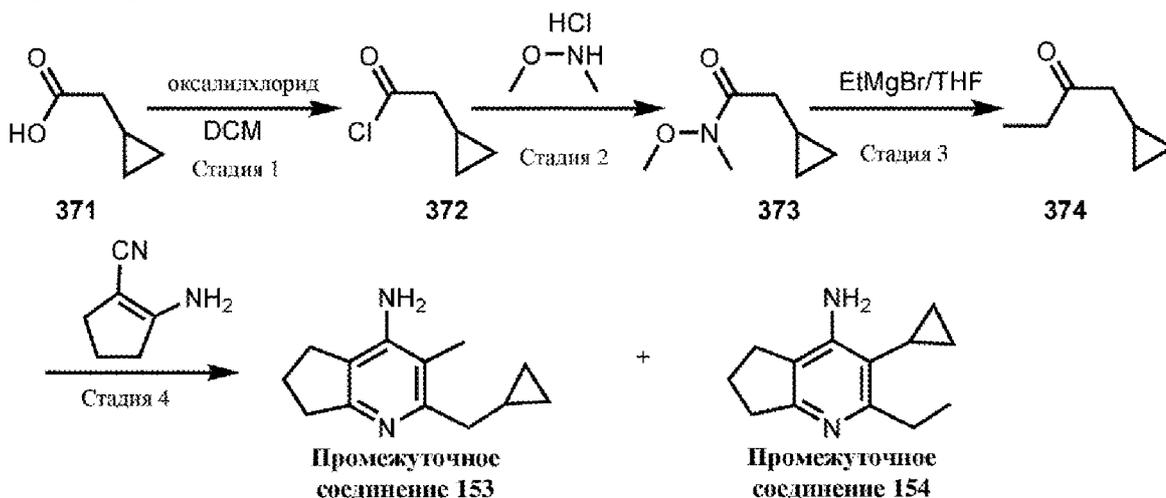
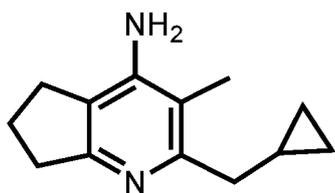
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻
Промежуточное соединение 150		2,3-Дициклопропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	215
Промежуточное соединение 151		2-(Дифторметил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	199
Промежуточное соединение 152		2-Циклопропил-3-изопропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	217

Схема 76

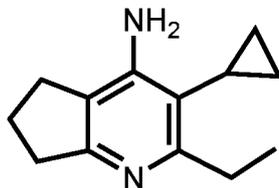


Промежуточное соединение 153



2-(Циклопропилметил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

Промежуточное соединение 154



3-Циклопропил-2-этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 2-Циклопропилацетилхлорид

В перемешиваемый раствор 2-циклопропилуксусной кислоты (10 г, 99,9 ммоль) в DCM (200 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли по каплям оксалилхлорид (14 г, 110 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 10 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Стадия 2. 2-Циклопропил-N-метокси-N-метилацетамид

В перемешиваемый раствор 2-циклопропилацетилхлорида (10 г, неочищенный) в DCM (200 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли TEA (25,7 г, 254 ммоль), с последующим добавлением по каплям гидрохлорида N, O-диметилгидроксиламина (16,4 г, 169 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью 3 × 200 мл DCM и органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 22 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 144 (M+1).

Стадия 3. 1-Циклопропилбутан-2-он

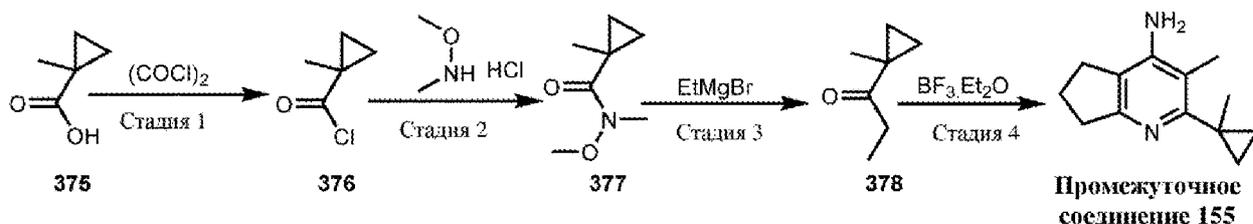
В перемешиваемый раствор 2-циклопропил-N-метокси-N-метилацетамида (20 г, 140 ммоль) в THF (200 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли по каплям EtMgBr в Et₂O (2 M, 91 мл, 182 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при к. т. Затем реакцию гасили путем добавления 200 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью 3 × 200 мл DCM и органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 13 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости. MS-ESI: 113 (M+1).

Стадия 4. 2-(Циклопропилметил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин и

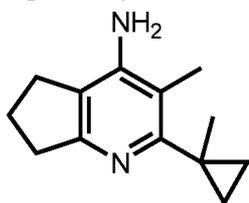
3-циклопропил-2-этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 1-циклопропилбутан-2-она (9,64 г, 89,1 ммоль) в DCE (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли по каплям 1-циклопропилбутан-2-он (10 г, 89 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (47 вес. %, 19 г, 134 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при 80°C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Регулировали значение pH раствора до pH 9 с помощью NaOH (3 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл DCM. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (от 100:1 до 10:1) с получением смеси. Затем смесь разделяли с помощью SFC при следующих условиях: Ultimate XB-NH2, $21,2 \times 250$ мм; 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2 , подвижная фаза B: EtOH (8 mM NH_3 -MeOH); расход: 60 мл/мин.; градиент: 35% B за 9 мин.; УФ 220 нм; Rt1: 6,25 мин., **промежуточное соединение 153**; Rt2: 7,40 мин., **промежуточное соединение 154**; вводимый объем: 1,1 мл; число прогонов: 100; в результате этого получали **промежуточное соединение 153 (4,0 г)** и **промежуточное соединение 154 (2,0 г)**. MS-ESI: 203 (M+1).

Схема 77



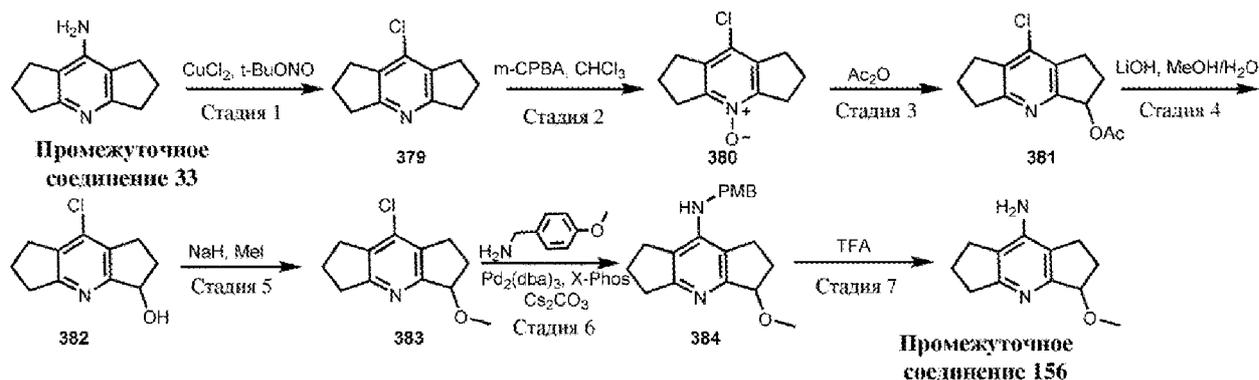
Промежуточное соединение 155

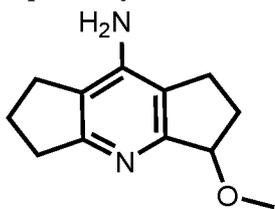


3-Метил-2-(1-метилциклопропил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин

На стадиях 1-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **371** в промежуточное соединение **153**, показанное на схеме 76, с получением промежуточного соединения **155** из соединения **375**. MS-ESI: 203 (M+1).

Схема 78



Промежуточное соединение 156**3-Метокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин****Стадия 1. 8-Хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин**

В перемешиваемый раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амина (1,75 г, 10 ммоль) в CHCl_3 (80 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли порциями трет-бутилнитрит (2,06 г, 20 ммоль) и CuCl_2 (2,70 г, 20 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь промывали с помощью 3×50 мл воды и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (10:1). В результате этого получали 1,1 г (57%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 194/196 (M+1).

Стадия 2. 8-Хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридина 4-оксид

В перемешиваемый раствор 8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридина (1,10 г, 5,7 ммоль) в CHCl_3 (60 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли порциями m-CPBA (1,96 г, 11,4 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. Na_2SO_3 при 0°C . Полученную смесь промывали с помощью 3×15 мл воды и высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 . Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (3:1). В результате этого получали 1,03 г (86,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 210/212 (M+1).

Стадия 3. 8-Хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-илацетат

Перемешивали раствор 8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридина 4-оксида (1,0 г, 4,8 ммоль) в Ac_2O (50 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали 550 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 252/254 (M+1).

Стадия 4. 8-Хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-ол

В перемешиваемый раствор 8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-илацетата (550 мг, неочищенный) в MeOH (25 мл) и H_2O (5 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли порциями NaOH (224 мг, 5,6 ммоль) при 0°C . Реакционный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 60°C . Смесью охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 550 мг (55%, за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 210/212 (M+1).

Стадия 5. 8-Хлор-3-метокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин

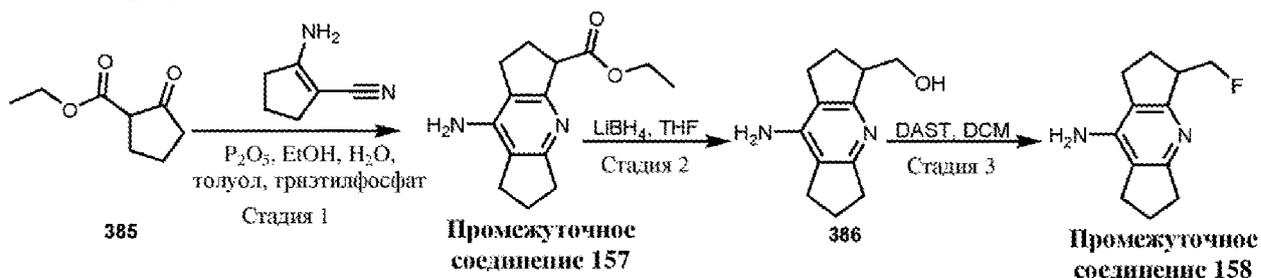
В перемешиваемый раствор 8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-ола (550 мг, 2,6 ммоль) в THF (25 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 208 мг, 5,2 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. В вышеуказанный раствор добавляли CH₃I (745 мг, 5,2 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (5 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали с помощью 3 × 15 мл EtOAc. Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (10:1). В результате этого получали (500 мг, 85%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 224/226 (M+1).

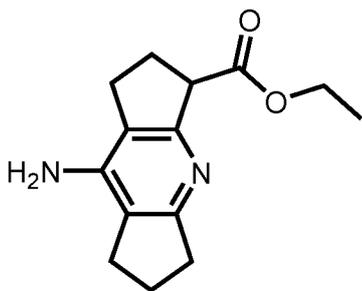
Стадия 6. 3-Метокси-N-(4-метоксибензил)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин

В перемешиваемый раствор 8-хлор-3-метокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридина (500 мг, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H₂O (1 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли (4-метоксифенил)метанамин (613 мг, 4,4 ммоль), и Cs₂CO₃ (1,45 г, 4,4 ммоль), и Pd₂(dba)₃ (20,5 мг, 0,022 ммоль), и X-Phos (21,31 мг, 0,045 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью 3 × 15 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (1:1). В результате этого получали 370 мг (51%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 325 (M+1).

Стадия 7. 3-Метокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин

Перемешивали раствор 3-метокси-N-(4-метоксибензил)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амина (370 мг, 1,14 ммоль) в TFA (10 мл) в течение 3 ч. при 80°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 450 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 205 (M+1).

Схема 79**Промежуточное соединение 157**

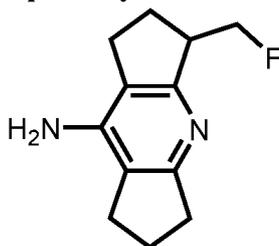


Этил-8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-карбоксилат

Стадия 1. Этил-8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-карбоксилат

В перемешиваемый раствор P_2O_5 (27,3 г, 192 ммоль) в толуоле (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли по каплям триэтилфосфат (22,5 г, 123 ммоль) при 55-60°C, с последующим добавлением по каплям этанола (2,20 г, 9,55 ммоль) при 55-60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор охлаждали до к. т., смесь 2-аминоциклопент-1-ен-1-карбонитрила (3,81 г, 35 ммоль) и этил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (5,0 г, 32 ммоль) в толуоле (20 мл) при к. т. Затем раствор перемешивали в течение 3,5 ч. при 55°C. Раствор охлаждали до к. т., добавляли по каплям воду (100 мл) при ниже 40°C на ледяной бане. Затем раствор перемешивали при 55°C в течение 30 мин. Водную фазу собирали и регулировали значение pH до pH 8 с помощью насыщ. раствора Na_2CO_3 . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл EtOAc, объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (17:1). В результате этого получали 1,1 г (15%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 247 (M+1).

Промежуточное соединение 158



3-(Фторметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин

Стадия 2. (8-Амино-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-ил)метанол

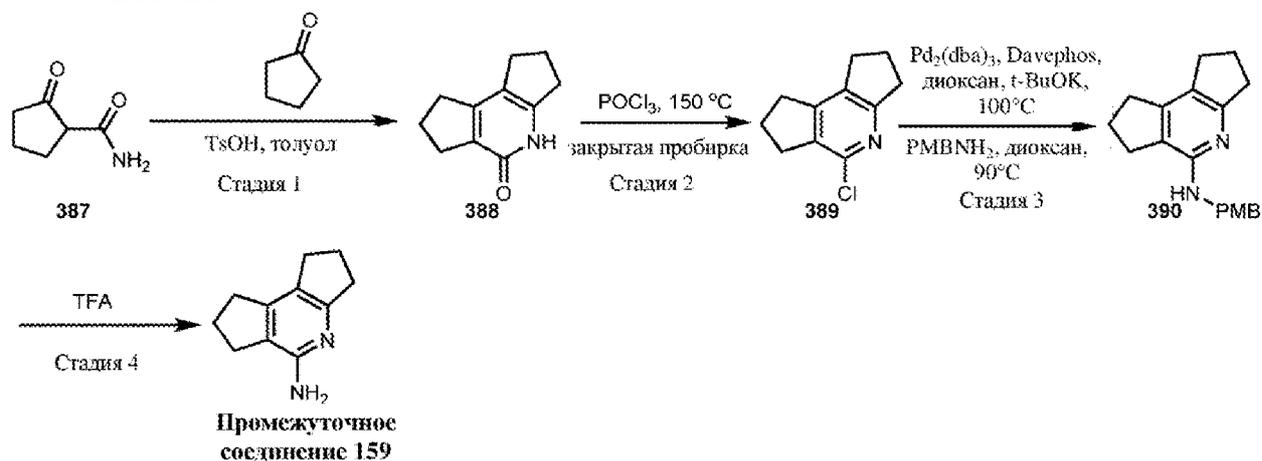
В перемешиваемый раствор этил-8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-карбоксилата (680 мг, 2,76 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли порциями $LiBH_4$ (180 мг, 8,28 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5 мл воды. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (8:1). В результате этого получали 220 мг (39%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-

белого твердого вещества. MS-ESI: 205 (M+1).

Стадия 3. 3-(Фторметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин

В перемешиваемый раствор (8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-ил)метанола (50 мг, 0,25 ммоль) в DCM (10 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли по каплям DAST (197 мг, 1,22 ммоль) при 0°C на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5 мл MeOH. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep OBD C18 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 25% В до 42% В за 7 мин.; 254/210 нм; Rt: 6,83 мин. В результате этого получали 75 мг (99%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 247 (M+1).

Схема 80



Промежуточное соединение 159



1,2,3,6,7,8-Гексагидродициклопента[b, d]пиридин-5-амин

Стадия 1. 2,3,4,6,7,8-Гексагидродициклопента[b, d]пиридин-5(1H)-он

В перемешиваемый раствор 2-оксоциклопентан-1-карбоксамид (2,0 г, 15,7 ммоль) в толуоле (80 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли циклопентанон (1,32 г, 15,7 ммоль) и TsOH (1,63 г, 9,44 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 120°C на масляной бане. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 301 мг (11%) указанного в заголовке соединения в виде

желтого твердого вещества. MS-ESI: 176 (M+1).

Стадия 2. 5-Хлор-1,2,3,6,7,8-гексагидродициклопента[b, d]пиридин

Перемешивали перемешиваемый раствор 2,3,4,6,7,8-гексагидродициклопента[b, d]пиридин-5(1H)-она (301 мг, 1,72 ммоль) в фосфорилтрихлориде (25 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в течение 16 ч. при 150°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (200 мл). Регулировали значение pH раствора до pH 7 с помощью NaOH (3 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 150 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 35% В до 80% В за 8 мин.; 254/210 нм; Rt: 7,00 мин. В результате этого получали 152 мг (46%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 194/196 (M+1).

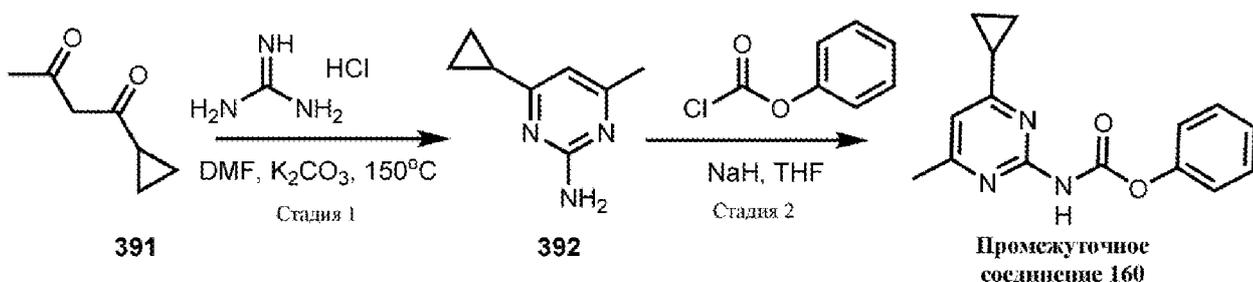
Стадия 3. N-(4-Метоксибензил)-1,2,3,6,7,8-гексагидродициклопента[b, d]пиридин-5-амин

В перемешиваемый раствор 5-хлор-1,2,3,6,7,8-гексагидродициклопента[b, d]пиридина (156 мг, 0,81 ммоль) в диоксане (25 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли 1-(4-метоксифенил)метанамин (221 мг, 1,62 ммоль), t-BuOK (272 мг, 2,43 ммоль), Pd₂(dba)₃ (74 мг, 0,081 ммоль) и Davephos (32 мг, 0,081 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью 3 × 50 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 168 мг (71%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 295 (M+1).

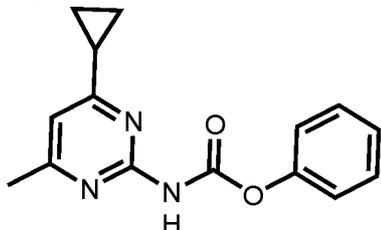
Стадия 4. 1,2,3,6,7,8-Гексагидродициклопента[b, d]пиридин-5-амин

В перемешиваемый раствор N-(4-метоксибензил)-1,2,3,6,7,8-гексагидродициклопента[b, d]пиридин-5-амина (100 мг, 0,34 ммоль) в CHCl₃ (5 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли по каплям TFA (5 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 65°C на масляной бане. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (10 мл). Регулировали значение pH раствора до pH 10 с помощью NaOH (3 M). Полученную смесь экстрагировали с помощью 3 × 20 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 50 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 175 (M+1).

Схема 81



Промежуточное соединение 160



Фенил-(4-циклопропил-6-метилпиримидин-2-ил)карбамат

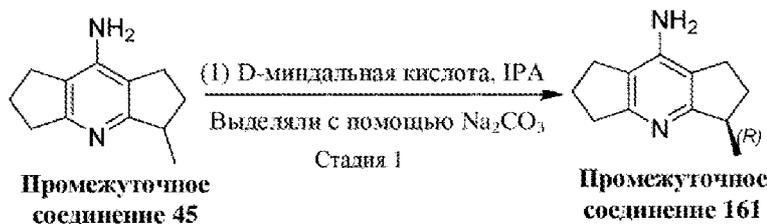
Стадия 1. 4-Циклопропил-6-метилпиримидин-2-амин

В перемешиваемый раствор 1-циклопропилбутан-1,3-диона (2,0 г, 16 ммоль) в DMF (20 мл) в закрытой пробирке объемом 100 мл добавляли K_2CO_3 (4,42 г, 32 ммоль) и гидрохлорид гуанидина (3,02 г, 32 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при $150^\circ C$ на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Смесь растворяли в 20 мл EtOAc. Полученную смесь промывали с помощью 2×50 мл H_2O . Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,6 г (68%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 150 (M+1).

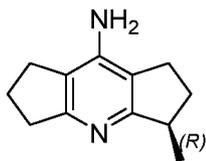
Стадия 2. Фенил-(4-циклопропил-6-метилпиримидин-2-ил)карбамат

В перемешиваемый раствор 4-циклопропил-6-метилпиримидин-2-амина (100 мг, 0,67 ммоль) в THF (20 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 53,6 мг, 1,34 ммоль) и фенилхлорформиат (115 мг, 0,74 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч. при к. т. Реакционный раствор гасили с помощью H_2O (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью 3×20 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 150 мг (83%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 270 (M+1).

Схема 82



Промежуточное соединение 161



(R)-3-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин

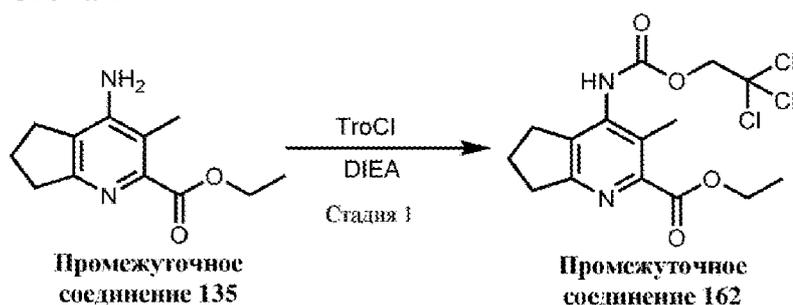
Стадия 1. (R)-3-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амин

Нагревали перемешиваемый раствор 3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-амина (47 г, 250 ммоль) в изопропиловом спирте (423 мл) до 80°C в 3-горлой колбе объемом 1 л, оснащенной холодильником и мешалкой. Поддерживали перемешивание раствора в течение 0,5 ч. Раствор охлаждали до приблизительно 50°C. Раствор фильтровали при данной температуре через воронку Бюхнера с удалением нерастворимых примесей. Твердое вещество промывали изопропиловым спиртом (3 × 10 мл). Фильтрат переносили в круглый флакон и концентрировали до 350 г. Раствор переносили в 3-горлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную механической мешалкой и обратным холодильником, на масляной бане. Круглый флакон промывали с помощью 27 г изопропилового спирта для переноса всего материала в 3-горлую колбу объемом 2 л. Полученный раствор нагревали до 80°C и добавляли по каплям раствор (R)-(-)-миндальной кислоты (38 г, 250 ммоль) в изопропиловом спирте (188 мл) при данной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 мин. Систему охлаждали ступенчато по 5°C и добавляли небольшое количество затравочных кристаллов продукта. Если затравка растворялась, повторяли вышеуказанную операцию. Когда систему охлаждали до 65°C, затравка не растворялась, и кристаллы начинали расти, система медленно становилась мутной, раствор перемешивали в течение 30 минут при данной температуре. После этого раствор перемешивали и поддерживали в течение 30 минут, при этом температуру понижали ступенчато по 5°C стадий, пока температура системы не составляла 40°C. Прекращали нагревание масляной бани и смесь медленно охлаждали до 28°C. Через 16 ч. отслеживали значение ее твердого вещества (96% ее). Твердое вещество собирали путем фильтрации. Полученное твердое вещество суспендировали в изопропиловом спирте (180 мл) в течение 1 ч. и снова фильтровали. Фильтрат декантировали и осадок промывали изопропиловым спиртом для хроматографии (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (35 г, выход 40,5%, 98% ее, которое содержит 13,8% IPA). Твердое вещество растворяли в воде (420 мл) и концентрировали с получением 29,2 г белого твердого вещества (KF=5,1%). Маточный раствор объединяли и концентрировали с получением 56,7 г S-изомера (75% ее, содержит 17,8% IPA) в виде пены. Затем отделяли 26,9 г (R) соли с помощью водн. Na₂CO₃ (4 М, 500 мл) и экстрагировали с помощью 3 × 300 мл EA, затем органическую фазу промывали с помощью 500 мл солевого раствора и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 14,3 г (выход 38%, 98% ее, LCAP=96%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 189 (M+1). Способ хирального анализа: колонка: CHIRALPAK IC 4,6 × 150 мм, 3 мкм.

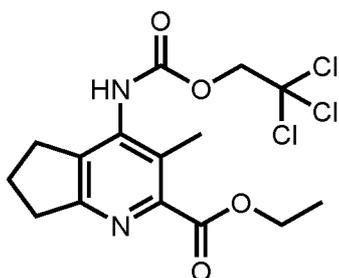
Подвижная фаза: Нех (0,1% DEA):IPA=85:15. Температура колонки: 30°C. Расход: 1,0 мл/мин. Отслеживание: УФ 254 нм. Промежуточное соединение **161** соответствует первому пику со временем удерживания, составляющим 5,8 мин. энантиомер S соответствует второму пику со временем удерживания, составляющим 7,0 мин.

В отдельном эксперименте, кристаллы получали из промежуточного соединения 45 и (S)-(+)-миндальной кислоты с применением подобный процедур. Было обнаружено с помощью рентгеноструктурной кристаллографии монокристаллов, что структура данной соли представляет собой (S)-энантиомер промежуточного соединения 45. Следовательно, промежуточное соединение **161** характеризуется (R)-конфигурацией.

Схема 83



Промежуточное соединение 162



Этил-3-метил-4-(((2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-карбоксилат

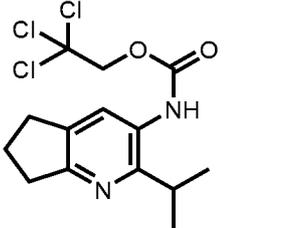
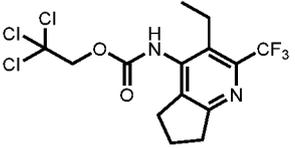
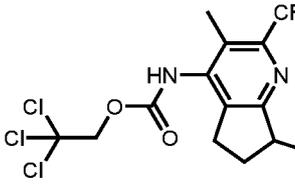
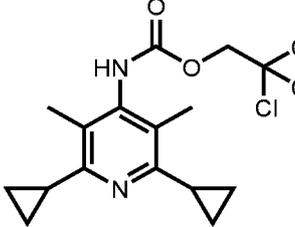
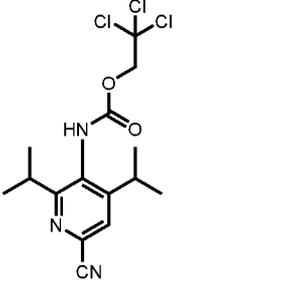
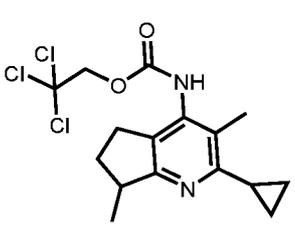
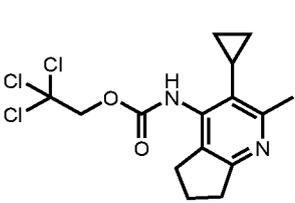
Стадия 1. Этил-3-метил-4-(((2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-карбоксилат

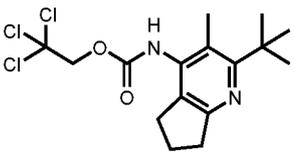
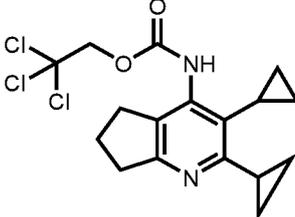
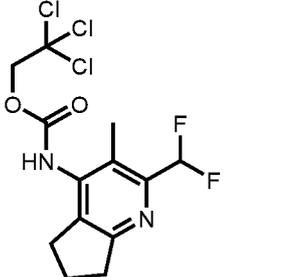
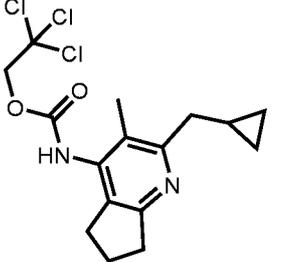
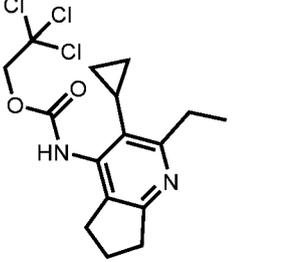
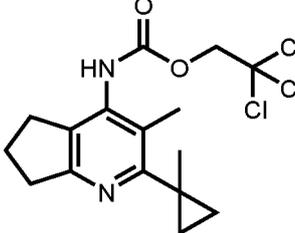
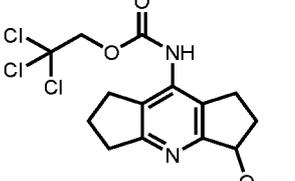
В перемешиваемый раствор этил-4-амино-3-метил-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-карбоксилата (500 мг, 2,27 ммоль) в THF (30 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли DIEA (587 мг, 4,54 ммоль) при к. т., с последующим добавлением по каплям 2,2,2-трихлорэтилхлорформиата (962 мг, 4,54 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционный раствор гасили с помощью H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью 3 × 50 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 610 мг (68%) указанного в заголовке соединения в виде коричнево-желтого твердого вещества. MS-ESI: 395/397/399 (M+1).

Таблица 32. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения промежуточного соединения

135 в промежуточное соединение 162, показанное на схеме 83, из подходящих исходных материалов.

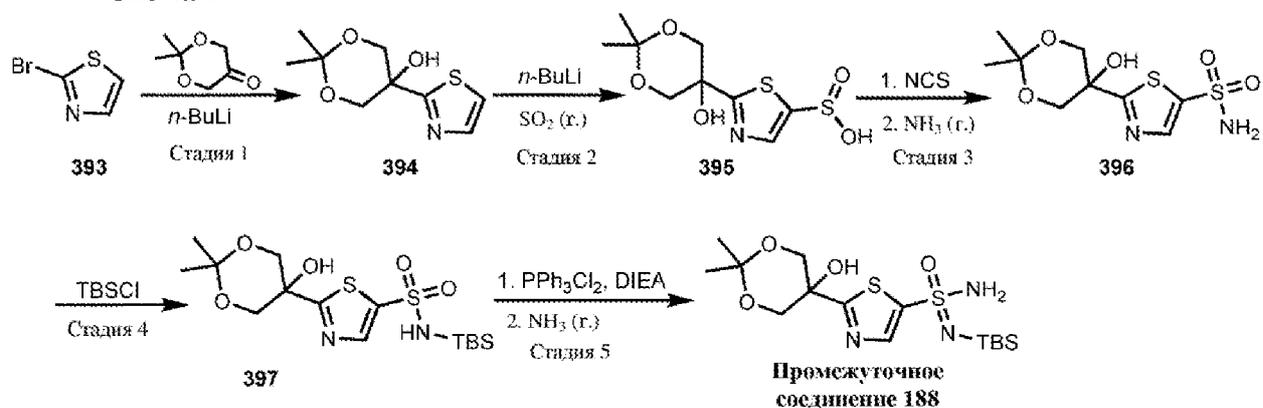
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻
Промежуточное соединение 163		2,2,2-Трихлорэтил-(2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат	391/393/395
Промежуточное соединение 164		2,2,2-Трихлорэтил-(3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат	391/393/395
Промежуточное соединение 165		2,2,2-Трихлорэтил-(2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат	365/367/369
Промежуточное соединение 166		2,2,2-Трихлорэтил-(2-циклобутил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат	377/379/381
Промежуточное соединение 167		2,2,2-Трихлорэтил-(3-этил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б,е]пиридин-8-ил)карбамат	377/379/281
Промежуточное соединение 168		2,2,2-Трихлорэтил-(2,4,5,6-тетрагидро-1Н-циклобута[б]циклопента[е]пиридин-7-ил)карбамат	335/337/339

Промежуточное соединение 169		2,2,2-Трихлорэтил-(2-изопропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-ил)карбамат	351/353/355
Промежуточное соединение 170		2,2,2-Трихлорэтил-(3-этил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	405/407/409
Промежуточное соединение 171		2,2,2-Трихлорэтил-(3,7-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	405/407/409
Промежуточное соединение 172		2,2,2-Трихлорэтил-(2,6-дициклопропил-3,5-диметилпиридин-4-ил)карбамат	377/379/381
Промежуточное соединение 173		2,2,2-Трихлорэтил-(6-циано-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамат	378/380/382
Промежуточное соединение 174		2,2,2-Трихлорэтил-(2-циклопропил-3,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	377/379/381
Промежуточное соединение 175		2,2,2-Трихлорэтил-(3-циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	363/365/367

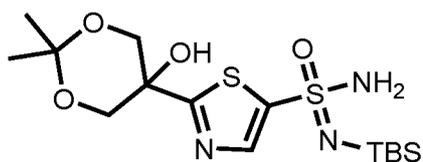
Промежуточное соединение 176		2,2,2-Трихлорэтил-(2-(трет-бутил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	379/381/383
Промежуточное соединение 177		2,2,2-Трихлорэтил-(2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	389/391/393
Промежуточное соединение 178		2,2,2-Трихлорэтил-(2-(диформетил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	373/375/377
Промежуточное соединение 179		2,2,2-Трихлорэтил-(2-(циклопропилметил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	377/379/381
Промежуточное соединение 180		2,2,2-Трихлорэтил-(3-циклопропил-2-этил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	377/379/381
Промежуточное соединение 181		2,2,2-Трихлорэтил-(3-метил-2-(1-метилциклопропил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	377/379/381
Промежуточное соединение 182		2,2,2-Трихлорэтил-(3-метокси-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[2,3-б]пиридин-8-ил)карбамат	379/381/383

Промежуточное соединение 183		Этил-8-(((2,2,2-трихлорэтокси)карбонил)амино)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-3-карбоксилат	421/423/425
Промежуточное соединение 184		2,2,2-Трихлорэтил-(1,2,3,6,7,8-гексагидродициклопента[b,d]пиридин-5-ил)карбамат	349/351/353
Промежуточное соединение 185		2,2,2-Трихлорэтил-(R)-(3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамат	363/365/367
Промежуточное соединение 186		2,2,2-Трихлорэтил-(2-циклопропил-3-изопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	391/393/395
Промежуточное соединение 187		2,2,2-Трихлорэтил-(3-(фторметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамат	381/383/385

Схема 84



Промежуточное соединение 188



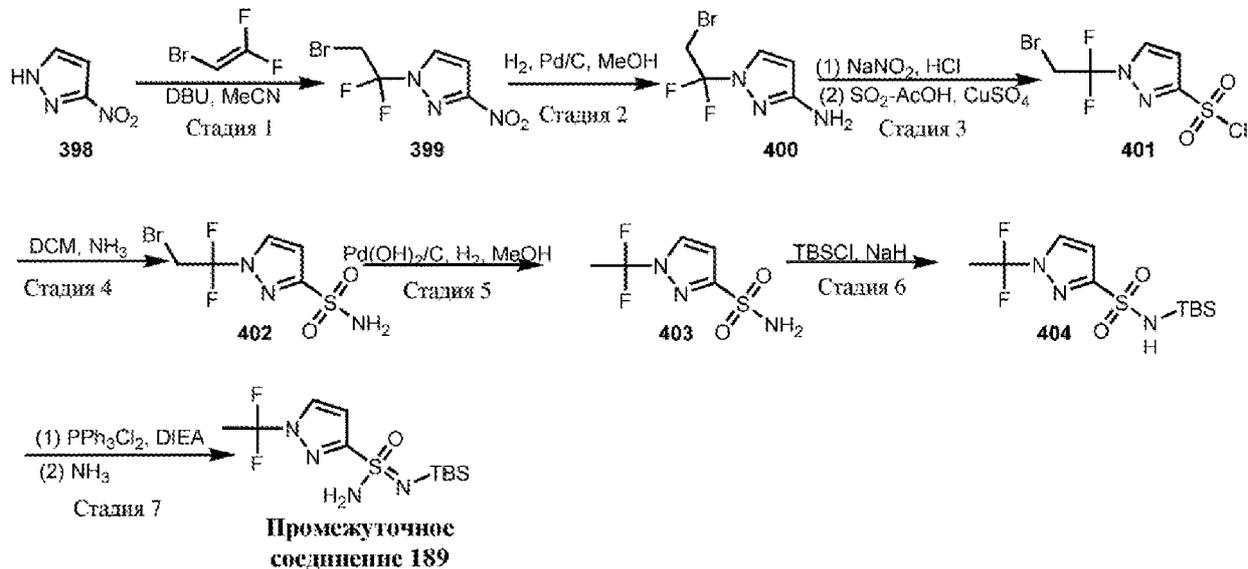
N'-(трет-бутилдиметилсиллил)-2-(5-гидрокси-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. 2,2-Диметил-5-(тиазол-2-ил)-1,3-диоксан-5-ол

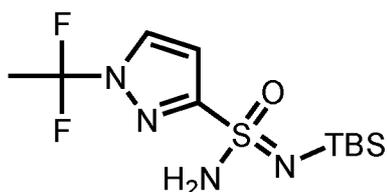
В перемешиваемый раствор 2-бромтиазола (4,89 г, 30,0 ммоль) в THF (200 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли по каплям *n*-BuLi в гексане (2,5 М, 12,0 мл, 30 ммоль) при -70°C в жидком азоте/этаноле. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -70°C . Затем добавляли по каплям 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-он (3,9 г, 30 ммоль) в THF (10 мл) при -70°C . Полученный раствор перемешивали дополнительно в течение 30 мин. при к. т. Реакционный раствор гасили с помощью H_2O (200 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1/10). В результате этого получали 3,2 г (50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 216 (M+1).

На стадиях 2-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **257** в промежуточное соединение **113**, показанное на схеме 54, с получением промежуточного соединения **188** из соединения **394**. MS-ESI: 408 (M+1).

Схема 85



Промежуточное соединение 189



N'-(трет-Бутилдиметилсиллил)-1-(1,1-дифторэтил)-1H-пирозол-3-сульфонимидамид

Стадия 1. 1-(2-Бром-1,1-дифторэтил)-3-нитро-1H-пиразол

В перемешиваемый раствор 2-бром-1,1-дифторэтена (8,5 г, 59 ммоль) в MeCN (30 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли небольшими порциями 3-нитро-1H-пиразол (6,7 г, 59 ммоль) при -30°C с последующим добавлением по каплям DBU (18,1 г, 119 ммоль) при -30°C . Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при -20°C . Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM. Органический слой высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 4,2 г (28%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 256/258 (M+1).

Стадия 2. 1-(2-Бром-1,1-дифторэтил)-1H-пиразол-3-амин

В перемешиваемый раствор 1-(2-бром-1,1-дифторэтил)-3-нитро-1H-пиразола (2,0 г, 7,81 ммоль) в MeOH (20 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли порциями $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 вес. %, 395 мг) при к. т. Колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 200 мг (11%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 226/228 (M+1).

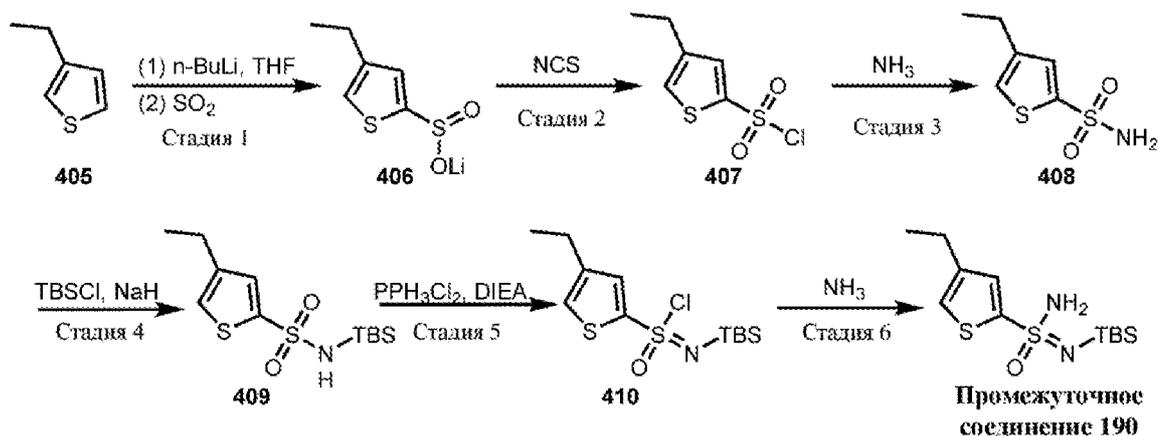
На стадиях 3-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **183** в соединение **185**, показанное на схеме 43, с получением соединения **402** из соединения **400**. MS-ESI: 290/292 (M+1).

Стадия 5. 1-(1,1-Дифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

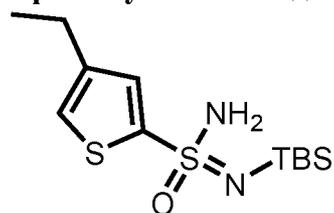
В перемешиваемый раствор 1-(2-бром-1,1-дифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонамида (1,0 г, 3,45 ммоль) в MeOH (40 мл) в реакторе высокого давления объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли порциями $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 вес. %, 200 мг) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч. при 70°C в атмосфере водорода (10 атм.). Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 620 мг (85%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 210 (M-1).

На стадиях 6-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **189** из соединения **403**. MS-ESI: 325 (M+1).

Схема 86



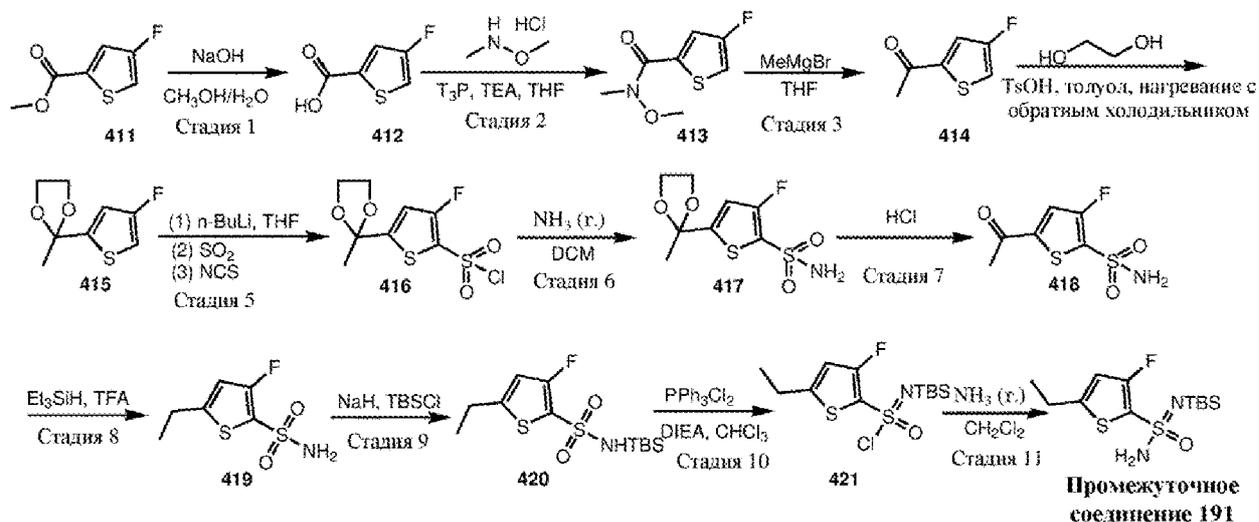
Промежуточное соединение 190



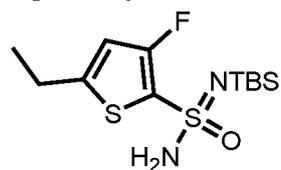
N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-этилтиофен-2-сульфонимидаид

На стадиях 1-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **257** в промежуточное соединение **133**, показанное на схеме 54, с получением промежуточного соединения **190** из соединения **405**. MS-ESI: 305 (M+1).

Схема 87



Промежуточное соединение 191



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-этил-3-фтортиофен-2-сульфонимидаид

Стадия 1. 4-Фтортиофен-2-карбоновая кислота

В перемешиваемый раствор метил-4-фтортиофен-2-карбоксилата (300 мг, 1,87

ммоль) в MeOH (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли по каплям раствор NaOH (300 мг, 7,49 ммоль) в H₂O (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Регулировали значение pH раствора до pH 4 с помощью HCl (6 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 20 мл EtOAc и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 200 мг (73%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 145 (M-1).

Стадия 2. 4-Фтор-N-метокси-N-метилтиофен-2-карбоксамид

В перемешиваемый раствор 4-фтортиофен-2-карбоновой кислоты (200 мг, 1,37 ммоль) в THF (15 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли TEA (346 мг, 3,42 ммоль) и гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (202 мг, 2,06 ммоль) при к. т. В перемешиваемый раствор добавляли по каплям ТЗР в EtOAc (50 вес. %, 1,74 г, 2,74 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционный раствор гасили с помощью 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 20 мл EtOAc, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 200 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 190 (M+1).

Стадия 3. 1-(4-Фтортиофен-2-ил)этан-1-он

В перемешиваемый раствор 4-фтор-N-метокси-N-метилтиофен-2-карбоксамид (200 мг, 1,06 ммоль) в THF (10 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли по каплям MeMgBr в THF (3,0 M, 0,53 мл, 1,59 ммоль) при перемешивании при 0°C за 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл NH₄Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 10 мл DCM. Объединенный экстракт высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 120 мг (79%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 145 (M+1).

Стадия 4. 2-(4-Фтортиофен-2-ил)-2-метил-1,3-диоксолан

В перемешиваемый раствор 1-(4-фтортиофен-2-ил)этан-1-она (120 мг, 0,83 ммоль) в толуоле (10 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли этан-1,2-диол (103 мг, 1,66 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (14 мг, 0,083 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 110°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 121 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 189 (M+1).

На стадиях 5-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **257** в соединение **259**, показанное на схеме 54, с получением соединения **417** из соединения **415**. MS-ESI: 268 (M+1).

Стадия 7. 5-Ацетил-3-фтортиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 3-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (360 мг, 1,35 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл

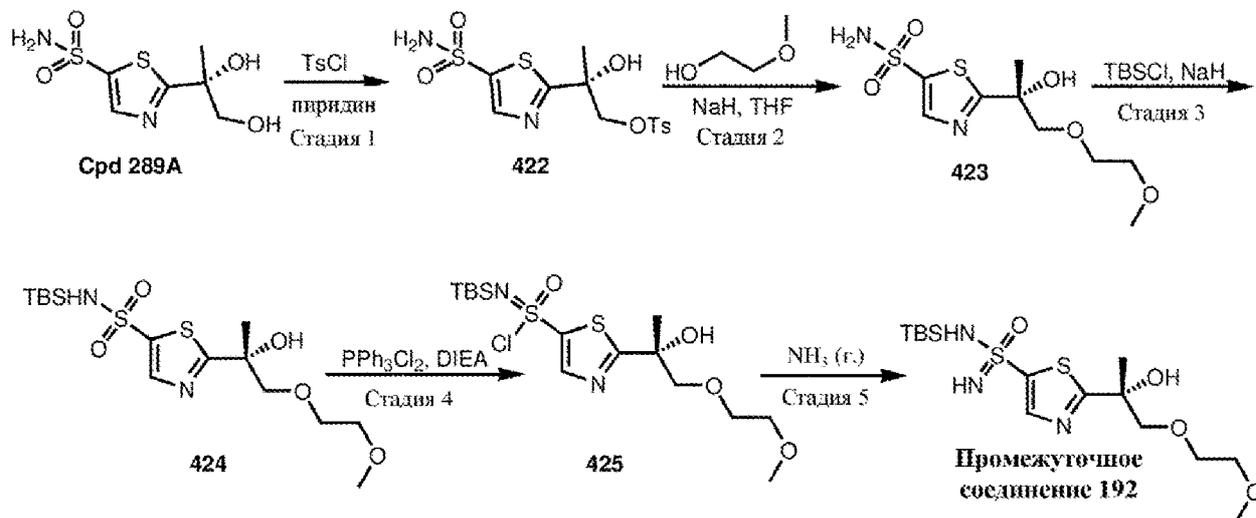
добавляли по каплям HCl (4 M, 10 мл, 40 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Регулировали значение pH раствора до pH 8 с помощью насыщ. Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 300 мг (99%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 224 (M+1).

Стадия 8. 5-Этил-3-фтортиофен-2-сульфонамид

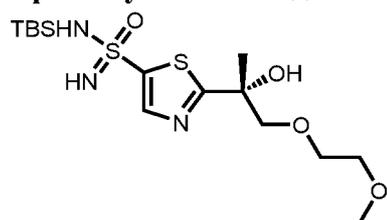
В перемешиваемый раствор 5-ацетил-3-фтортиофен-2-сульфонамида (300 мг, 1,34 ммоль) в TFA (1,53 г, 13,4 ммоль) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли по каплям триэтилсилан (1,56 г, 13,4 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 30°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Регулировали значение pH раствора до pH 8 с помощью насыщ. Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 240 мг (85%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 210 (M+1).

На стадиях 9-11 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **191** из соединения **419**. MS-ESI: 323 (M+1).

Схема 88



Промежуточное соединение 192



N-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-((R)-2-гидрокси-1-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид

Стадия 1. (R)-2-Гидрокси-2-(5-сульфамойлтиазол-2-ил)пропил-4-метилбензолсульфонат

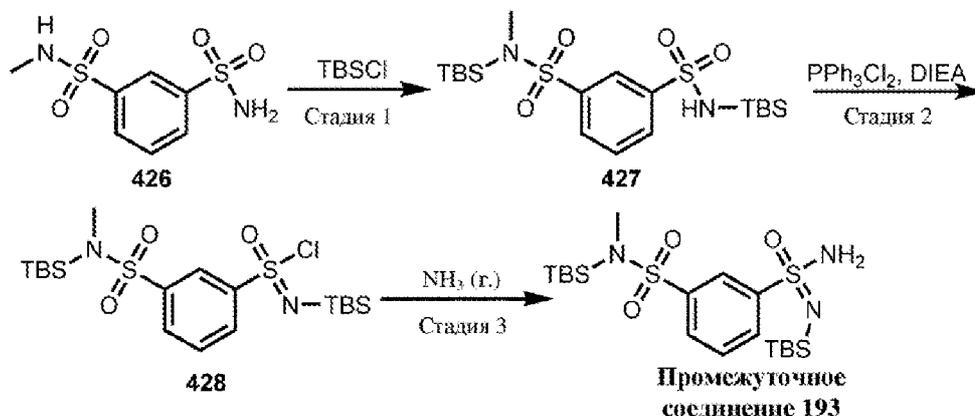
В перемешиваемый раствор (R)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (соединение **289А**, 4,0 г, 17 ммоль) в пиридине (40 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли порциями 4-метилбензолсульфонилхлорид (4,8 г, 25 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и затем разбавляли с помощью HCl (1 М, 40 мл) и экстрагировали с помощью 3 × 40 мл EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (1:1). В результате этого получали 5,2 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 391 (M-1).

Стадия 2. (R)-2-(2-Гидрокси-1-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид

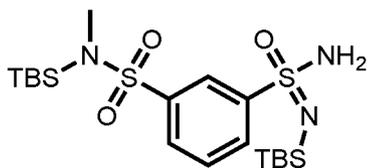
В перемешиваемый раствор 2-метоксиэтан-1-ола (1,94 г, 25 ммоль) в THF (30 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 2,04 г, 51 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. В раствор добавляли порциями (R)-2-гидрокси-2-(5-сульфамойлтиазол-2-ил)пропил-4-метилбензолсульфонат (2,0 г, 5,1 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 32 ч. при 35°C. Реакционный раствор гасили водой (20 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 200 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (1:3). В результате этого получали 1,18 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 295 (M+1).

На стадиях 3-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **205** в промежуточное соединение **105**, показанное на схеме 46, с получением промежуточного соединения **192** из соединения **423**. MS-ESI: 410 (M+1).

Схема 89



Промежуточное соединение 193



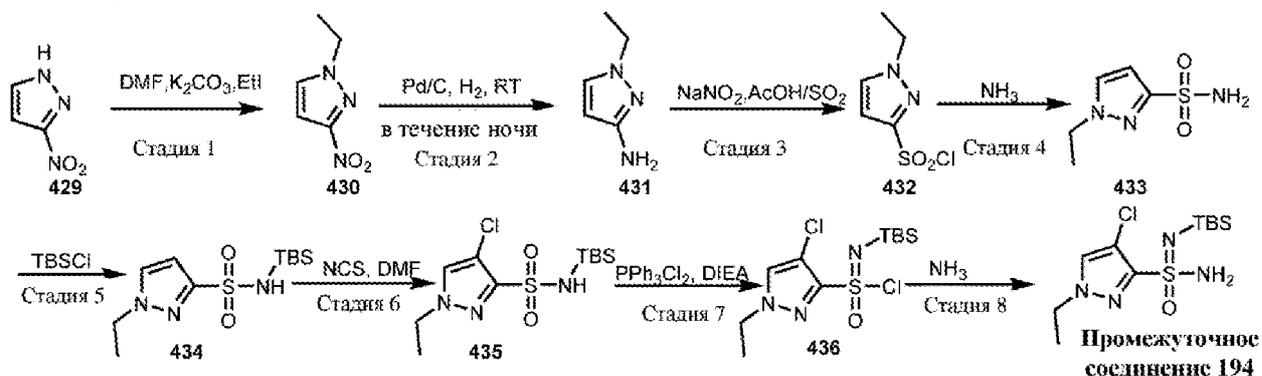
N-(трет-Бутилдиметилсилил)-3-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамидимидоил)-N-метилбензолсульфонамид

Стадия 1. N₁,N₃-бис(трет-Бутилдиметилсилил)-N1-метилбензол-1,3-дисульфонамид

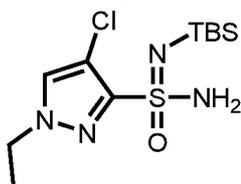
В перемешиваемый раствор N-метилбензол-1,3-дисульфонамида (220 мг, 0,88 ммоль) в THF (6,0 мл) в круглодонной колбе объемом 25 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 211 мг, 5,28 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при к. т. В раствор добавляли порциями TBSCl (397 мг, 2,64 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционный раствор гасили с помощью 10 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью 3 × 20 мл EtOAc. Органический слой высушивали с помощью безводного Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (1:2). В результате этого получали 400 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 479 (M+1).

На стадиях 2-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **186** в промежуточное соединение **100**, показанное на схеме 43, с получением промежуточного соединения **193** из соединения **427**. MS-ESI: 478 (M+1).

Схема 90



Промежуточное соединение 194



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-хлор-1-этил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1. 1-Этил-3-нитро-1H-пиразол

В перемешиваемый раствор 3-нитро-1H-пиразола (30 г, 265 ммоль) в DMF (150 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли порциями K₂CO₃ (73,3 г, 530 ммоль) при

к. т. Добавляли по каплям йодэтан (82,8 г, 530 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 80°C. Затем реакцию смесь гасили путем добавления 500 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью 4 × 200 мл EtOAc и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:4). В результате этого получали 36 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 142 (M+1).

Стадия 2. 1-Этил-1H-пиразол-3-амин

В перемешиваемый раствор 1-этил-3-нитро-1H-пиразола (10 г, 71 ммоль) в MeOH (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли порциями Pd/C (10 вес. %, 1,13 г) при 0°C. Колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (15:1). В результате этого получали 5,7 г (72%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 112 (M+1).

На стадиях 3-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **218** в соединение **221**, показанное на схеме 48, с получением соединения **434** из соединения **431**. MS-ESI: 290 (M+1).

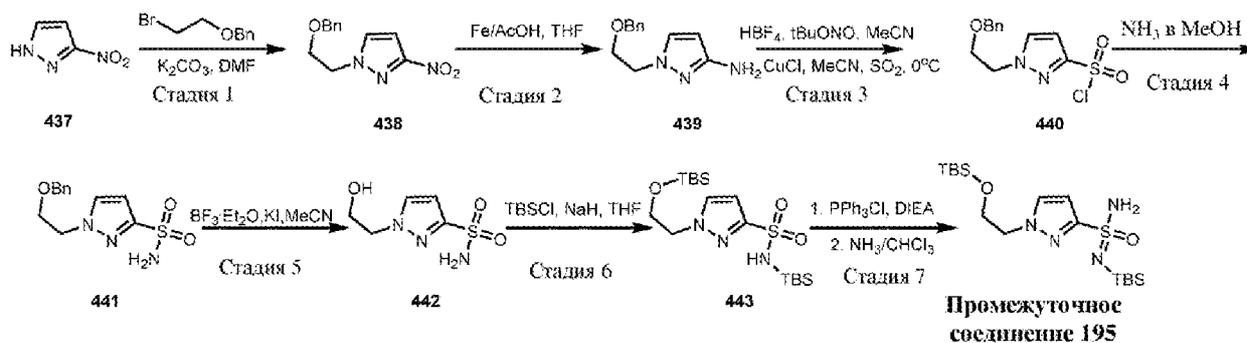
Стадия 6. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-хлор-1-этил-1H-пиразол-3-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-1-этил-1H-пиразол-3-сульфонамида (100 мг, 0,35 ммоль) в DMF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 25 мл в атмосфере азота добавляли порциями NCS (50,7 мг, 0,38 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционный раствор разбавляли с помощью 10 мл H₂O. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3 × 20 мл EtOAc, объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 80 мг (71,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 324/326 (M+1).

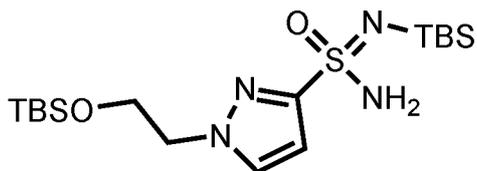
На стадиях 7-8 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **186** в промежуточное соединение **100**, показанное на схеме 43, с получением промежуточного соединения **194** из соединения **435**. MS-ESI: 323 (M+1).

Схемы промежуточных соединений на основе сульфонидамида. На схемах **91-106** проиллюстрировано получение промежуточных соединений на основе сульфонидамида.

Схема 91



Промежуточное соединение 195



N'-(трет-Бутилдиметилсиллил)-1-(2-((трет-бутилдиметилсиллил)окси)этил)-1H-пирозол-3-сульфонимидаид

Стадия 1. 1-(2-(Бензилокси)этил)-3-нитро-1H-пирозол

В перемешиваемый раствор 3-нитро-1H-пирозола (10 г, 88 ммоль) в DMF (120 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли порциями K_2CO_3 (18 г, 133 ммоль) и ((2-бромэтокс)метил)бензол (20 г, 93 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 60°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 150 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 200 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 21,1 г (96,7%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 248 (M+1).

Стадия 2. 1-(2-(Бензилокси)этил)-1H-пирозол-3-амин

В перемешиваемый раствор 1-(2-(бензилокси)этил)-3-нитро-1H-пирозола (20 г, 81 ммоль) в THF (200 мл) и AcOH (50 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли порошок Fe (45 г, 810 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали, к фильтрату добавляли 400 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл EtOAc, органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (3:1). В результате этого получали 14,8 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде масла розового цвета. MS-ESI: 218 (M+1).

Стадия 3. 1-(2-(Бензилокси)этил)-1H-пирозол-3-сульфонилхлорид

В перемешиваемый раствор 1-(2-(бензилокси)этил)-1H-пирозол-3-амина (10 г, 46 ммоль) в MeCN (100 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли HBF_4 (водн., 40 вес. %, 15 г, 69,1 ммоль) при к. т., с последующим добавлением по каплям трет-бутилнитрита (7,12 г, 69 ммоль) при ниже 5°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч. при 0-5°C, данный раствор обозначали как раствор А. Затем

добавляли CuCl (13,7 г, 138 ммоль) в одnogорлую круглодонную колбу объемом 500 мл с MeCN (200 мл) в качестве растворителя. Затем в раствор барботировали SO₂ (газ) при перемешивании при к. т. в течение 20 мин., данный раствор обозначали как раствор В. В раствор В добавляли по каплям раствор А при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали дополнительно в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл EtOAc. Органические слои объединяли и промывали с помощью 3 × 300 мл H₂O. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате этого получали 12,8 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде коричнево-желтого масла. MS-ESI: 301 (M+1).

Стадия 4. 1-(2-(Бензилокси)этил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

Перемешивали раствор 1-(2-(бензилокси)этил)-1H-пиразол-3-сульфонилхлорида (неочищенный, с последней стадии, 12,8 г) в MeOH/NH₃ (7 M, 300 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл в течение 16 ч. при к. т. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (20:1). В результате этого получали 5,4 г (42%, за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде коричнево-желтого масла. MS-ESI: 282 (M+1).

Стадия 5. 1-(2-Гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

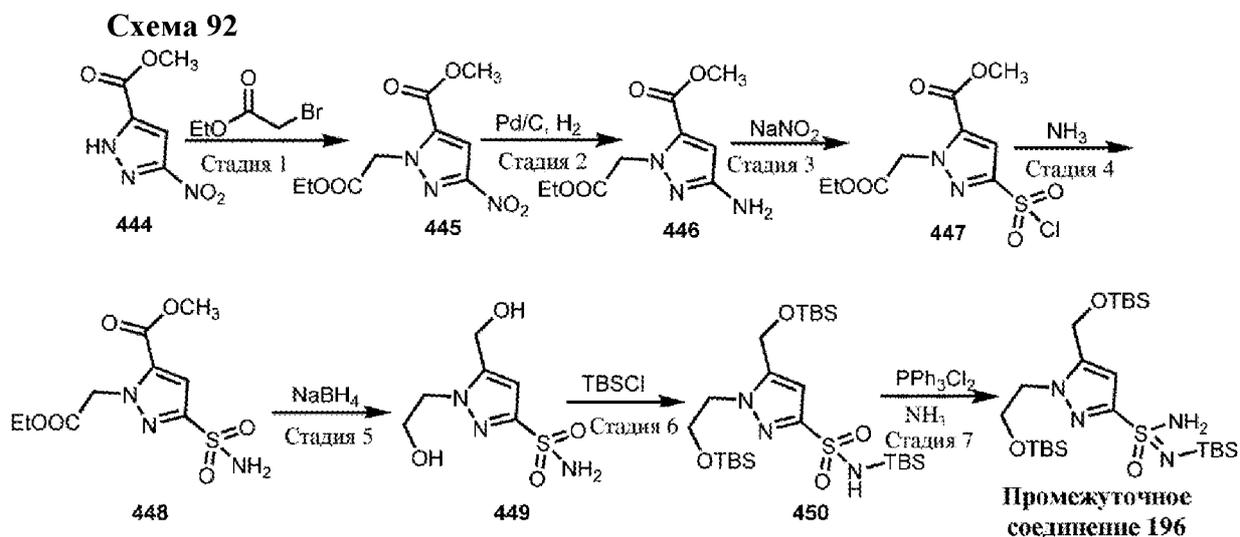
В перемешиваемый раствор 1-(2-(бензилокси)этил)-1H-пиразол-3-сульфонамида (5,4 г, 19,2 ммоль) в MeCN (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли порциями KI (6,37 г, 38 ммоль) при к. т. В перемешиваемый раствор добавляли по каплям BF₃·Et₂O (47 вес. %, 13 г, 192 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл воды. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (15:1). В результате этого получали 4,6 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 192 (M+1).

Стадия 6. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

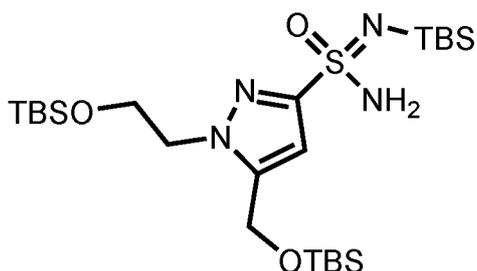
В перемешиваемый раствор 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-сульфонамида (4,1 г, 21 ммоль) в THF (60 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 3,86 г, 96,5 ммоль) при 0°C на бане с водой/льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. при к. т. В перемешиваемую смесь добавляли TBSCl (13,6 г, 90 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 300 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3 × 150 мл EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 6,2 г (69%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 420 (M+1).

Стадия 7. **N'-(трет-Бутилдиметилсиллил)-1-(2-((трет-бутилдиметилсиллил)окси)этил)-1H-пиразол-3-сульфонимид**

В перемешиваемый раствор PPh_3Cl_2 (1,51 г, 3,57 ммоль) в CHCl_3 (15 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли по каплям DIEA (924 мг, 7,15 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при 0°C . В перемешиваемый раствор добавляли по каплям N-(трет-бутилдиметилсиллил)-1-(2-((трет-бутилдиметилсиллил)окси)этил)-1H-пиразол-3-сульфонамид (600 мг, 1,43 ммоль) в CHCl_3 (5,0 мл) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C . В реакционный раствор барботировали NH_3 (газ) в течение 15 мин. при 0°C . Затем раствор перемешивали еще в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл H_2O . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл DCM. Органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 320 мг (53%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 419 (M+1).



Промежуточное соединение 196



N'-(трет-Бутилдиметилсиллил)-1-(2-((трет-бутилдиметилсиллил)окси)этил)-5-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-1H-пиразол-3-сульфонимид

Стадия 1. Метил-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилат

В перемешиваемый раствор метил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилата (5,0 г, 29 ммоль) в MeCN (50 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли Cs_2CO_3 (19 г, 58 ммоль) при к. т. В перемешиваемый раствор добавляли по каплям этил-2-бромацетат (5,36

г, 35 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 50°C. Смесь разбавляли с помощью 100 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 50 мл EtOAc. Объединенный органический слой высушивали с помощью безводного Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 3,8 г (50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 258 (M+1).

Стадия 2. Метил-3-амино-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилат

В перемешиваемый раствор метил-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,4 г, 5,43 ммоль) в MeOH (30 мл) в круглодонной колбе объемом 250 добавляли порциями Pd/C (10 вес. %, 300 мг) в атмосфере азота. Колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона. Твердое вещество отфильтровывали. Полученный раствор концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,18 г (95%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 228 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,94 (br s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,14 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,19 (t, *J*=7,1 Гц, 3H). Структуру соединения 446 подтверждали с помощью NOESY.

Стадия 3. Метил-3-(хлорсульфонил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилат

В перемешиваемый раствор метил-3-амино-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,18 г, 5,17 ммоль) в HCl (6 M, 30 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли по каплям NaNO₂ (1,07 г, 15,5 ммоль) в H₂O (1,0 мл) при -10°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -10°C, данный раствор обозначали как раствор А. Затем добавляли CuCl₂ (348 мг, 2,59 ммоль) в одnogорлую круглодонную колбу объемом 250 мл с AcOH (30 мл) в качестве растворителя, в раствор барботировали SO₂ (газ) при перемешивании при к. т. в течение 20 мин., данный раствор обозначали как раствор В. В раствор В добавляли по каплям раствор А при перемешивании при -10°C. Полученный раствор перемешивали дополнительно в течение 1 ч. при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 × 30 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,7 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Метил-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-сульфамойл-1H-пиразол-5-карбоксилат

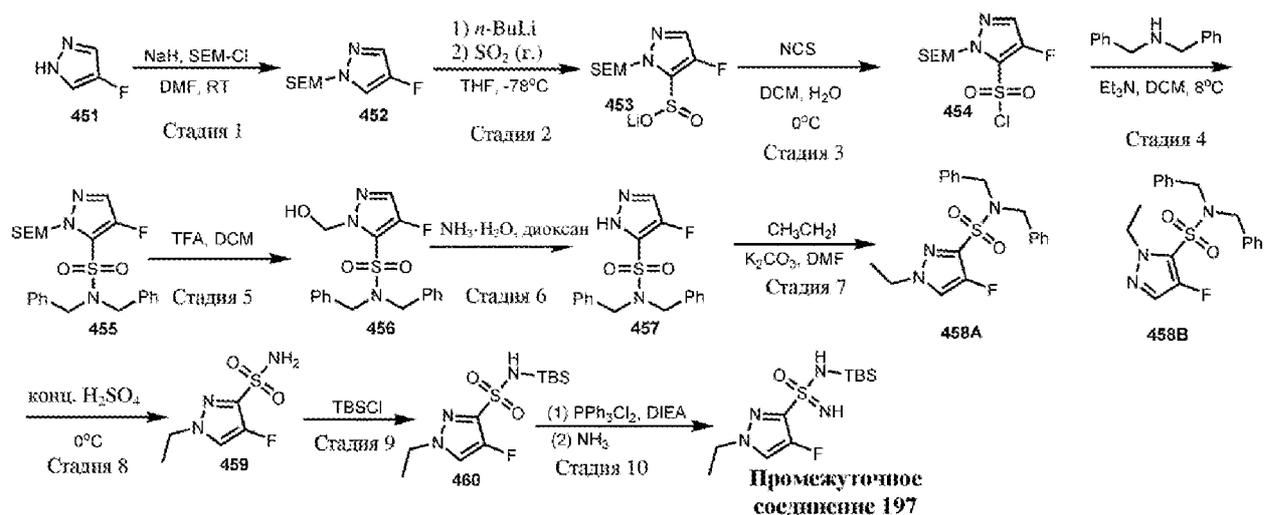
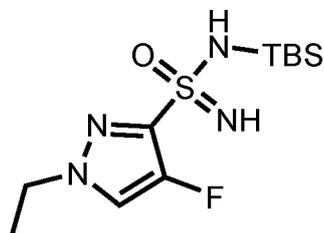
В раствор метил-3-(хлорсульфонил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,7 г, неочищенный) в DCM (50 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл вводили NH₃ (газ), который барботировали в течение 15 мин. при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (3:1). В результате этого получали 1,33 г (88%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI:

290 (M-1).

Стадия 5. 1-(2-Гидроксиэтил)-5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

В перемешиваемый раствор метил-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-сульфоамил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,33 г, 4,55 ммоль) в EtOH (30 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли порциями NaBH₄ (865 мг, 22,8 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. NH₄Cl (водн.) (20 мл) при 0°C. Растворитель на основе EtOH удаляли в вакууме. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (3 × 20 мл), и высушивали над безводным Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (3:1). В результате этого получали 889 мг (88%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 222 (M+1).

На стадиях 6-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 442 в промежуточное соединение 195, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения 196 из соединения 449. MS-ESI: 564 (M+1).

Схема 93**Промежуточное соединение 197****N-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид****Стадия 1. 4-Фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол**

В перемешиваемый раствор 4-фтор-1H-пиразола (5,0 г, 58 ммоль) в DMF (53 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 5,36 г, 134 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой за 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 10°C. К

полученному добавляли по каплям SEM-Cl (22 г, 134 ммоль) при перемешивании при 0°C за 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью 60 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 60 мл EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью 5 × 60 мл насыщ. раствора NaCl. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:100). В результате этого получали 13,7 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости. MS-ESI: 217 (M+1).

Стадия 2. 4-Фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-сульфинат лития

В перемешиваемый раствор 4-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (13,7 г, 63 ммоль) в THF (150 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi в гексане (2,5 M, 28 мл, 70 ммоль) при -78°C в жидком азоте/EtOH за 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. Затем в смесь вводили SO₂ (газ), который барботировали в течение 20 мин. при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. В результате этого получали 20,4 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. 4-Фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-сульфонилхлорид

В перемешиваемый раствор 4-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-сульфината лития (20,4 г, неочищенный) в DCM (396 мл) и H₂O (198 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 1 л добавляли порциями NCS (10 г, 78 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 10°C. Неочищенный продукт применяли непосредственно без обработки.

Стадия 4. N, N-Дибензил-4-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 4-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-сульфонилхлорида в DCM (396 мл) и H₂O (198 мл) с последней стадии добавляли по каплям Et₃N (8,85 г, 87 ммоль) и дибензиламин (17 г, 84 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 8°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 300 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл DCM. Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:19). В результате этого получали 22,5 г (81% за четыре стадии) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 476 (M+1).

Стадия 5. N, N-Дибензил-4-фтор-1-(гидроксиметил)-1H-пиразол-5-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N, N-дибензил-4-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-сульфонамида (22,5 г, 47 ммоль) в DCM (25 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли TFA (25 мл). Полученный раствор

перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:4). В результате этого получали 15 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 376 (M+1).

Стадия 6. N, N-Дибензил-4-фтор-1H-пиразол-5-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N, N-дибензил-4-фтор-1-(гидроксиметил)-1H-пиразол-5-сульфонамида (15 г, 40 ммоль) в диоксане (50 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли по каплям $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 вес. %, 50 мл) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 12 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 346 (M+1).

Стадия 7. N, N-Дибензил-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамид и N, N-дибензил-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-5-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N, N-дибензил-4-фтор-1H-пиразол-5-сульфонамида (1,1 г, 3,2 ммоль) в DMF (20 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли порциями K_2CO_3 (0,88 г, 6,4 ммоль) при к. т. и по каплям этилйодид (0,99 г, 6,4 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 110°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 20 мл EtOAc. Органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (3:17). В результате этого получали 764 мг (64%) **458A** и 218 мг (18%) **458B**, обоих в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 374 (M+1).

Стадия 8. 1-Этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N, N-дибензил-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамида (764 мг, 2,0 ммоль) в DCM (1,5 мл) в круглодонной колбе объемом 25 мл добавляли по каплям H_2SO_4 (98 вес. %, 3,00 мл) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл воды/льда. Смесью экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (93:7). В результате этого получали 317 мг (80%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 194 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,77 (s, 2H), 4,14 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,39 (t, $J=7,3$ Гц, 3H). Структуру соединения **459** подтверждали с помощью NOESY.

На стадиях 9-10 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **442** в промежуточное соединение **195**, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения **197** из соединения **459**. MS-ESI: 307 (M+1)

Таблица 44. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **451** в промежуточное соединение **197**, показанное на схеме 93.

№	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная
---	-----------	---------------------------------	--------

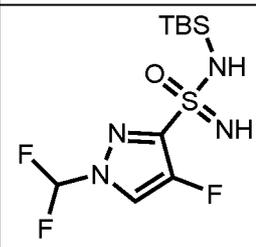
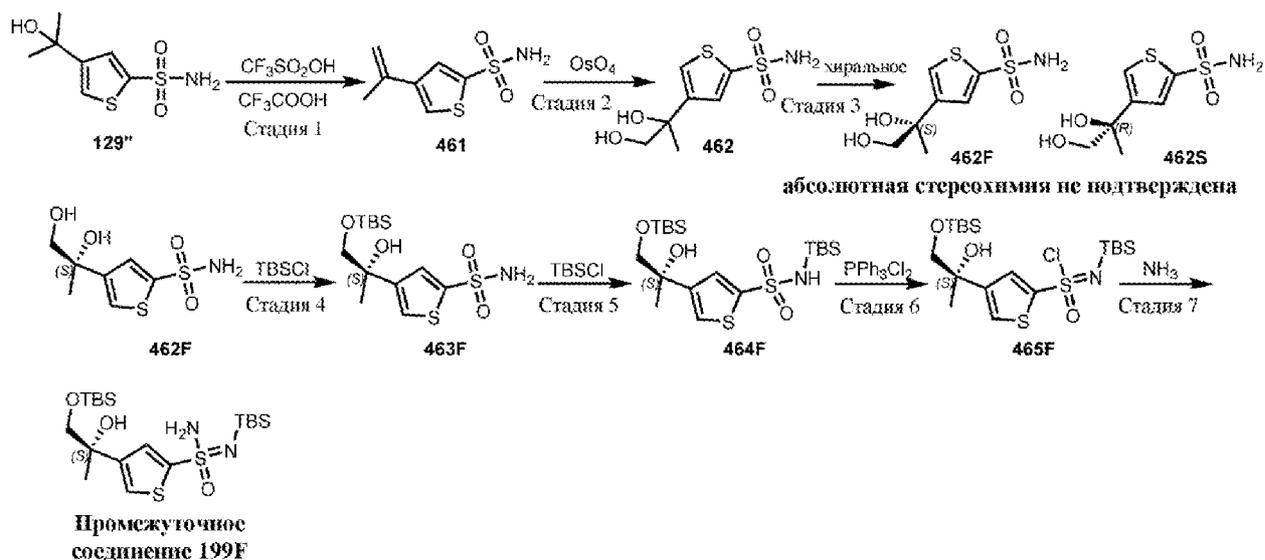
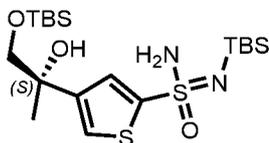
промежуточног о соединения			масса [M-H] ⁻
Промежуточно е соединение 198		N-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-(дифторметил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимид	329

Схема 94

**Промежуточное соединение 199F**

N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-((S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид

Стадия 1. 4-(Проп-1-ен-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (50 г, 226 ммоль) в CF₃SO₃H (60 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл добавляли по каплям TFA (60 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 50°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Регулировали значение pH остатка до pH 8 с помощью водн. NaOH (3 вес. %). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 300 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 10 г (22%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 202 (M-1).

Стадия 2. 4-(1,2-Дигидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 4-(проп-1-ен-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (10 г, 49

ммоль) в *t*-BuOH (40 мл) и ацетоне (40 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли NMO (11,5 г, 98 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при к. т. Затем к полученному добавляли по каплям раствор OsO₄ (1,24 г, 4,9 ммоль) в H₂O (60 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакцию гасили путем добавления насыщенного водн. Na₂S₂O₃ (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 200 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью MeOH/DCM (7:100). В результате этого получали 5,0 г (43%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 236 (M-1)

Стадия 3. (S)- и (R)-4-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

Продукт со стадии выше (**462**, 5,0 г) выделяли с помощью препаративной хиральной HPLC с применением следующих условий: CHIRALPAK IG, 5 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: CO₂, подвижная фаза B: MeOH:ACN=1:1 (2 mM NH₃-MeOH); расход: 150 мл/мин.; градиент: 50% B; УФ 220 нм; Rt₁: 4,1 мин. (**462F**); Rt₂: 7,4 мин. (**462S**). В результате этого получали 2,1 г (99% ee) **462F** и 2,2 г (98% ee) **462S**, обоих в виде белых твердых веществ. MS-ESI: 236 (M-1).

Стадия 4. (S)-4-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор (S)-4-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (2,1 г, 8,8 ммоль) в THF (50 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 704 мг, 17,6 ммоль) при 0°C на бане с водой/льдом. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при к. т. В перемешиваемый раствор добавляли TBSCl (2,64 г, 17,6 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 30 мл EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 2,17 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 352 (M+1).

На стадиях 5-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **442** в промежуточное соединение **195**, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения **199F** из соединения **463F**. MS-ESI: 465 (M+1).

Таблица 45. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **462F** в промежуточное соединение **199F**, показанное на схеме 94, с применением **462S**.

№ промежуточног о соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻

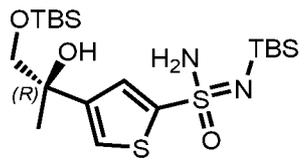
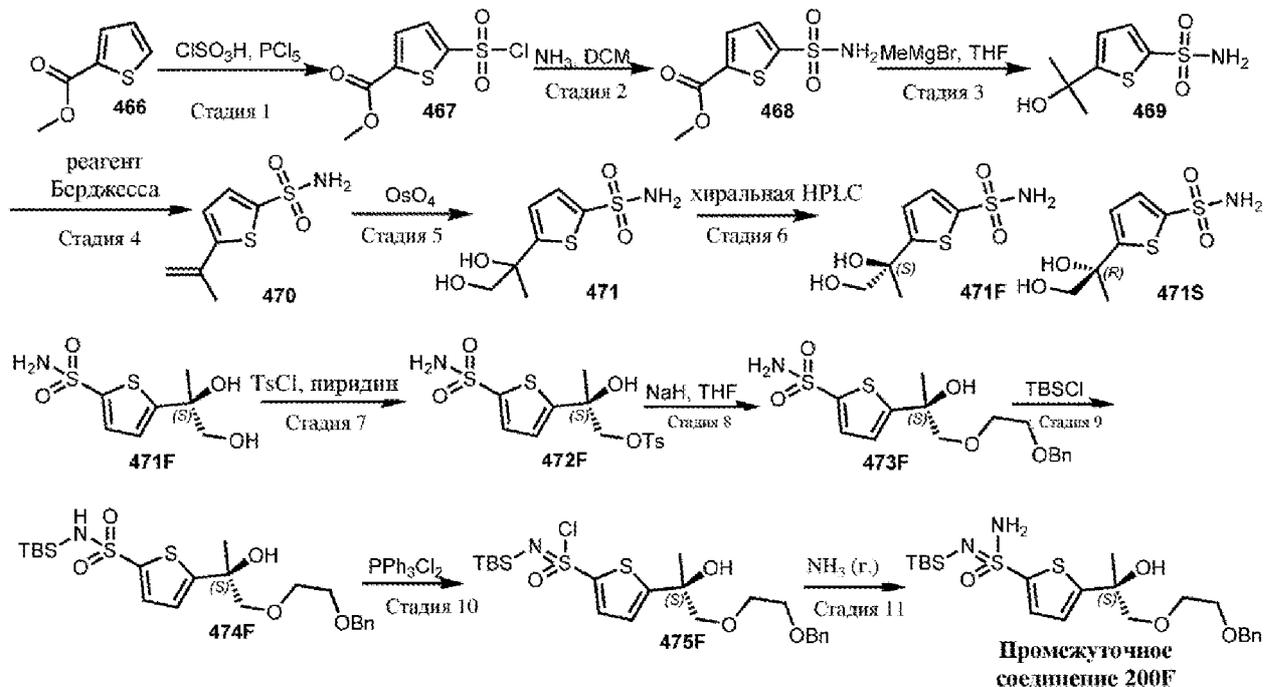
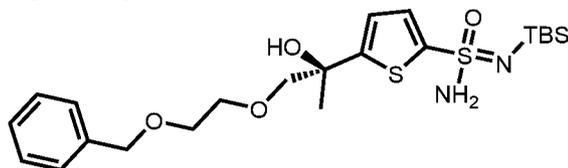
<p>Промежуточное соединение 199S</p>		<p>N'-((трет-Бутилдиметилсилил)-4-((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	<p>465</p>
---	---	---	------------

Схема 95



Промежуточное соединение 200F



5-((S)-1-(2-(Бензилокси)этокси)-2-гидроксипропан-2-ил)- N' -((трет-бутилдиметилсилил)тиофен-2-сульфонимидамид

Стадия 1. Метил-5-(хлорсульфонил)тиофен-2-карбоксилат

В перемешиваемый раствор метил-тиофен-2-карбоксилата (2,13 г, 15 ммоль) в CHCl_3 (100 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли по каплям ClSO_3H (3,5 г, 30 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C . После этого добавляли порциями PCl_5 (6,25 г, 30 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C . Реакционную смесь гасили путем добавления льда/воды (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 4,0 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 241/243 ($M+1$)

Стадия 2. Метил-5-сульфамойлтиофен-2-карбоксилат

В перемешиваемый раствор метил-5-(хлорсульфонил)тиофен-2-карбоксилата (4,0 г, неочищенный) в DCM (20 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл барботировали NH_3 при 0°C в течение 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь промывали с помощью H_2O (3×100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,99 г (60%, за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 222 (M+1).

Стадия 3. 5-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор метил-5-сульфамойлтиофен-2-карбоксилата (1,0 г, 4,52 ммоль) в THF (40 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли по каплям CH_3MgBr в THF (3,0 M, 7,5 мл, 22,6 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционный раствор гасили путем добавления насыщ. NH_4Cl (40 мл) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×40 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 500 мг (50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 222 (M+1).

Стадия 4. 5-(Проп-1-ен-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (500 мг, 2,25 ммоль) в THF (30 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли порциями реагент Берджесса (1,15 г, 4,5 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь гасили путем добавления H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc=1:2). В результате этого получали 420 мг (91,5%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 204 (M+1).

Стадия 5. 5-(1,2-Дигидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 5-(проп-1-ен-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (420 мг, 2,06 ммоль) в *t*-BuOH (4,0 мл) и ацетоне (4,0 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли NMO (483 мг, 4,12 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при к. т. Затем к полученному добавляли по каплям раствор OsO_4 (53 мг, 0,21 ммоль) в H_2O (3,0 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5,0 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью MeOH/DCM (7:100). В результате этого получали 245 мг (50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 238 (M+1).

Стадия 6. (S)- и (R)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

Продукт со стадии 5 выше (471, 245 мг) выделяли с помощью препаративной хиральной HPLC с применением следующих условий: CHIRALPAK AD-H SFC, 5×25 см,

5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH:ACN=1:1 (2 mM NH₃-MeOH); расход: 150 мл/мин.; градиент: 50% В; 220 нм; Rt₁: 4,1 мин. (**471F**); Rt₂: 7,4 мин. (**471S**). В результате этого получали 100 мг (99% ee) **471F** и 110 мг (98% ee) **471S**, обоих в виде желтого масла. MS-ESI: 236 (M-1).

Стадия 7. (S)-2-Гидрокси-2-(5-сульфамойлтиофен-2-ил)пропил-4-метилбензолсульфонат

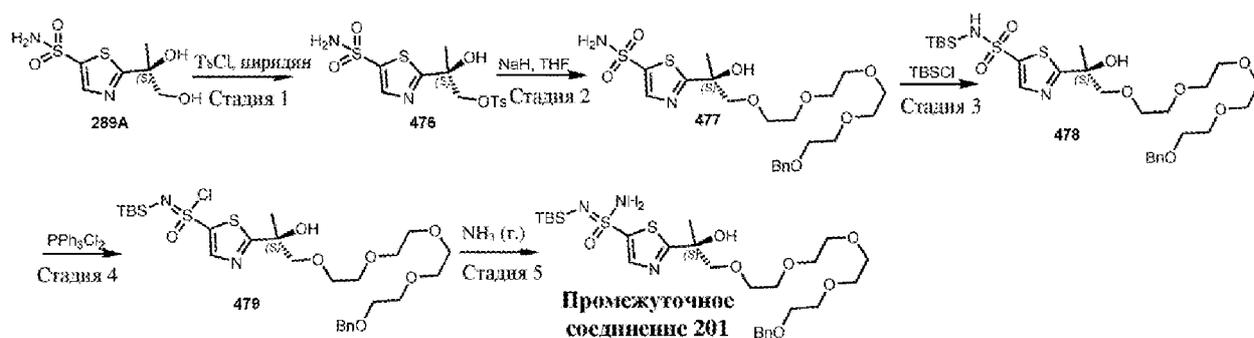
В перемешиваемый раствор (S)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (100 мг, 0,42 ммоль) в пиридине (8,0 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли TsCl (239 мг, 1,26 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 20 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 20 мл EtOAc и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:10). В результате этого получали 125 мг (76%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 392 (M+1).

Стадия 8. (S)-5-(1-(2-(Бензилокси)этокси)-2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

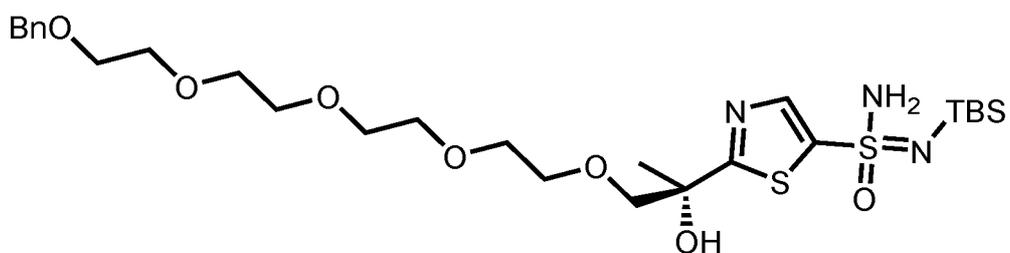
В перемешиваемый раствор 2-(бензилокси)этан-1-ола (243 мг, 1,6 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 128 мг, 3,2 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. В вышеуказанную смесь добавляли (S)-2-гидрокси-2-(5-сульфамойлтиофен-2-ил)пропил-4-метилбензолсульфонат (125 мг, 0,32 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 32 ч. при 35°C. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (10 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (1:2). В результате этого получали 113 мг (95%) в виде желтого масла. MS-ESI: 372 (M+1).

На стадиях 9-11 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **442** в промежуточное соединение **195**, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения **200F** из соединения **473F**. MS-ESI: 485 (M+1).

Схема 96



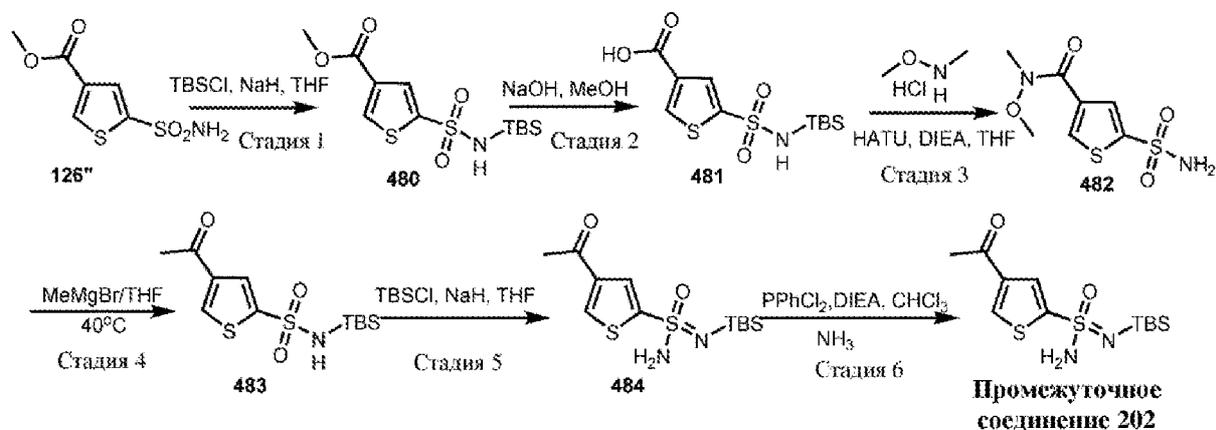
Промежуточное соединение 201



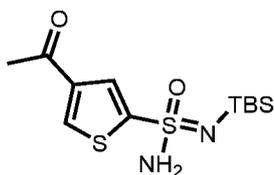
N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-((S)-16-гидрокси-1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагептадекан-16-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

На стадиях 1-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **471F** в промежуточное соединение **200F**, показанное на схеме 95, с получением промежуточного соединения **201** из соединения **289A**. MS-ESI: 618 (M+1)

Схема 97



Промежуточное соединение 202



4-Ацетил-N'-(трет-бутилдиметилсилил)тиофен-2-сульфонимидамид

Стадия 1. Метил-5-(N-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамоил)тиофен-3-карбоксилат

В перемешиваемый раствор метил-5-сульфамоилтиофен-3-карбоксилата (10 г, 45 ммоль) в THF (120 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 5,42 г, 135 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой. В перемешиваемый раствор добавляли TBSCl (8,17 г, 54 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 200 мл EtOAc и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученную смесь промывали с помощью 3 × 100 мл PE. В результате этого получали 9,9 г (65%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 336 (M+1).

Стадия 2. 5-(N-(трет-Бутилдиметилсилил)сульфамоил)тиофен-3-карбоновая

кислота

В перемешиваемый раствор метил-5-(N-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамоил)тиофен-3-карбоксилата (5,0 г, 14,9 ммоль) в MeOH (100 мл) и H₂O (5,0 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли порциями NaOH (1,19 г, 30 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл H₂O. Регулировали значение pH до pH 3 с помощью HCl (6 M). Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 150 мл EtOAc и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. В результате этого получали 4,7 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 322 (M+1).

Стадия 3. N-Метокси-N-метил-5-сульфамоилтиофен-3-карбоксамид

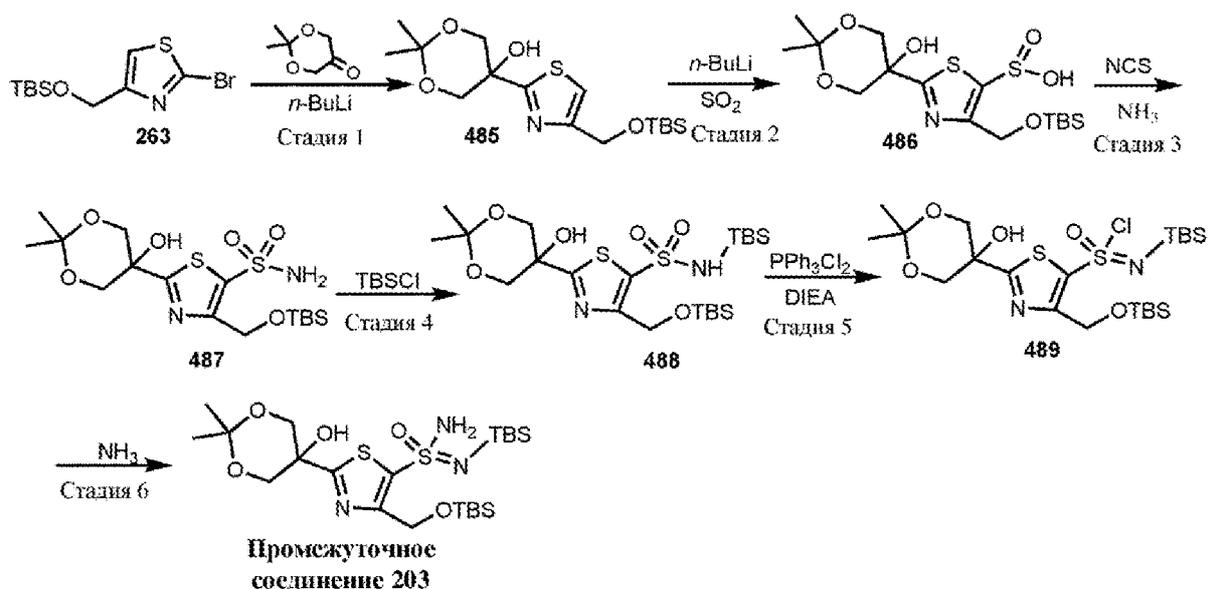
В перемешиваемый раствор 5-(N-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамоил)тиофен-3-карбоновой кислоты (4,7 г, 14,6 ммоль) в THF (125 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли N, O-диметилгидроксиламин (1,34 г, 22 ммоль), DIEA (5,65 г, 43,8 ммоль) и NATU (11,1 г, 29,2 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционный раствор разбавляли с помощью H₂O (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органический слой высушивали с помощью безводного Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 1,65 г (45%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 251 (M+1).

Стадия 4. 4-Ацетил-N-(трет-бутилдиметилсилил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N-метокси-N-метил-5-сульфамоилтиофен-3-карбоксамид (1,65 г, 6,57 ммоль) в THF (60 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли по каплям MeMgBr в THF (3 M, 8,76 мл, 26,3 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 40°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл льда/соли. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc, и высушивали над безводным Na₂SO₄, и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 1,93 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 320 (M+1).

На стадиях 5-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **442** в промежуточное соединение **195**, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения **202** из соединения **483**. MS-ESI: 319 (M+1).

Схема 98



Промежуточное соединение 203



N'-((трет-Бутилдиметилсилил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(5-гидрокси-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. 5-(4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-2-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ол

В перемешиваемый раствор 2-бром-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазола (1,40 г, 4,55 ммоль) в THF (30 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли по каплям *n*-BuLi в гексане (2,5 М, 1,8 мл, 4,55 ммоль) при -78°C на бане с жидким азотом/EtOH. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C . Затем в смесь добавляли порциями 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-он (621 мг, 4,78 ммоль) при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C . Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc 10:1). В результате этого получали 1,1 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 360 (M+1).

Стадия 2. 4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(5-гидрокси-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)тиазол-5-сульфиновая кислота

В перемешиваемый раствор 5-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-2-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ола (1,1 г, 3,06 ммоль) в THF (30 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли по каплям *n*-BuLi в

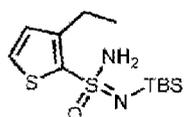
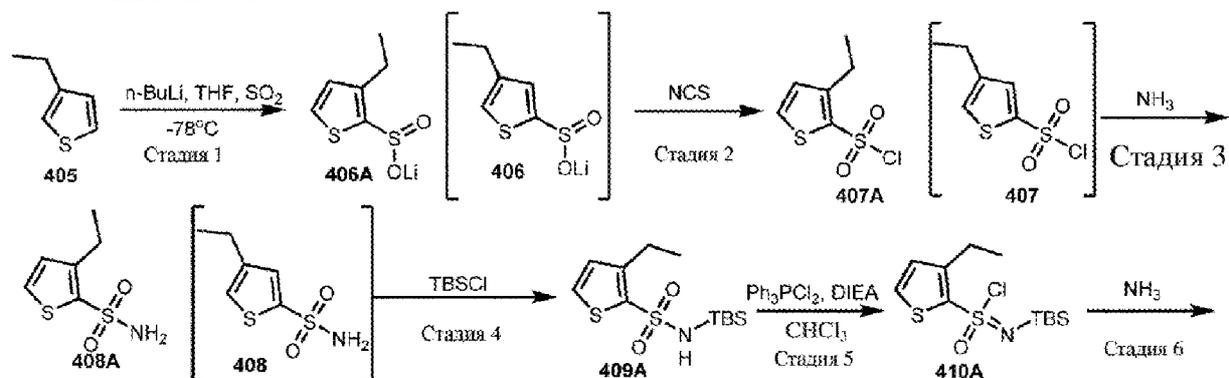
гексане (2,5 М, 2,7 мл, 6,73 ммоль) при -78°C на бане с жидким азотом/EtOH. Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C . Затем в раствор барботировали SO_2 (газ) при -50°C в течение 20 мин. Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали непосредственно в вакууме. В результате этого получали 1,5 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 422 (M-1).

Стадия 3. 4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(5-гидрокси-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)тиазол-5-сульфонилхлорид

В перемешиваемый раствор 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(5-гидрокси-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)тиазол-5-сульфиновой кислоты (1,5 г, неочищенная) в THF (20 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли порциями NCS (610 мг, 4,59 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C . В реакционный раствор добавляли порциями NH_3 в THF (0,5 М, 50 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C . Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc=7:1). В результате этого получали 685 мг (51%, за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 437 (M-1).

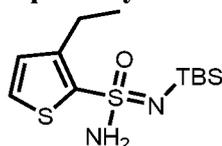
На стадиях 4-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **442** в промежуточное соединение **195**, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения **203** из соединения **487**. MS-ESI: 552 (M+1).

Схема 86А



Промежуточное соединение **190А**

Промежуточный продукт 190А



N'-((трет-Бутилдиметилсилил)-3-этилтиофен-2-сульфонимидаид

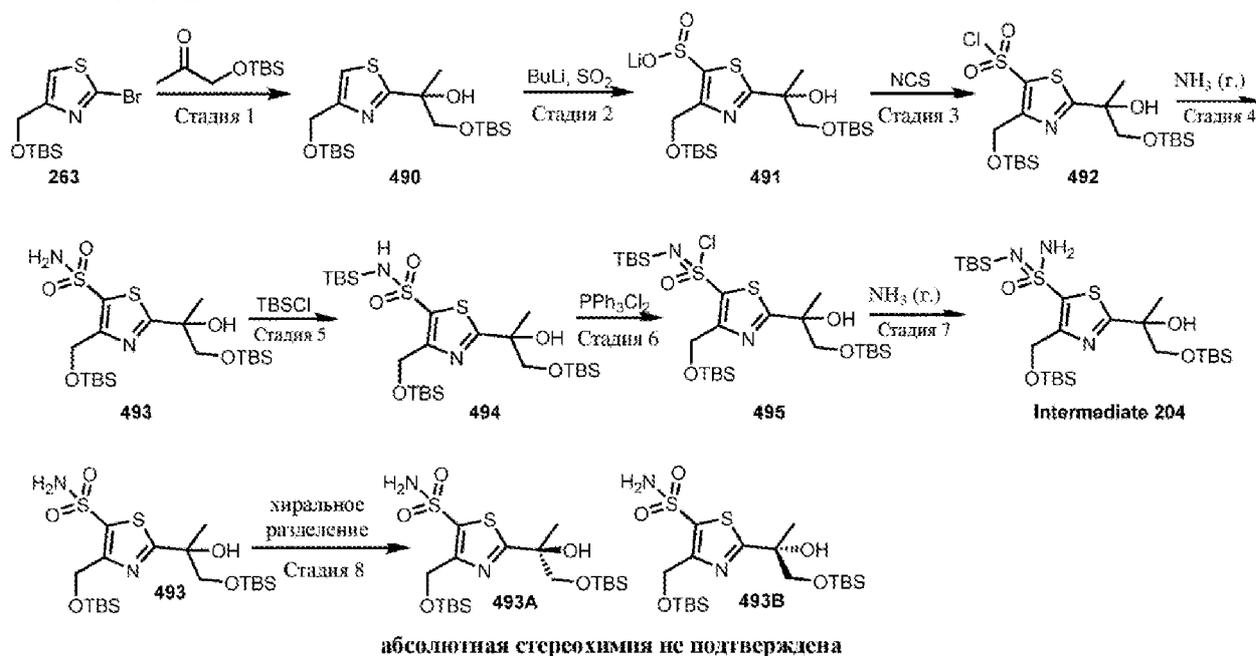
На стадиях 1-2 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **485** в соединение **487**, показанное на схеме 98 с получением соединения **407A** из соединения **405**.

Стадия 3. 3-Этилтиофен-2-сульфонамид и 4-этилтиофен-2-сульфонамид

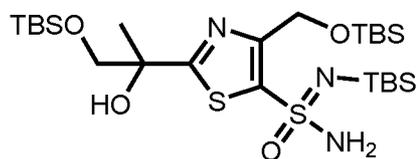
В смесь 3-этилтиофен-2-сульфонилхлорида и 4-этилтиофен-2-сульфонилхлорида с последней стадии в DCM (200 мл) барботировали NH_3 при 0°C в течение 15 мин. Раствор промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:20). В результате этого получали 5,0 г (29%) **408A** и 5,1 г (30%) **408**, обоих в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 190 (M-1).

На стадиях 4-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **442** в промежуточное соединение **195**, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения **190A** из соединения **408A**. MS-ESI: 305 (M+1).

Схема 99



Промежуточное соединение 204



Стадия 1. 1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-2-ил)пропан-2-ол

В перемешиваемый раствор 2-бром-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазола (3,0 г, 9,7 ммоль) в THF (100 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 250 мл в атмосфере азота добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ в гексане (2,5 М, 4,0 мл, 9,7 ммоль) при -78°C на бане с жидким азотом/EtOH. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C . В смесь добавляли 1-((трет-

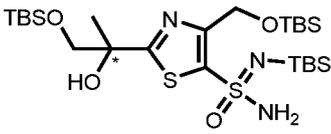
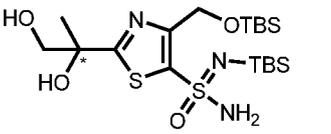
бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-он (1,83 г, 9,7 ммоль) при -78°C за 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл H_2O (100 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:10). В результате этого получали 2,5 г (62%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 418 (M+1).

На стадиях 2-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **485** в промежуточное соединение **203**, показанное на схеме 98, с получением промежуточного соединения **204** из соединения **490**. MS-ESI: 610 (M+1).

Стадия 8. (S)- и (R)-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-5-сульфонамид

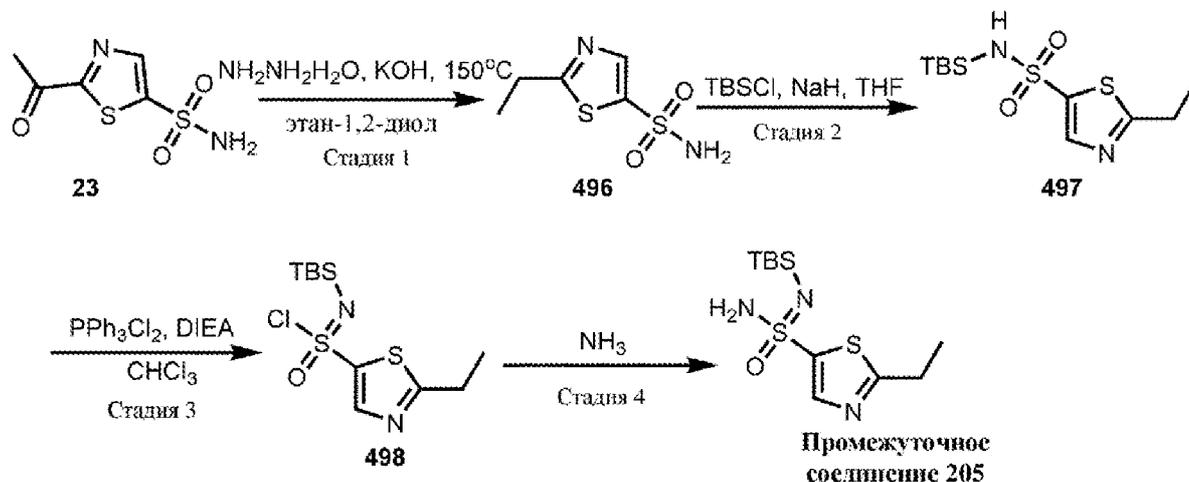
Продукт со стадии выше (**493**, 2,4 г) выделяли с помощью препаративной хиральной HPLC с применением следующих условий: CHIRALPAK AD-H SFC, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: MeOH (2 mM NH_3); расход: 200 мл/мин.; градиент: 50% В; УФ 220 нм; Rt_1 : 4,3 мин. (493А); Rt_2 : 6,9 мин. (493В); В результате этого получали 1,1 г **493А** (99% ee) и 1,0 г **493В** (99% ee). MS-ESI: 495 (M-1)

Таблица 46. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **493** в промежуточное соединение **204**, показанное на схеме 99, с применением **493А** и **493В**.

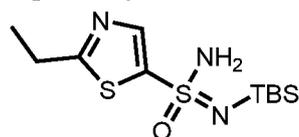
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻
Промежуточный продукт 204А		(R)- или (S)-N ¹ -(трет-бутилдиметилсилил)-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-5-сульфонимид	610
Промежуточное соединение 204В		(S)- или (R)-N ¹ -(трет-бутилдиметилсилил)-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропан-2-ил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-5-сульфонимид	610

		бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-5-сульфонимидамид	
--	--	---	--

Схема 100



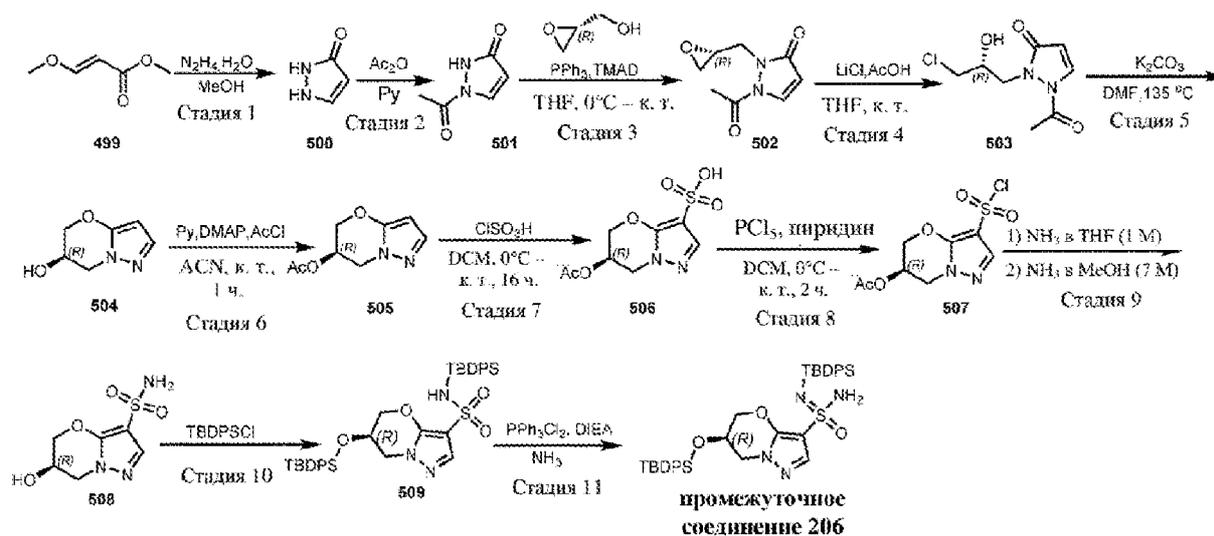
Промежуточное соединение 205

N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-этилтиазол-5-сульфонимидамид**Стадия 1. 2-Этилтиазол-5-сульфонамид**

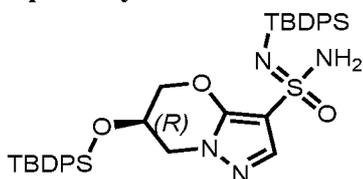
В перемешиваемый раствор 2-ацетилтиазол-5-сульфонамида (1,0 г, 4,8 ммоль) в этиленгликоле (20 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли по каплям $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,2 г, 24 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 150°C в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т. В вышеуказанную смесь добавляли KOH (544 мг, 9,6 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч. при 150°C . Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью DCM/MeOH (15:1). В результате этого получали 430 мг (46%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 191 (M-1).

На стадиях 2-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 442 в промежуточное соединение 195, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения 205 из соединения 496. MS-ESI: 306 (M+1).

Схема 101



Промежуточное соединение 206



(6*R*)-*N*'-(трет-Бутилдифенилсилил)-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6,7-дигидро-5*H*-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-сульфонимидамид

Стадия 1. 1,2-Дигидропиразол-5-он

В 4-горлую колбу объемом 5 л, содержащую раствор метил-(*E*)-3-метоксиакрилата (2000 г, 17,2 моль) в MeOH (2,0 л), добавляли по каплям гидрат гидразина (921 г, 18,4 моль) при к. т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 90 мин. при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали указанное в заголовке соединение (1467 г, 68 вес. %, выход 69%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 85 (M+1).

Стадия 2. 2-Ацетил-1,2-дигидропиразол-5-он

В 4-горлую колбу объемом 10 л, содержащую раствор 1,2-дигидропиразол-5-она (1467 г, 68 вес. %, 11,9 моль) в пиридине (6,0 л), добавляли Ac₂O (1214 г, 11,9 моль) при к. т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при 95°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали с помощью MeOH (1 × 3000 мл). Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (1 × 500 мл). Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении. В результате этого получали указанное в заголовке соединение (1630 г, 78 вес. %, 85%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 127 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,00 (d, J=3,0 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,44 (s, 1H).

Стадия 3. (*R*)-2-Ацетил-1-(оксиран-2-илметил)-1,2-дигидропиразол-5-он

В 4-горлой колбе объемом 10 л, содержащей раствор 2-ацетил-1,2-дигидропиразол-5-она (400 г, 78 вес. %, 3,17 моль) и *R*-глицидола (246 г, 3,33 моль) в THF (4,0 л), в

перемешиваемый раствор добавляли PPh_3 (915 г, 3,49 моль). В вышеуказанную смесь добавляли порциями TMAD (705 г, 3488 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь гасили с помощью $1 \times 4,0$ л воды. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($3 \times 1,0$ л). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (1 л), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество суспендировали в смеси PE/EtOAc (10:1) (16 л) в течение 4 ч. Полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью PE/EtOAc (10:1) (1×1000 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали указанное в заголовке соединение (470 г, 84 вес. %, 87%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 183 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,27 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,27 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,56 (dd, $J=11,8, 2,7$ Гц, 1H), 4,02 (dd, $J=11,8, 6,8$ Гц, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,86 (dd, $J=5,1, 4,3$ Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=5,1, 2,6$ Гц, 1H), 2,54 (s, 3H).

Стадия 4. (R)-2-Ацетил-1-(3-хлор-2-гидроксипропил)-1,2-дигидропиразол-5-он

В 3-горлую колбу объемом 10 л помещали раствор (R)-2-ацетил-1-(оксиран-2-илметил)-1,2-дигидропиразол-5-она (500 г, 84 вес. %, 2,74 моль) в THF (2,5 л), в перемешиваемый раствор добавляли по каплям AcOH (494 г, 8233 ммоль) и порциями LiCl (186 г, 4391 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой при к. т. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($3 \times 3,0$ л). Органические слои объединяли и промывали с помощью $2 \times 3,0$ л насыщ. NaHCO_3 и 5,0 л солевого раствора. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали указанное в заголовке соединение (552 г, 82 вес. %, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 219 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,81- 3,67 (m, 2H), 2,61 (s, 3H).

Стадия 5. (R)-6,7-Дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-6-ол

В 3-горлую колбу объемом 10 л помещали раствор (R)-2-ацетил-1-(3-хлор-2-гидроксипропил)-1,2-дигидропиразол-5-она (500 г, 82 вес. %, 2,29 моль) в DMF (5,0 л), в перемешиваемый раствор добавляли K_2CO_3 (948 г, 6,86 моль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 135°C в атмосфере азота и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью DCM/MeOH (20:1) с получением (152 г, выход 58%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 141 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 7,11 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,31 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 3H), 3,90-3,81 (m, 1H).

Стадия 6. (R)-6,7-Дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-6-илацетат

В перемешиваемый раствор (R)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-6-ола (55,0 г, 392 ммоль) в MeCN (825 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 2 л в атмосфере азота добавляли пиридин (93,1 г, 1,18 моль) и DMAP (4,79 г, 39,2 ммоль). После этого добавляли по каплям ацетилхлорид (43,1 г, 549 ммоль) при перемешивании при 0°C .

Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. С помощью LCMS демонстрировали завершение реакции. Полученную смесь концентрировали непосредственно. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:4). В результате этого получали 58 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 183 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,57 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,45-5,36 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 2H), 4,24 (dd, $J=12,1, 1,5$ Гц, 1H), 2,14 (s, 3H).

Стадия 7. (R)-6-Ацетокси-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфоновая кислота

В перемешиваемый раствор (R)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-6-илацетата (58,0 г, 318 ммоль) в DCM (120 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 2 л в атмосфере азота добавляли по каплям хлорсульфоновою кислоту (81,3 г, 700 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. при к. т. С помощью LCMS демонстрировали завершение превращения. Реакционную смесь применяли непосредственно на следующей стадии. MS-ESI: 263 (M+1).

Стадия 8. (R)-3-(Хлорсульфонил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-6-илацетат

В перемешиваемый раствор (R)-6-ацетокси-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфоновою кислоты в DCM (неочищенная, со стадии 7) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 2 л в атмосфере азота добавляли по каплям пиридин (55,1 г, 696 ммоль) при 0°C. К полученному добавляли порциями PCl_5 (144 г, 696 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 1 л воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 \times 300 мл EtOAc. Полученную смесь промывали с помощью 2 \times 500 мл NaHCO_3 и 1 \times 500 мл H_2O . Полученную смесь промывали с помощью 1 \times 500 мл NaCl (водн.). Смесь высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 76 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 281/283 (M+1).

Стадия 9. (R)-6-Гидрокси-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфонамид

В перемешиваемый раствор NH_3 в THF (1 M, 730 мл) в круглодонной колбе объемом 3 л добавляли (R)-3-(хлорсульфонил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3] оксазин-6-илацетат (73,0 г, 260 ммоль) за несколько партий. Затем колбу заполняли с помощью NH_3 (с применением баллона). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C на масляной бане. После завершения реакции твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли с помощью NH_3 (7 M в MeOH, 730 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. С помощью LC демонстрировали завершение реакции. Раствор на основе MeOH концентрировали при пониженном давлении до конечного объема, составляющего приблизительно 100 мл. Загружали Et_2O (360 мл) в полученный раствор и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Смесь фильтровали

и осадок на фильтре промывали с помощью Et₂O (100 мл). Белое твердое вещество высушивали в вакууме. В результате этого получали 37 г (53% за 3 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 220 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,48 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 5,64 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H).

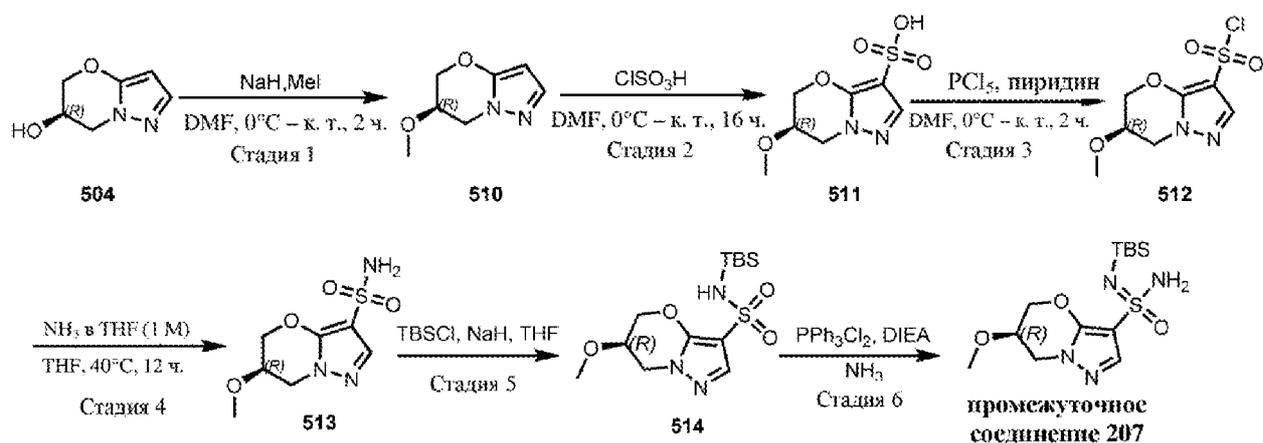
Стадия 10. (R)-N-(трет-Бутилдифенилсилил)-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*]-[1,3]оксазин-3-сульфонамид

В перемешиваемый раствор (R)-6-гидрокси-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-сульфонамида (500 мг, 2,28 ммоль) в DMF (20 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли DBU (2,08 г, 13,7 ммоль) и TBDPSCl (5,02 г, 18,2 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разбавляли с помощью 30 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 530 мг (33,3%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. MS-ESI: 696 (M+1).

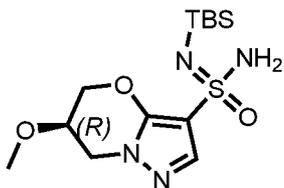
Стадия 11. (6R)-N'-(трет-Бутилдифенилсилил)-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор PPh₃Cl₂ (759 мг, 2,28 ммоль) в DCE (30 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли DIEA (492 мг, 3,81 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем добавляли (R)-N-(трет-бутилдифенилсилил)-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-сульфонамид (530 мг, 0,76 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Затем в реакционную смесь барботировали NH₃ (газ) в течение 15 мин. при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 400 мг (75,6%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 695 (M+1).

Схема 102



Промежуточное соединение 207



(6*R*)-*N*'-(трет-Бутилдиметилсилил)-6-метокси-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-сульфонимид

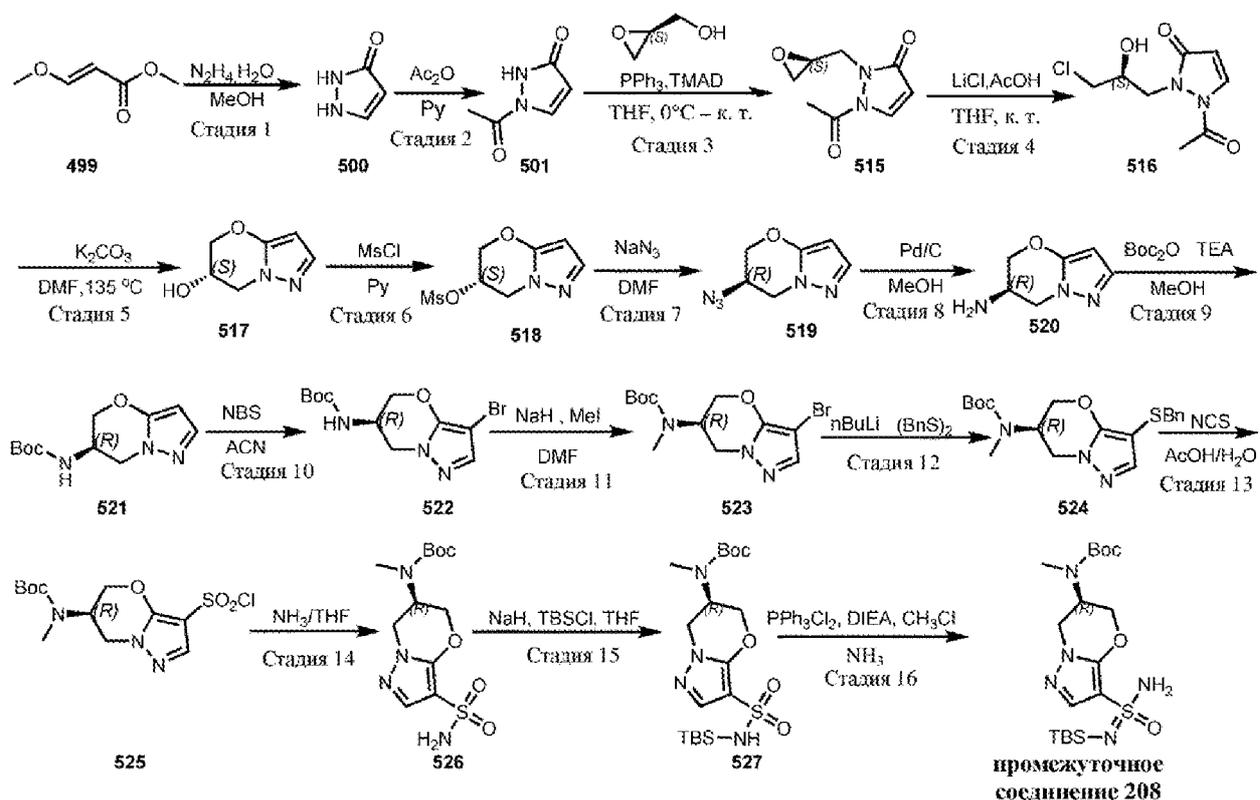
Стадия 1. (*R*)-6-Метокси-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин

В перемешиваемый раствор (*R*)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ола (40 г, 285 ммоль) в DMF (400 мл) в 4-горлой круглодонной колбе объемом 1 л добавляли порциями NaH (60% дисперсия в масле, 13,7 г, 342 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям MeI (48,7 г, 343 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью AcOH (3,66 г, 57,1 ммоль) при 0°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (1:2) с получением указанного в заголовке соединения (34,6 г, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 155 (M+1).

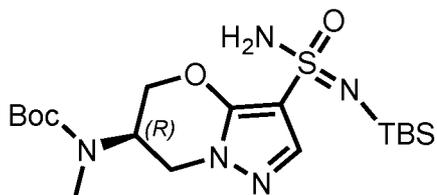
На стадиях 2-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 505 в соединение 508, показанное на схеме 101, с получением соединения 513 из соединения 510. MS-ESI: 232 (M-1).

На стадиях 5-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 442 в промежуточное соединение 195, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения 207 из соединения 513. MS-ESI: 347 (M+1).

Схема 103



Промежуточное соединение 208



трет-Бутил-((6*R*)-3-(*N'*-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамидимидоил)-6,7-дигидро-5*H*-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)(метил)карбамат

На стадиях 1-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 499 в соединение 504, показанное на схеме 101, с получением соединения 517 из соединения 499. MS-ESI: 141 (M+1).

Стадия 6. (*S*)-6,7-Дигидро-5*H*-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-илметансульфонат

В перемешиваемый раствор (*S*)-6,7-дигидро-5*H*-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ола (40 г, 285 ммоль) в пиридине (280 мл) в 3-горлой колбе объемом 500 мл в атмосфере азота добавляли по каплям MsCl (39 г, 343 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разбавляли с помощью 500 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 × 200 мл) и соевым раствором, 1 × 100 мл, высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали указанное в заголовке соединение (57 г, 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 219 (M+1).

Стадия 7. (*R*)-6-Азидо-6,7-дигидро-5*H*-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин

В перемешиваемый раствор (*S*)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-илметансульфоната (46 г, 211 ммоль) в DMF (313 мл) в 3-горлой колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли NaN₃ (21 г, 316 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч. при 80°C. С помощью LCMS демонстрировали завершение реакции. Полученное применяли непосредственно на следующей стадии. MS-ESI: 166 (M+1).

Стадия 8. (*R*)-6,7-Дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-амин

В перемешиваемый раствор (*R*)-6-азидо-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина в DMF с последней стадии добавляли MeOH (313 мл) с последующим добавлением Pd/C (10 вес. %, 10 г) в атмосфере азота. Смесь гидрогенизировали при к. т. в течение 5 ч. в атмосфере водорода с применением баллона водорода. С помощью LCMS демонстрировали завершение реакции. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с удалением низкокипящего растворителя. В результате этого получали указанное в заголовке соединение в растворе в DMF, который применяли непосредственно на следующей стадии. MS-ESI: 140 (M+1).

Стадия 9. *трет*-Бутил-(*R*)-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)карбамат

В перемешиваемый раствор (*R*)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-амин в DMF с последней стадии добавляли MeOH (313 мл) с последующим добавлением TEA (50 г, 496 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (79 г, 364 ммоль) при к. т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Полученную смесь гасили с помощью 500 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (2 × 600 мл) и соевым раствором (1 × 600 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали указанное в заголовке соединение (45,9 г, 91%, за 3 стадии) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 240 (M+1).

Стадия 10. *трет*-Бутил-(*R*)-(3-бром-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)карбамат

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*R*)-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)карбамата (140 г, 585 ммоль) в MeCN (2,1 л) в 3-горлой колбе объемом 3 л в атмосфере азота добавляли NBS (115 г, 644 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь разбавляли с помощью 2000 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 800 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 × 800 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали указанное в заголовке соединение (167 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 318/320 (M+1).

Стадия 11. *трет*-Бутил-(*R*)-(3-бром-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)(метил)карбамат

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*R*)-(3-бром-6,7-дигидро-5Н-пиразоло-[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)карбамата (170 г, 534 ммоль) в DMF (1,19 л) в 3-горлой колбе объемом 3 л в атмосфере азота добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 26 г, 650 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Затем добавляли MeI (379 г, 2,67 моль), и обеспечивали нагревание смеси до к. т., и ее перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 800 мл), органические слои промывали с помощью H₂O (3 × 500 мл) и солевым раствором (1 × 800 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (8:1) с получением указанного в заголовке соединения (153 г, 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 332/334 (M+1).

Стадия 12. *трет*-Бутил-(*R*)-(3-(бензилтио)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)(метил)карбамат

В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*R*)-(3-бром-6,7-дигидро-5Н-пиразоло-[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)(метил)карбамата (130 г, 391 ммоль) в THF (1,3 л) в 3-горлой колбе объемом 3 л в атмосфере азота добавляли по каплям *n*-BuLi (188 мл, 470 ммоль, 2,5 моль/L) при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям бис(фенилметил) дисульфид (145 г, 587 ммоль) в THF (300 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. NH₄Cl (водн.) (500 мл) при к. т. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 800 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE/EtOAc (6:1) с получением указанного в заголовке соединения (106 г, 72%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 376 (M+1).

Стадия 13. *трет*-Бутил-(*R*)-(3-(хлорсульфонил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)(метил)карбамат

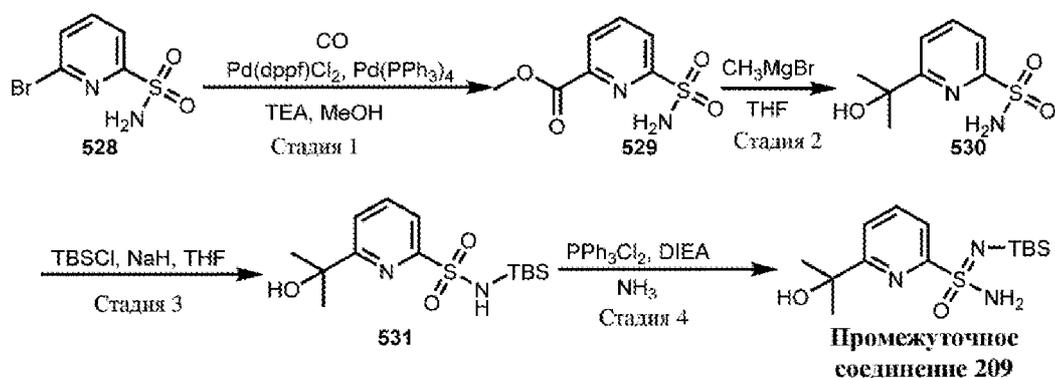
В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*R*)-(3-(бензилтио)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)(метил)карбамата (110 г, 293 ммоль) в AcOH (3,67 л)/H₂O (1,83 л) в 3-горлой колбе объемом 10 л в атмосфере азота добавляли порциями NCS (155 г, 1,17 моль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью воды/льда при к. т. Полученную смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 1 л). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 1,0 л), NaHCO₃ (2 × 1,0 л) и солевым раствором (1 × 1 л), высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали указанное в заголовке соединения (80 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 374 (M+Na).

Стадия 14. *трет*-Бутил-(*R*)-метил-(3-сульфамоил-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-6-ил)карбамат

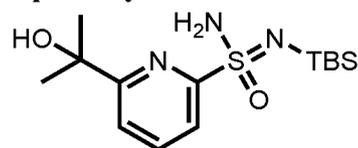
Перемешиваемый раствор трет-бутил-(R)-(3-(хлорсульфонил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-б][1,3]оксазин-6-ил)(метил)карбамата (80 г, 227 ммоль) в NH₃ в THF (1 М, 800 мл, 800 ммоль) в 3-горлой колбе объемом 2 л помещали в атмосферу азота (с применением баллона). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 800 мл), органические слои промывали с помощью H₂O (3 × 500 мл) и соевым раствором (1 × 800 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осажденное твердое вещество суспендировали с помощью МТВЕ (1 × 100 мл). В результате этого получали указанное в заголовке соединения (36 г, за 2 стадии) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 333 (M+1).

На стадиях 15-16 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 442 в промежуточное соединение 195, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения 208 из соединения 526. MS-ESI: 446 (M+1).

Схема 104



Промежуточное соединение 209



N¹-(трет-Бутилдиметилсилил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-сульфонимид

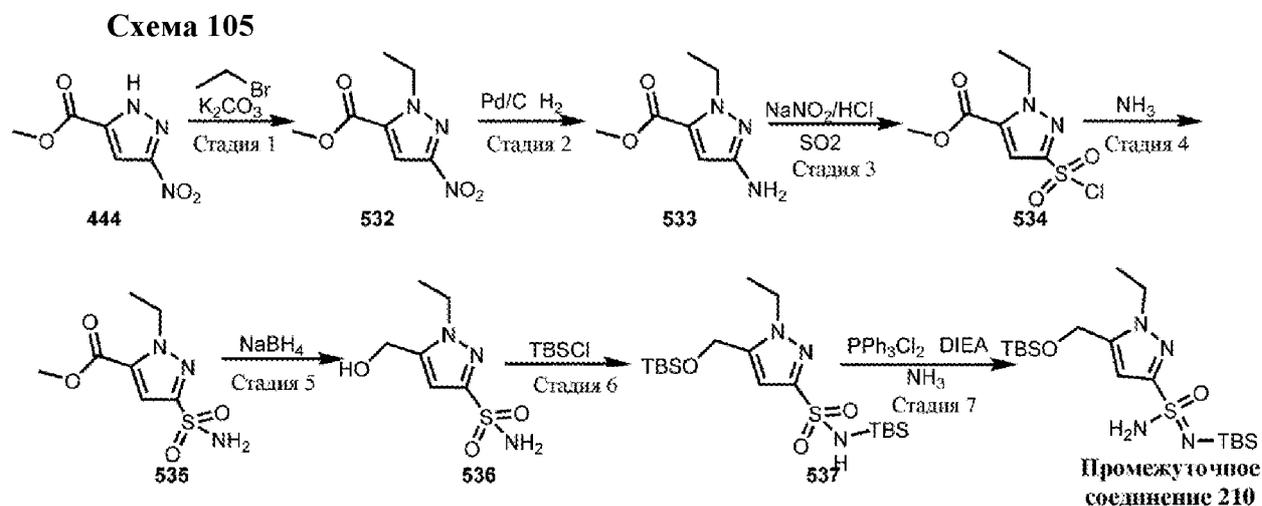
Стадия 1. Метил-6-сульфамоилпиколинат

В перемешиваемый раствор 6-бромпиридин-2-сульфонамида (5,0 г, 21 ммоль) в MeOH (200 мл) в реакторе высокого давления объемом 100 мл добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,5 г, 2,1 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (2,4 г, 2,1 ммоль) и TEA (10,7 г, 105 ммоль) в атмосфере азота. Реактор высокого давления вакуумировали и три раза обратно заполняли монооксидом углерода. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере монооксида углерода (10 атм.). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью PE/EtOAc (1:2). В результате этого получали 1,8 г (39%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 215 (M-1).

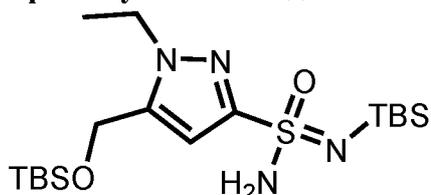
Стадия 2. 6-(2-Гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор метил-6-сульфамойлпиридин-2-карбоксилата (1,8 г, 8,3 ммоль) в THF (180 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям MeMgBr (3 М в THF, 28 мл, 83 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение ночи при к. т. в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды, затем подкисляли до pH 6 с помощью конц. HCl. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EtOAc (5:1). В результате этого получали указанное в заголовке соединение в количестве 0,90 г (50%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 215 (M-1).

На стадиях 3-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 442 в промежуточное соединение 195, показанное на схеме 91, с получением промежуточного соединения 209 из соединения 530. MS-ESI: 330 (M+1).



Промежуточное соединение 210



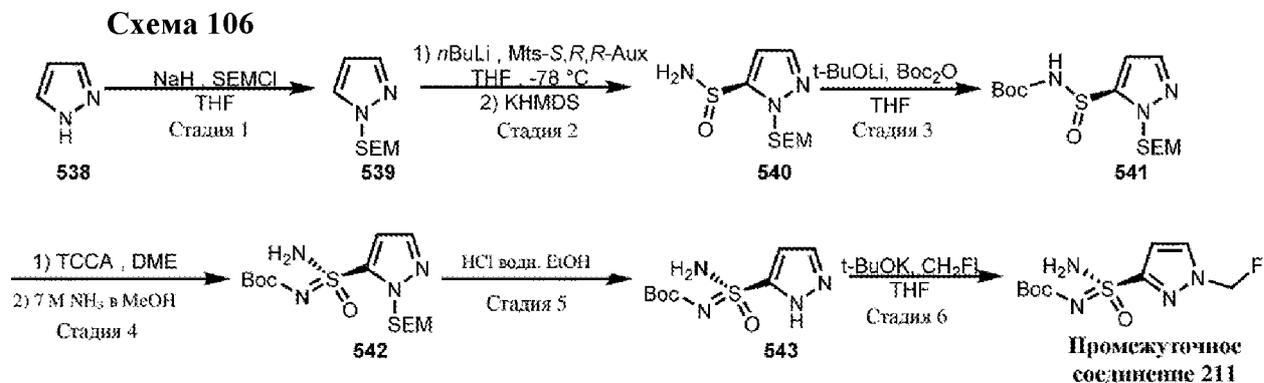
N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-этил-1H-пиразол-3-сульфонимид

Стадия 1. Метил-1-этил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилат

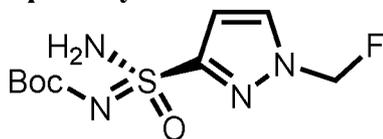
В перемешиваемый раствор метил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилата (300 мг, 1,75 ммоль) в DMF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли порциями K₂CO₃ (485 мг, 3,5 ммоль) и бромэтан (382 мг, 3,5 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 30°C. Полученный раствор разбавляли с помощью 10 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 4 × 20 мл EtOAc и органические слои объединяли, и высушивали над безводным Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 305 мг

(87%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 200 (M+1).

На стадиях 2-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **445** в промежуточное соединение **196**, показанное на схеме 92, с получением промежуточного соединения **210** из соединения **532**. MS-ESI: 433 (M+1).



Промежуточное соединение 211



трет-Бутил-(S)-(амино-(1-(фторметил)-1H-пиразол-3-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат

Стадия 1. 1-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол

В перемешиваемый раствор 1H-пиразола (10 г, 146,9 ммоль) в сухом THF (400 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. %, дисперсия в минеральном масле, 6,17 г, 154 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при к. т. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям SEMCl (26,5 мл, 150 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×400 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (400 мл) и соевым раствором (400 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с помощью от 5 до 50% EtOAc в гексане. В результате этого получали 23,5 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла. MS-ESI: 199 (M+1).

Стадия 2. (S)-1-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-сульфинамид

В раствор 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (7,5 г, 37,8 ммоль) в сухом THF (200 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ в гексане (2,5 М, 16 мл, 40 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при -78°C . В вышеуказанный раствор переносили с помощью канюли раствор Mts-S, R, R-Aux (15 г, 39,7 ммоль) в сухом THF (200 мл), при этом поддерживали температуру -78°C . Смесь перемешивали в течение 3 ч. при -78°C . В вышеуказанную смесь добавляли по каплям KHMDS в THF (1 М, 75,6 мл, 75,6 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь нагревали до 0°C . Реакционную смесь гасили путем добавления по каплям муравьиной кислоты в THF (1 М,

113 мл, 113 ммоль) при 0°C. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в DCM и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/гексан (от 10% до 100%). В результате этого получали 5,6 г (57%, 99% ee, Chiralpak AD, гексан/EtOH 70:30+0,1% DEA) указанного в заголовке соединения в виде бежевого воскообразного твердого вещества. MS-ESI: 262 (M+1).

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)сульфинил)карбамат

В раствор (S)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-сульфинамида (5,5 г, 21 ммоль) в сухом THF (200 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям *t*-BuOLi в THF (1 M, 43,1 мл, 43,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при 0°C. В вышеуказанную смесь добавляли порциями Woc₂O (4,59 г, 21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили с помощью муравьиной кислоты в THF (1 M, 44 мл, 44 ммоль) при 0°C. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с помощью от 5 до 50% EtOAc в гексане. В результате этого получали 6,0 г (79%, 99% ee с помощью Chiralpak IG, гексан/EtOH 70:30+0,1% DEA) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 362 (M+1)

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-(амино(оксо)-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат

В раствор трет-бутил-(S)-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)сульфинил)карбамата (5,75 г, 15,9 ммоль) в сухом DME (100 мл) добавляли порциями TCCA (1,85 г, 7,95 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Данный реакционный раствор переносили с помощью канюли в колбу, содержащую NH₃ (7 M в MeOH, 22,7 мл, 160 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 4 ч. при такой же температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, фильтровали через слой диоксида кремния, промывали с помощью EtOAc и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля с помощью от 10 до 70% EtOAc в гексане. В результате этого получали 3,0 г (50%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 377 (M+1).

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-(амино(оксо)(1H-пиразол-5-ил)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат

В раствор трет-бутил-(S)-(амино(оксо)-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (2,8 г, 7,44 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли по каплям водн. HCl (3 M, 24,8 мл, 74,4 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью насыщ. NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл) и органические слои объединяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с помощью от 0 до 20% MeOH в DCM. В результате этого получали 755 мг (41%, 97,5% ee с помощью Chiralpak IG,

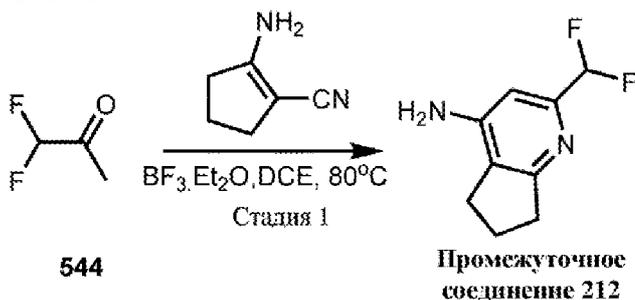
гексан/EtOH 85:15+0,1% DEA) указанного в заголовке соединения в виде белой пены. MS-ESI: 247 (M+1).

Стадия 6. трет-Бутил-(S)-(амино-(1-(фторметил)-1H-пиразол-3-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат

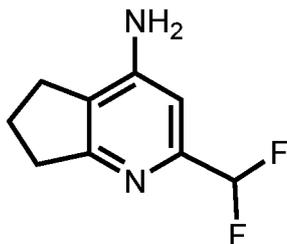
В раствор трет-бутил-(S)-(амино(оксо)-(1H-пиразол-5-ил)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (45 мг, 0,18 ммоль) в сухом THF (2 мл) в атмосфере азота добавляли *t*-BuOK в THF (1 M, 384 мкл, 0,38 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. В вышеуказанную смесь добавляли CH₂FI (14 мкл, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали в течение выходных дней. Реакционную смесь гасили с помощью муравьиной кислоты в THF (1 M, 385 мкл) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля с помощью от 0 до 25% MeOH в DCM. В результате этого получали 27 мг (54%, 98%*ee* с помощью Chiralpak IG, гексан/EtOH 80:20+0,1% DEA) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 279 (M+1).

Схемы промежуточных соединений на основе аминопиридинов. На схемах 107-115 проиллюстрировано получение промежуточных соединений на основе аминопиридинов.

Схема 107



Промежуточное соединение 212



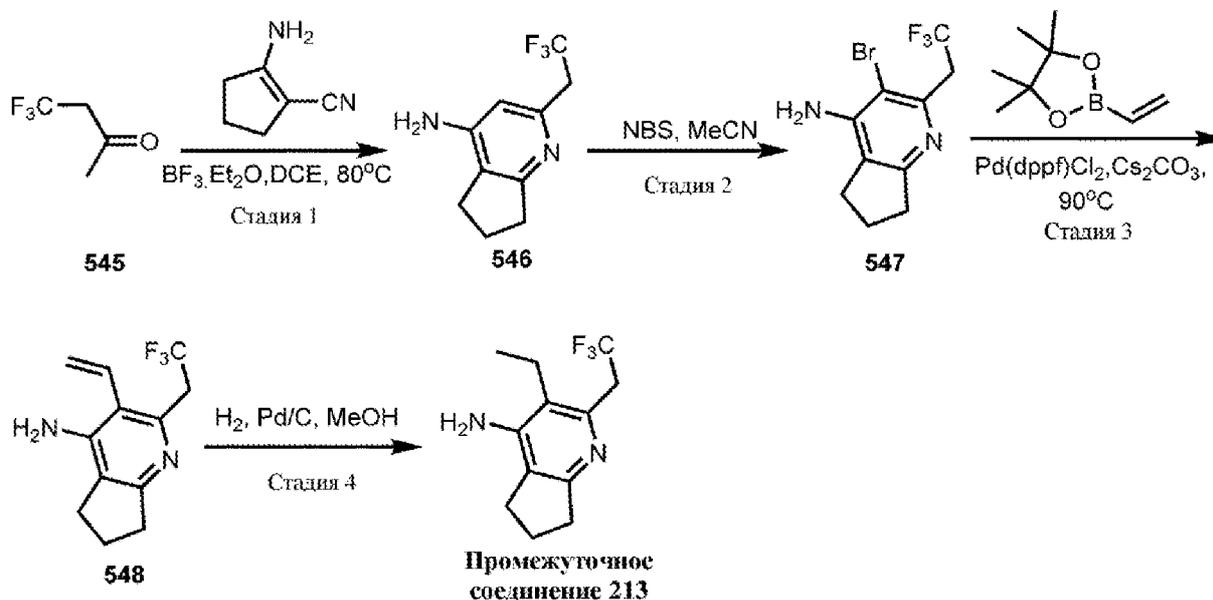
2-(Дифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 2-(Дифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

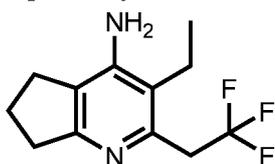
В перемешиваемый раствор 2-аминоциклопент-1-ен-1-карбонитрила (20 г, 185 ммоль) в DCE (400 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л в атмосфере азота добавляли по каплям 1,1-дифторпропан-2-он (17,4 г, 185 ммоль) и BF₃·Et₂O (47 вес. %, 25 г, 370 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли с помощью 500 мл воды. Регулировали значение pH раствора до pH 8 с помощью K₂CO₃ (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 500 мл EtOAc. Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄. Полученную смесь концентрировали в вакууме.

Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 1,71 г (5,0%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 185 (M+1).

Схема 108



Промежуточное соединение 213



3-Этил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин

На стадии 1 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 544 в промежуточное соединение 212, показанное на схеме 107, с получением соединения 546 из соединения 545. MS-ESI: 217 (M+1).

Стадия 2. 3-Бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амина (950 мг, 4,4 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли NBS (1,56 г, 8,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. в атмосфере азота. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл насыщ. Na₂S₂O₃ (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 50 мл EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1/5). В результате этого получали 1,8 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 295, 297 (M+1).

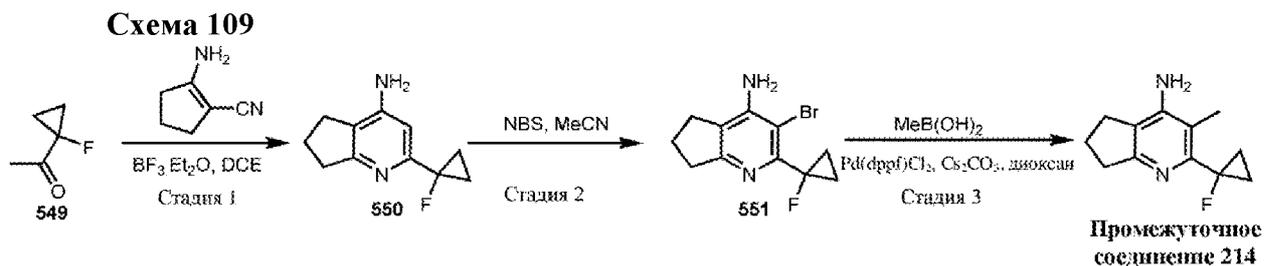
Стадия 3. 2-(2,2,2-Трифторэтил)-3-винил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 3-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5Н-

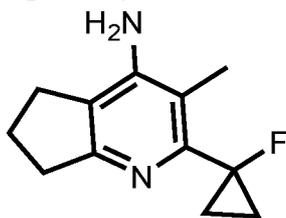
циклопента[b]пиридин-4-амина (1,0 мг, 3,4 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,2 г, 6,8 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (1,0 г, 6,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (250 мг, 0,34 ммоль) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали с помощью 3 × 200 мл EtOAc, объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1/1). В результате этого получали 1,0 г (73%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 243 (M+1).

Стадия 4. 3-Этил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 2-(2,2,2-трифторэтил)-3-винил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амина (500 мг, 2,06 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли порциями Pd/C (10 вес. %, 50 мг) в атмосфере азота. Колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1/1). В результате этого получали 400 мг (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 245 (M+1).



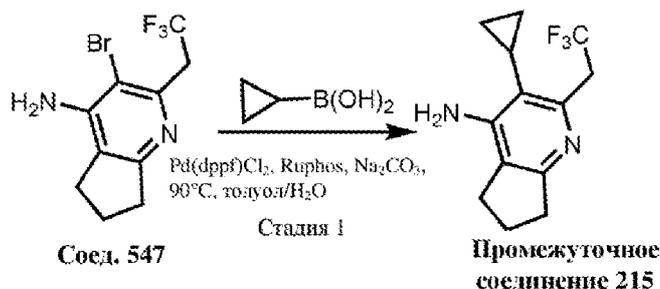
Промежуточное соединение 214



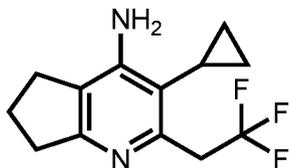
2-(1-Фторциклопропил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

На стадии 1-3 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 545 в соединение 548, показанное на схеме 108, с получением промежуточного соединения 214 из соединения 549. MS-ESI: 207 (M+1).

Схема 110



Промежуточное соединение 215



3-Циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 3-Циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 3-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амина (1,0 г, 3,4 ммоль) в толуоле (20 мл) и воде (2,0 мл) добавляли порциями циклопропилбороновую кислоту (1,2 г, 13,6 ммоль) и Na_2CO_3 (1,1 г, 10,2 ммоль) при к. т. В вышеуказанный раствор добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 мг, 0,03 ммоль) и Ruphos (20 мг, 0,03 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота; с помощью LCMS демонстрировали израсходование исходного материала. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из силикагеля смесью PE/EA (6:1). В результате этого получали 600 мг (69%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 257 (M+1).

Таблица 47. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения 547 в промежуточное соединение 215, показанное на схеме 110, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточног о соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻
Промежуточно е соединение 216		3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин	243

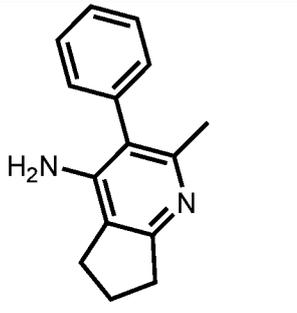
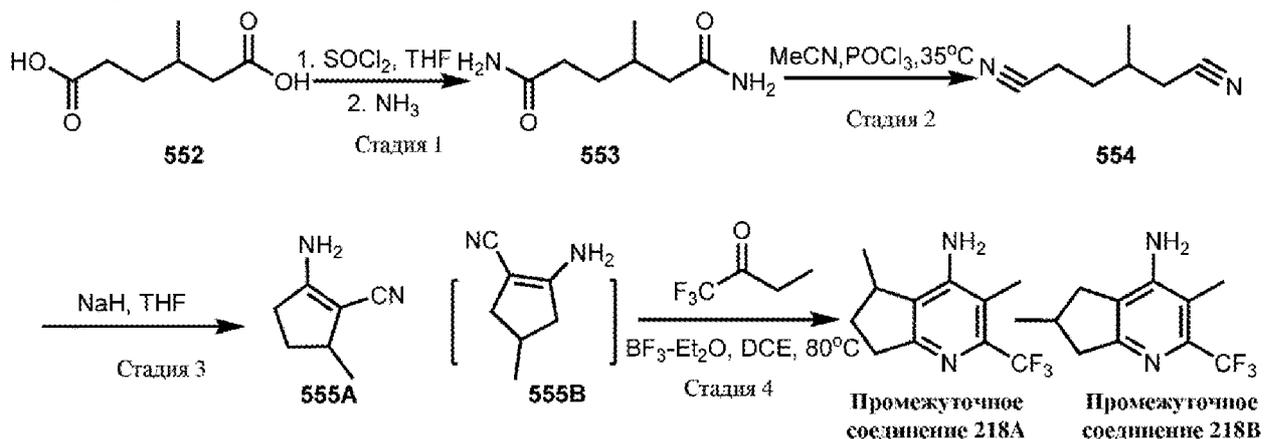
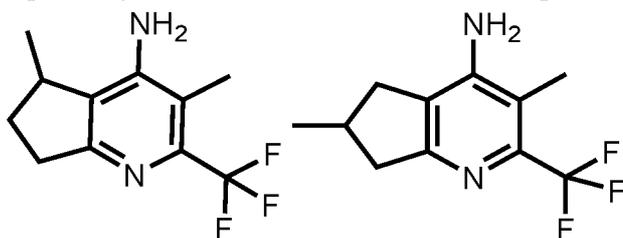
<p>Промежуточное соединение 217 (из 558)</p>		<p>2-Метил-3-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин</p>	<p>225</p>
---	---	---	------------

Схема 111



Промежуточное соединение 218А и промежуточное соединение 218В



3,5-Диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин и 3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-амин

Стадия 1. 3-Метилгександиаид

В перемешиваемый раствор 3-метиладипиновой кислоты (10 г, 62,4 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли по каплям SOCl_2 (100 мл, 841 ммоль) при перемешивании при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 11 г (неочищенного) 3-метилгександиоилдихлорида в виде коричневого масла и его растворяли в THF (50 мл). Данный раствор обозначали как "А". В перемешиваемый раствор NH_3 в THF (0,5 М, 300 мл) добавляли по каплям раствор А (50 мл, получен выше) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл MeOH. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 9,72 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 159 (M+1).

Стадия 2. 3-Метилгександинитрил

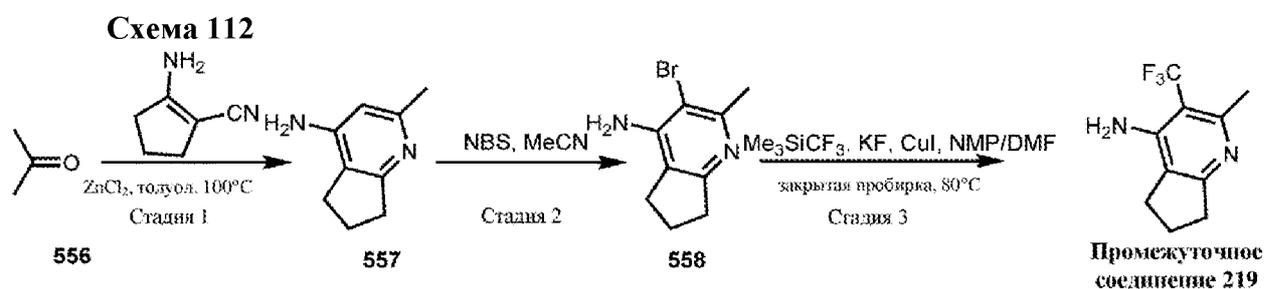
В перемешиваемый раствор 3-метилгександиамида (10 г, 63,2 ммоль) в MeCN (200

мл) добавляли по каплям POCl_3 (48,5 г, 316 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 3,58 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 121 (M-1).

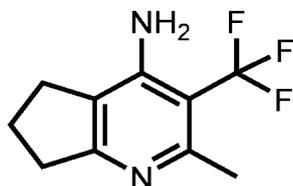
Стадия 3. Смесь 2-амино-5-метилциклопент-1-ен-1-карбонитрила и 2-амино-4-метилциклопент-1-ен-1-карбонитрила

В перемешиваемый раствор 3-метилгександинитрила (3 г, 24,6 ммоль) в THF (100 мл) добавляли порциями NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 2,95 г, 74 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C . Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл EtOAc, объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,65 г (неочищенной) смеси (1:1) указанного в заголовке соединения в виде коричнево-желтого твердого вещества. MS-ESI: 121 (M-1) для обоих.

На стадии 4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **544** в промежуточное соединение **212**, показанное на схеме 107, с получением промежуточных соединений **218A** и **218B** из соединений **555A** и **555B**. MS-ESI: 231 (M+1) для обоих.



Промежуточное соединение **219**



2-Метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 2-Метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор ацетона (34,8 г, 6,0 моль) в толуоле (50 мл) добавляли 2-аминоциклопент-1-ен-1-карбонитрил (10,8 г, 100 ммоль) и ZnCl_2 (1,5 г, 110 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 2,2 г (14,9%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 149 (M+1).

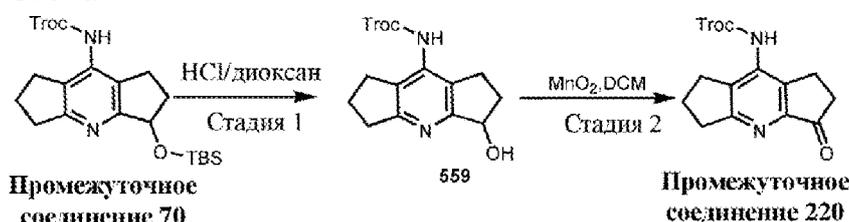
Стадия 2. 3-Бром-2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амина (2,2 г, 14,8 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли NBS (3,17 г, 18 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь гасили с помощью насыщ. Na₂SO₃ (водн., 5,0 мл), затем разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 1,3 г (39%) указанного в заголовке соединения в виде темно-коричневого твердого вещества. MS-ESI: 227/229 (M+1).

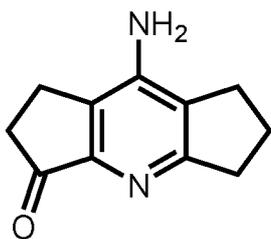
Стадия 3. 2-Метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 3-бром-2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амина (100 мг, 0,44 ммоль) в смеси DMF (2,0 мл)/NMP (2,0 мл) в закрытой пробирке в атмосфере азота добавляли триметил(трифторметил)силан (170 мг, 1,3 ммоль), CuI (168 мг, 0,88 ммоль) и KF (51,2 мг, 0,88 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:1) и дополнительно очищали с помощью препаративной TLC. В результате этого получали 3,0 мг (3,0%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 217 (M+1).

Схема 113



Промежуточное соединение 220



8-Амино-1,5,6,7-тетрагидроиндо[5,4-*b*,*e*]пиридин-3(2H)-он

Стадия 1. 2,2,2-Трихлорэтил-(3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[5,4-*b*,*e*]пиридин-8-ил)карбамат

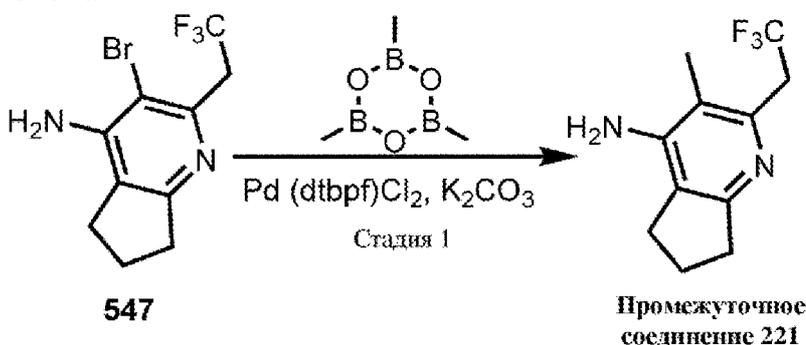
В перемешиваемый раствор HCl в 1,4-диоксане (4 M, 40 мл) добавляли порциями 2,2,2-трихлорэтил-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[5,4-*b*,*e*]пиридин-8-ил)карбамат (4,3 г, 9,0 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:2). В результате

этого получали 2,45 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 365/367/369 (M+1).

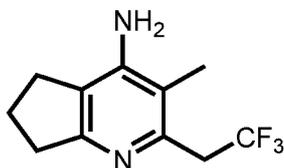
Стадия 2. 2,2,2-Трихлорэтил-(3-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамат

В перемешиваемый раствор 2,2,2-трихлорэтил-(3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамата (643 мг, 1,76 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли порциями MnO_2 (764 мг, 8,79 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. В результате этого получали 630 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 363/365/367 (M+1).

Схема 114



Промежуточное соединение 221

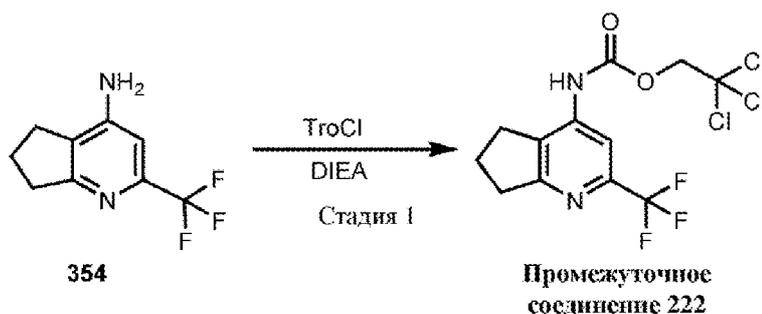


3-Метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

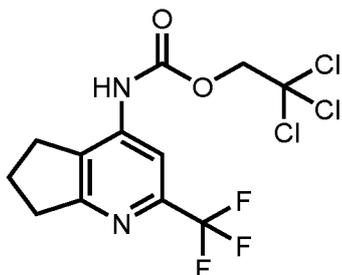
Стадия 1. 3-Метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 3-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амина (500 мг, 1,69 ммоль) в диоксане (15 мл) в закрытой пробирке объемом 40 мл в атмосфере азота добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (1,06 г, 8,47 ммоль), K_2CO_3 (706 мг, 5,08 ммоль) и $Pd(dtbpf)Cl_2$ (221 мг, 0,034 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при $85^\circ C$. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (15 мл). Смесь экстрагировали с помощью 3×30 мл $EtOAc$ и органические слои объединяли. Органический слой высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью $EtOAc/PE$ (2/1). В результате этого получали 200 мг (51%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 231 (M+1).

Схема 115



Промежуточное соединение 222



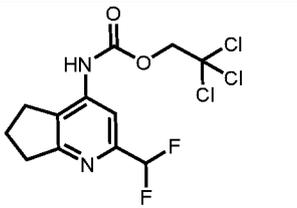
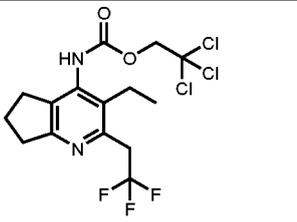
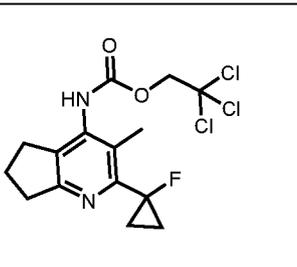
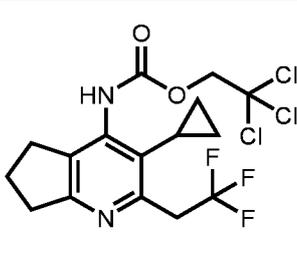
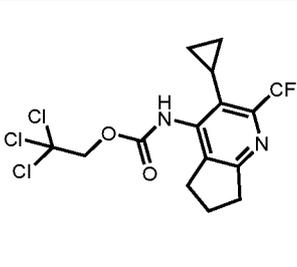
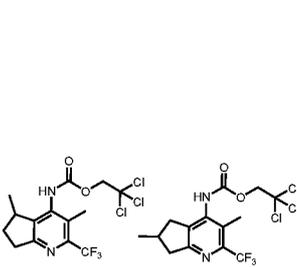
2,2,2-Трихлорэтил-(2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат

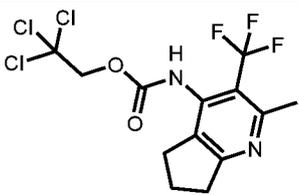
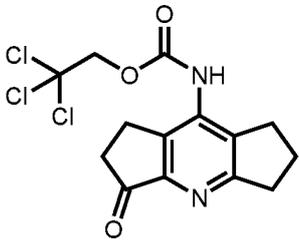
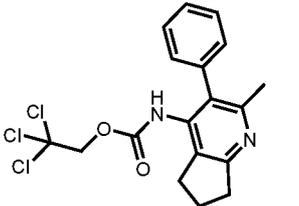
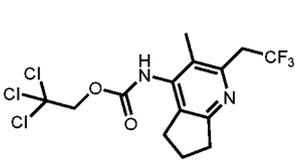
Стадия 1. 2,2,2-Трихлорэтил-(2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат

В перемешиваемый раствор 2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амина (500 мг, 2,48 ммоль) в THF (30 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли DIEA (639 мг, 4,96 ммоль) при к. т., с последующим добавлением по каплям 2,2,2-трихлорэтилхлорформиата (1,05 г, 4,96 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционный раствор гасили с помощью H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью 3 × 50 мл EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 633 мг (68%) указанного в заголовке соединения в виде коричнево-желтого твердого вещества. MS-ESI: 376/378/380 (M+1).

Таблица 48. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **354** в промежуточное соединение **222**, показанное на схеме 115, из подходящих исходных материалов.

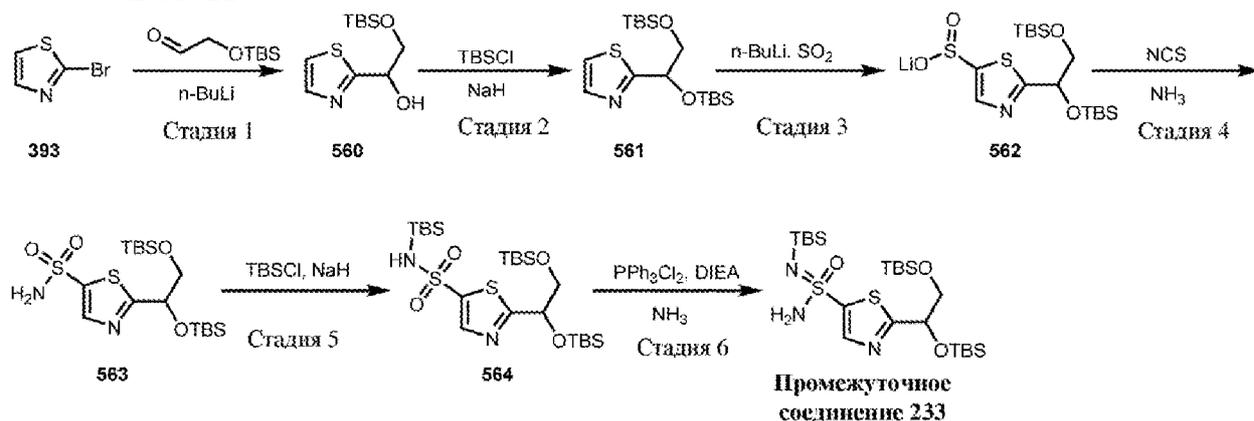
№ промежуточног о соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻

Промежуточное соединение 223		2,2,2-Трихлорэтил-(2-(дифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	358/360/362
Промежуточное соединение 224		2,2,2-Трихлорэтил-(3-этил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	419/421/423
Промежуточное соединение 225		2,2,2-Трихлорэтил-(2-(1-фторциклопропил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	381/383/385
Промежуточное соединение 226		2,2,2-Трихлорэтил-(3-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	431/433/435
Промежуточное соединение 227		2,2,2-Трихлорэтил-(3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	417/419/421
Промежуточное соединение 228		2,2,2-Трихлорэтил-(3,5-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат и 2,2,2-трихлорэтил-(3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат	405/407/409

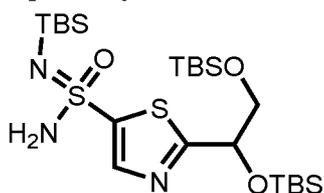
Промежуточное соединение 229		2,2,2-Трихлорэтил-(2-метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат	391/393/395
Промежуточное соединение 230		2,2,2-Трихлорэтил-(3-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б,е]пиридин-8-ил)карбамат	363/365/367
Промежуточное соединение 231		2,2,2-Трихлорэтил-(2-метил-3-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат	399/401/403
Промежуточное соединение 232		2,2,2-Трихлорэтил-(3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат	405/407/409

Схемы промежуточных соединений на основе сульфонидаминов и аминопиридинов. На схемах 116-122 проиллюстрировано получение промежуточных соединений на основе сульфонидамида и аминопиридинов.

Схема 116



Промежуточное соединение 233



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)тиазол-5-сульфонидамид

Стадия 1. 2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(тиазол-2-ил)этан-1-ол

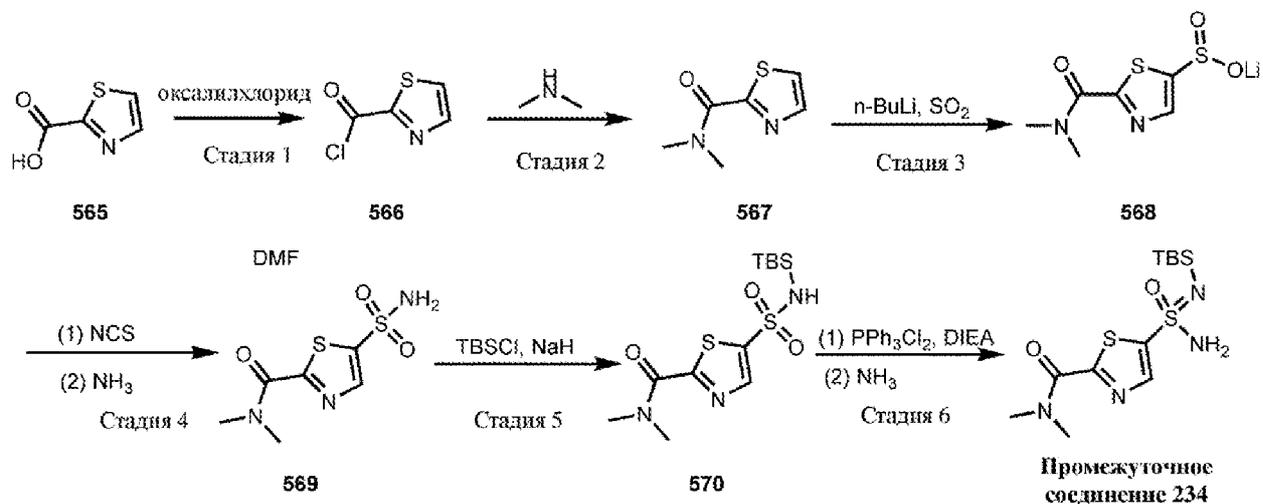
В перемешиваемый раствор 2-бромтиазола (10,0 г, 61,3 ммоль) в THF (120 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М в гексане, 36,8 мл, 92,0 ммоль) при -78°C . Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 20 мин., затем в вышеуказанный раствор добавляли по каплям 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегид (16,0 г, 92,0 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при -50°C . Реакционную смесь гасили водой (50 мл). Полученную смесь концентрировали с удалением THF в вакууме. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:9). В результате этого получали 8,1 г (51,0%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 260 (M+1).

Стадия 2. 2-(2,2,3,3,8,8,9,9-Октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)тиазол

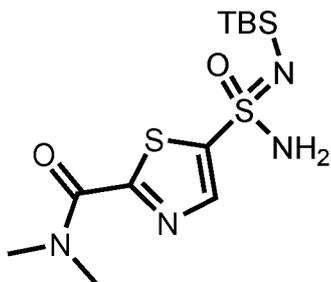
В перемешиваемый раствор 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(тиазол-2-ил)этан-1-ола (8,0 г, 30,9 ммоль) в THF (150 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaN (60 вес. %, 3,09 г, 77,3 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при 0°C . Затем в вышеуказанный раствор добавляли по каплям TBSCl (18,6 г, 124 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), полученную смесь концентрировали с удалением THF в вакууме. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (4:96). В результате этого получали 8 г (69,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 374 (M+1).

На стадиях 3-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **485** в промежуточное соединение **203**, показанное на схеме 98, с получением промежуточного соединения **233** из соединения **561**. MS-ESI: 566 (M+1).

Схема 117



Промежуточное соединение 234



5-(N'-(трет-Бутилдиметилсилил)сульфамидимидоил)-N,N-диметилтиазол-2-карбоксамид

Стадия 1. Тиазол-2-карбонилхлорид

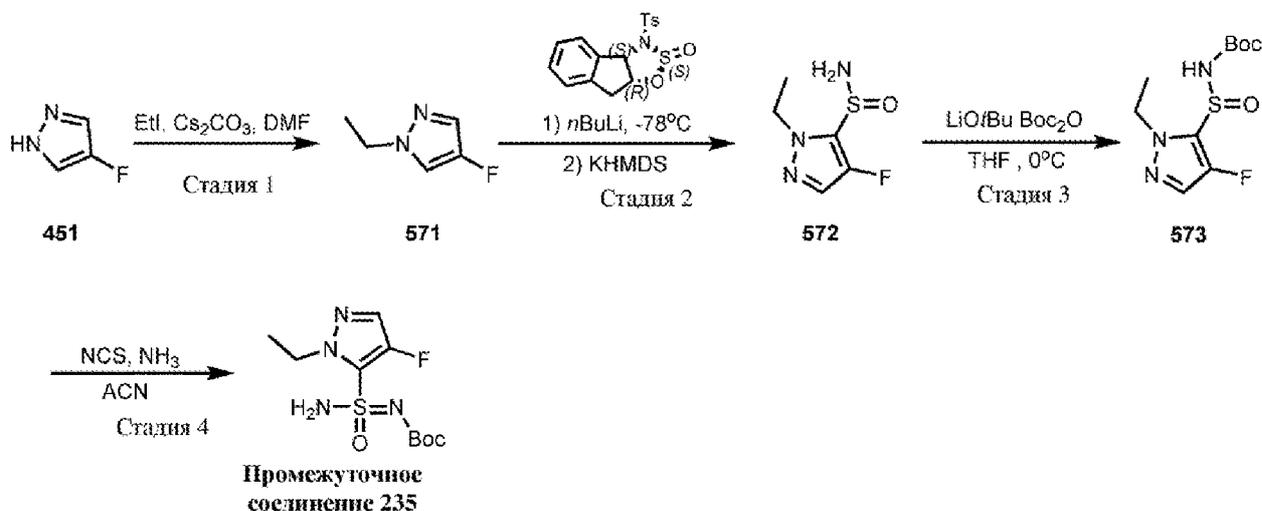
В перемешиваемый раствор тиазол-2-карбоновой кислоты (2,0 г, 15,5 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли DMF (0,095 мл, 1,24 ммоль) с последующим добавлением по каплям оксалилхлорида (5,91 г, 46,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 2,4 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. N, N-Диметилтиазол-2-карбоксамид

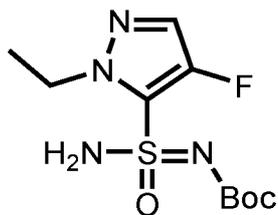
В перемешиваемый раствор диметиламина (2 М в THF, 38,8 мл, 77,5 ммоль) добавляли по каплям тиазол-2-карбонилхлорид (2,30 г, неочищенный, с последней стадии) в THF (60 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 2,18 г (90% за 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 157 (M+1).

На стадиях 3-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **485** в промежуточное соединение **203**, показанное на схеме 98, с получением промежуточного соединения **234** из соединения **567**. MS-ESI: 349 (M+1).

Схема 118



Промежуточное соединение 235



трет-Бутил(амино-(1-этил-4-фтор-1H-пиразол-5-ил)(оксо)-16-сульфанилиден)карбамат

Стадия 1. 1-Этил-4-фтор-1H-пиразол

В перемешиваемый раствор 4-фтор-1H-пиразола (1,72 г, 20,0 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере азота добавляли Cs₂CO₃ (13,0 г, 40,0 ммоль) и этилийодид (9,36 г, 60,0 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали простым эфиром (2 × 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 2,0 г (87,7%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 115 (M+1).

Стадия 2. 1-Этил-4-фтор-1H-пиразол-5-сульфинамид

В перемешиваемый раствор 1-этил-4-фтор-1H-пиразола (1,5 г, 13,2 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М в гексане, 7,92 мл, 19,8 ммоль) при перемешивании при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч. при -78°C, затем в вышеуказанный раствор добавляли по каплям (2S,3aS,8aR)-3-тозил-3,3a,8,8a-тетрагидроиндено[1,2-d][1,2,3]оксатиазол-2-оксид (4,82 г, 13,8 ммоль) в THF (15 мл) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при -78°C. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям KHMDS (1 М в THF, 26,3 мл, 26,3 ммоль) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. Раствор медленно нагревали до к. т. и перемешивали дополнительно в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (50 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью PE/EtOAc (1:1). В результате этого получали 790 мг (значение ee=0) (33,8%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. MS-ESI: 178 (M+1). Региохимию соединения 572 подтверждали с помощью NOESY. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,59 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,35-4,16 (m, 2H), 1,33 (t, J=7,2, Гц, 3H). NOESY: NH₂ при 6,91 (s, 2H) коррелирует с CH₂ в составе N-Et при 4,35-4,16 (m, 2H) и CH₃ при 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 3. трет-Бутил-((1-этил-4-фтор-1H-пиразол-5-ил)сульфинил)карбамат

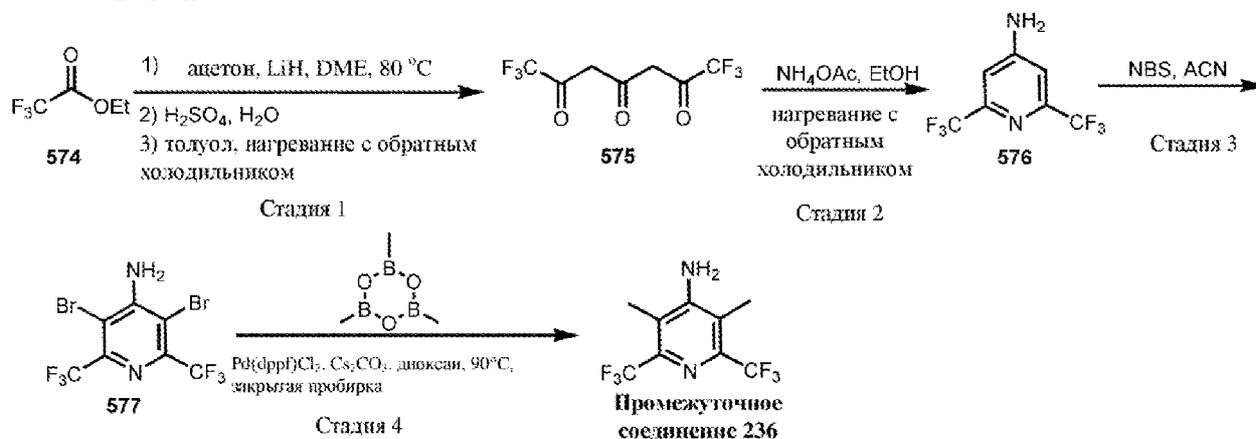
В перемешиваемый раствор 1-этил-4-фтор-1H-пиразол-5-сульфинамида (696 мг, 3,93 ммоль) в THF (25 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям t-BuOLi (1 М в THF, 7,86 мл, 7,86 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям ди-трет-бутилдикарбонат (3,42 г, 15,7 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 0°C и затем

гасили с помощью MeOH (10 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью PE/EtOAc (5:1). В результате этого получали 717 мг (65,8%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 278 (M+1).

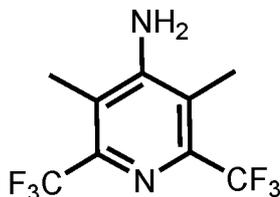
Стадия 4. трет-Бутил(амино-(1-этил-4-фтор-1H-пиразол-5-ил)(оксо)-16-сульфаниден)карбамат

В перемешиваемый раствор трет-бутил-((1-этил-4-фтор-1H-пиразол-5-ил)сульфинил)карбамата (717 мг, 2,59 ммоль) в ACN (25 мл) вводили NH₃ (газ) и барботировали при 0°C в течение 10 мин. Затем в вышеуказанный раствор добавляли порциями NCS (3,45 г, 25,9 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 35°C на масляной бане. Остаток гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 150 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью PE/EtOAc (3:2). Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XSelect CSH Prep C₁₈ OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 30% В до 53% В за 7 мин.; 254/210 нм. В результате этого получали 163 мг (21,6%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 293 (M+1).

Схема 119



Промежуточное соединение 236



3,5-Диметил-2,6-бис(трифторметил)пиридин-4-амин

Стадия 1. 1,1,1,7,7,7-Гексафторгептан-2,4,6-трион

В перемешиваемую смесь LiH (1,51 г, 189 ммоль) в DME (100 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям этил-2,2,2-трифторацетат (26,9 г, 189 ммоль) и ацетон (5,0 г, 86,2 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере

азота. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т. и выпаривали 50 мл растворителя на основе DME в вакууме. Остаток гасили путем добавления по каплям H_2SO_4 (15 вес. % в воде, 50 мл) при 0°C . Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в толуоле (50 мл) и нагревали с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка в течение 4 ч. После того, как всю воду отделяли, полученную смесь охлаждали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (26 г, неочищенное) в виде красного твердого вещества. MS-ESI: 249 (M-1)

Стадия 2. 2,6-Бис(трифторметил)пиридин-4-амин

В перемешиваемую смесь 1,1,1,7,7,7-гексафторгептан-2,4,6-триона (14,7 г, неочищенный, с последней стадии) в EtOH (300 мл) добавляли порциями NH_4OAc (36,3 г, 471 ммоль) при к. т. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником при перемешивании в течение 16 ч. в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и концентрировали с удалением EtOH в вакууме. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью PE/EtOAc (10:1) с получением указанного в заголовке соединения (9,63 г, 85,9% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 229 (M-1)

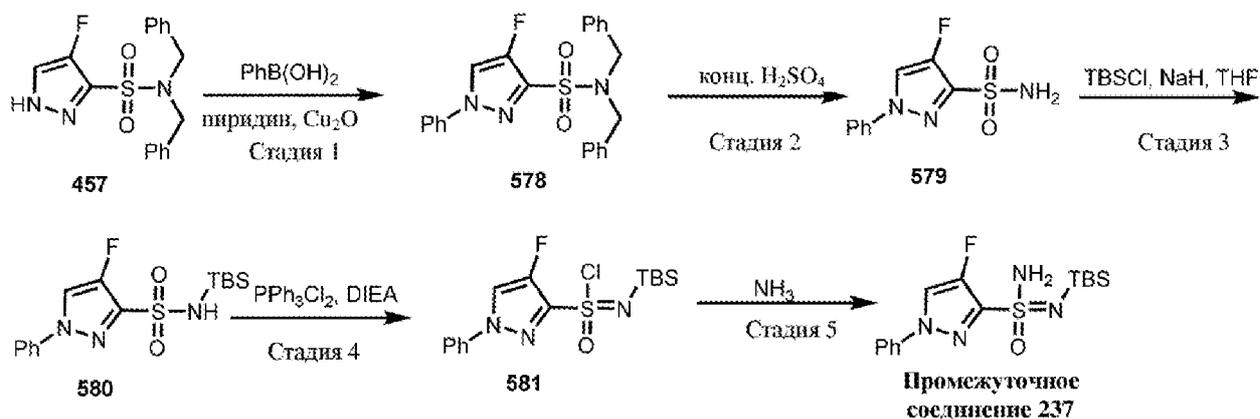
Стадия 3. 3,5-Дибром-2,6-бис(трифторметил)пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 2,6-бис(трифторметил)пиридин-4-амина (4,80 г, 20,9 ммоль) в ACN (150 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NBS (18,7 г, 105 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 60°C . Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью PE/EtOAc (20:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,69 г, 70,2%) в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 385/387/389 (M-1).

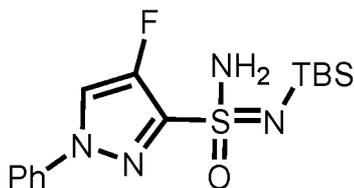
Стадия 4. 3,5-Диметил-2,6-бис(трифторметил)пиридин-4-амин

В перемешиваемую смесь 3,5-дибром-2,6-бис(трифторметил)пиридин-4-амина (5,50 г, 14,2 ммоль) в диоксане (125 мл) и H_2O (12,5 мл) в закрытой пробирке в атмосфере азота добавляли порциями 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (50 вес. % в THF, 17,9 г, 71,0 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,04 г, 1,42 ммоль) и Cs_2CO_3 (13,9 г, 42,6 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90°C . Обеспечивали охлаждение смеси до к. т. и затем ее разбавляли с помощью насыщ. водн. NaCl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью PE/EtOAc (10:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,35 г, 91,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 259 (M+1).

Схема 120



Промежуточное соединение 237



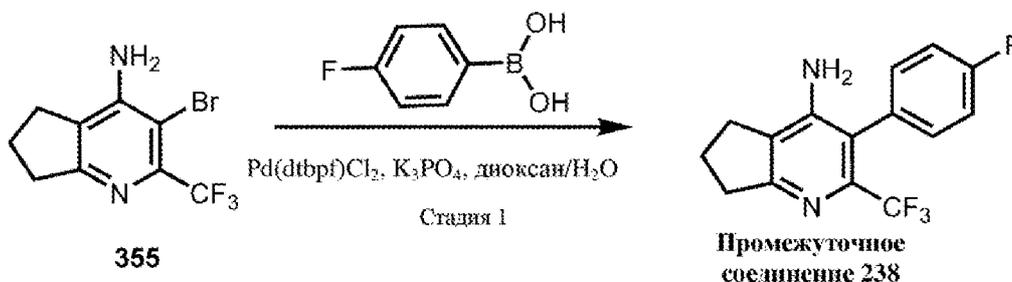
N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-фтор-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1. N, N-Дибензил-4-фтор-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонамид

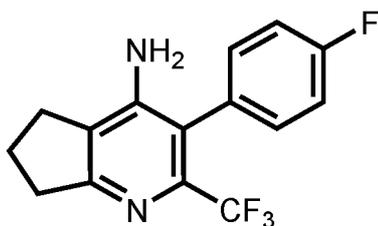
В перемешиваемый раствор N, N-дибензил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамида (4,0 г, 11,6 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли порциями фенолбороновую кислоту (4,24 г, 34,8 ммоль), пиридин (2,75 г, 34,7 ммоль) и Cu_2O (1,66 г, 44,6 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 70°C в атмосфере воздуха. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор разбавляли с помощью 250 мл воды и экстрагировали с помощью 4×150 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:15). В результате этого получали 3,31 (67,8%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI: 422 (M+1).

На стадиях 2-5 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 458A в промежуточное соединение 197, показанное на схеме 93, с получением промежуточного соединения 237 из соединения 578. MS-ESI: 355 (M+1).

Схема 121



Промежуточное соединение 238



3-(4-Фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 3-(4-Фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 3-бром-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амина (500 мг, 1,78 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1,0 мл) в атмосфере азота добавляли порциями (4-фторфенил)бороновую кислоту (498 мг, 3,56 ммоль), K₃PO₄ (1132 мг, 5,34 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (116 мг, 0,178 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 100°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью 10 мл воды и экстрагировали с помощью 3 × 10 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 230 мг (43,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 297 (M+1)

Таблица 60. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **355** в промежуточное соединение **238**, показанное на схеме 121, из подходящих реагентов.

№ промежуточног о соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточно е соединение 239		3-Фенил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	279
Промежуточно е соединение 240		3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	243
Промежуточно е соединение 241		3-(2-Фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амин	297

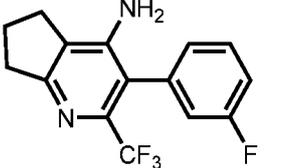
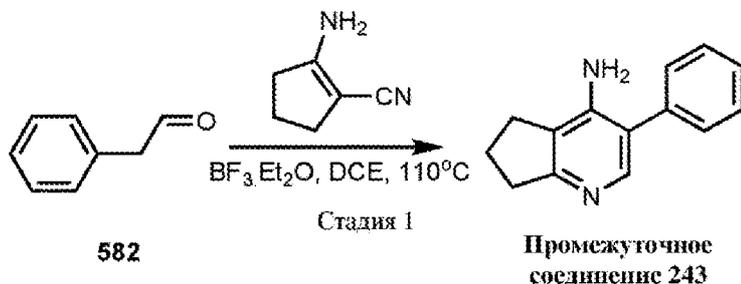
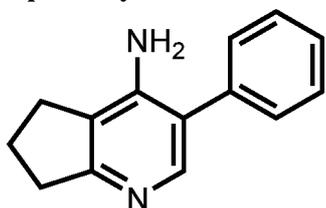
Промежуточное соединение 242		3-(3-Фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин	297
------------------------------	---	---	-----

Схема 122



Промежуточное соединение 243

3-Фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

В перемешиваемый раствор 2-аминоциклопент-1-ен-1-карбонитрила (20 г, 185 ммоль) в DCE (400 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям 2-фенилацетальдегид (44,4 г, 370 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (47 вес. %, 25 г, 370 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 110°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный осадок разбавляли с помощью 500 мл воды, затем экстрагировали с помощью 3×500 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 250 мг (0,64%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 211 (M+1).

Таблица 61. Промежуточное соединение в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения 451 в промежуточное соединение 197, показанное на схеме 93.

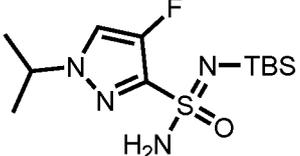
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻
Промежуточное соединение 244		N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	321

Таблица 62. Промежуточное соединение в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения промежуточного соединения

45 в промежуточное соединение **161**, показанное на схеме 82, из промежуточного соединения **45** и (S)-(+)-миндальной кислоты.

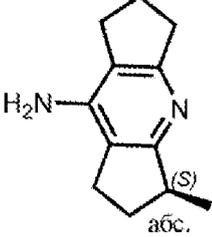
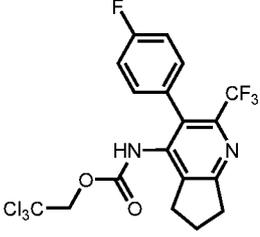
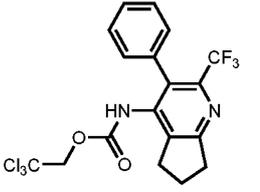
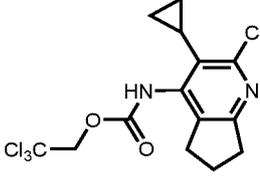
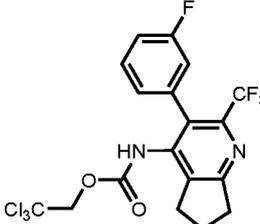
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 245		(S)-3-Метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1- <i>b</i>]пиридин-8-амин	189

Таблица 63. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **354** в промежуточное соединение **222**, показанное на схеме 115, из подходящих исходных материалов.

№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M-H] ⁻
Промежуточное соединение 246		2,2,2-Трихлорэтил-(3-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[<i>b</i>]пиридин-4-ил)карбамат	471/473/475
Промежуточное соединение 247		2,2,2-Трихлорэтил-(3-фенил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[<i>b</i>]пиридин-4-ил)карбамат	453/455/457
Промежуточное соединение 248		2,2,2-Трихлорэтил-(3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[<i>b</i>]пиридин-4-ил)карбамат	417/419/421
Промежуточное соединение 249		2,2,2-Трихлорэтил-(3-(3-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[<i>b</i>]пиридин-4-ил)карбамат	471/473/475

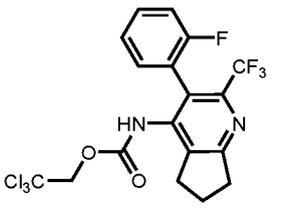
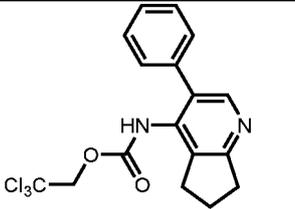
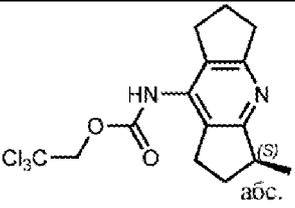
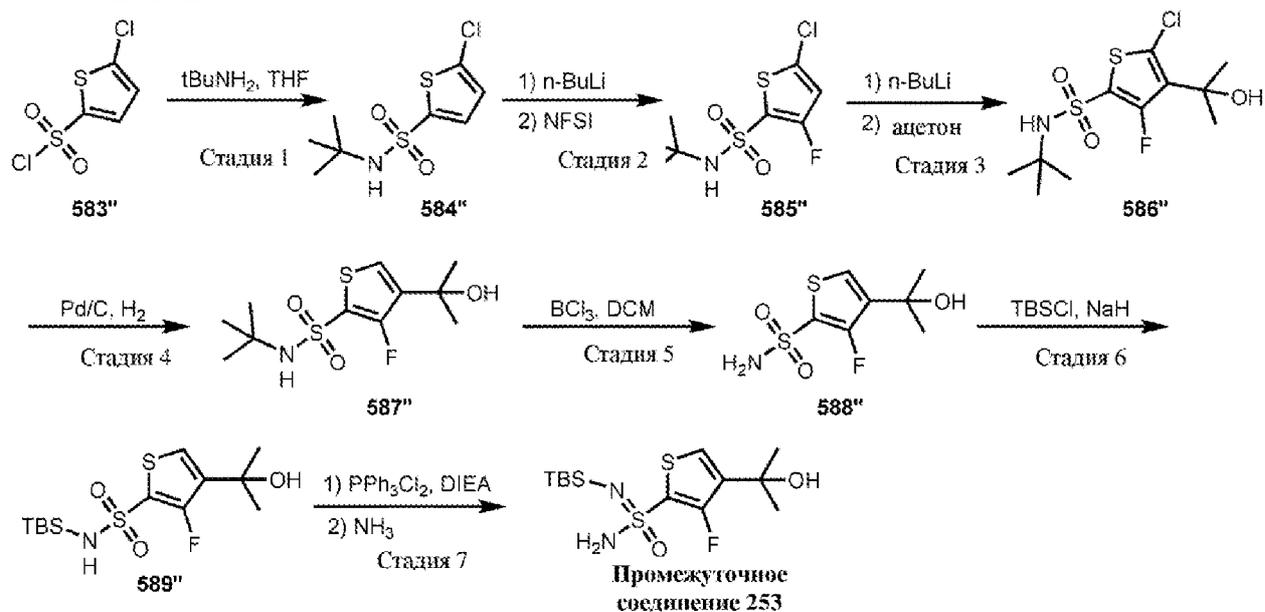
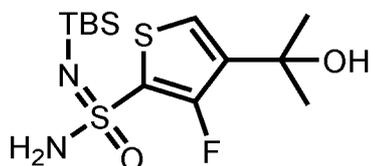
Промежуточное соединение 250		2,2,2-Трихлорэтил-(3-(2-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат	471/473/475
Промежуточное соединение 251		2,2,2-Трихлорэтил-(3-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат	385/387/389
Промежуточное соединение 252		2,2,2-Трихлорэтил-(S)-(3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамат	363/365/367

Схема 123



Промежуточное соединение 253



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид

Стадия 1. N-(трет-Бутил)-5-хлортиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор $t\text{BuNH}_2$ (20,2 г, 276 ммоль) в DCM (180 мл) в атмосфере азота добавляли TEA (42,0 г, 415 ммоль), с последующим добавлением по каплям 5-

хлортиофен-2-сульфонилхлорида (10,0 г, 46,3 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 35°C. Реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:10). В результате этого получали 11,0 г (93,9%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 252/254 (M-1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,46 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=4,1 Гц, 1H), 1,17 (s, 9H).

Стадия 2. N-(трет-Бутил)-5-хлор-3-фтортиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутил)-5-хлортиофен-2-сульфонамида (11,0 г, 43,5 ммоль) в THF (200 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M в гексане, 52,4 мл, 131 ммоль) при -78°C. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. В вышеуказанный раствор добавляли по каплям NFSI (41,6 г, 131 ммоль) в THF (100 мл) при -78°C. Полученный раствор медленно нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. еще в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои были с помощью безводного Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:20). В результате этого получали 6,2 г (43,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 270/272 (M-1).

Стадия 3. N-(трет-Бутил)-5-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутил)-5-хлор-3-фтортиофен-2-сульфонамида (6,2 г, 22,8 ммоль) в THF (200 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M в гексане, 91,2 мл, 228 ммоль) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 50 мин. при -78°C. К полученному добавляли по каплям ацетон (53,0 г, 913 ммоль) при перемешивании при -78°C. Полученный раствор перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч. при -60°C. Затем реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 300 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:5). В результате этого получали 4,4 г (65,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 328/330 (M-1).

Стадия 4. N-(трет-Бутил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутил)-5-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (4,3 г, 13,1 ммоль) в MeOH (80 мл) в атмосфере азота добавляли порциями Pd/C (10 вес. %, 470 мг) при к. т. Колбу вакуумировали и три раза обратно заполняли водородом. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. В результате этого получали 3,88 г (неочищенного)

указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 294 (M-1).

Стадия 5. 3-Фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (3,88 г, 13,1 ммоль) в DCM (78 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям BCl_3 (1 М в DCM, 39 мл, 39 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (80 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (2:3). В результате этого получали 1,9 г (60,7% за 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 238 (M-1).

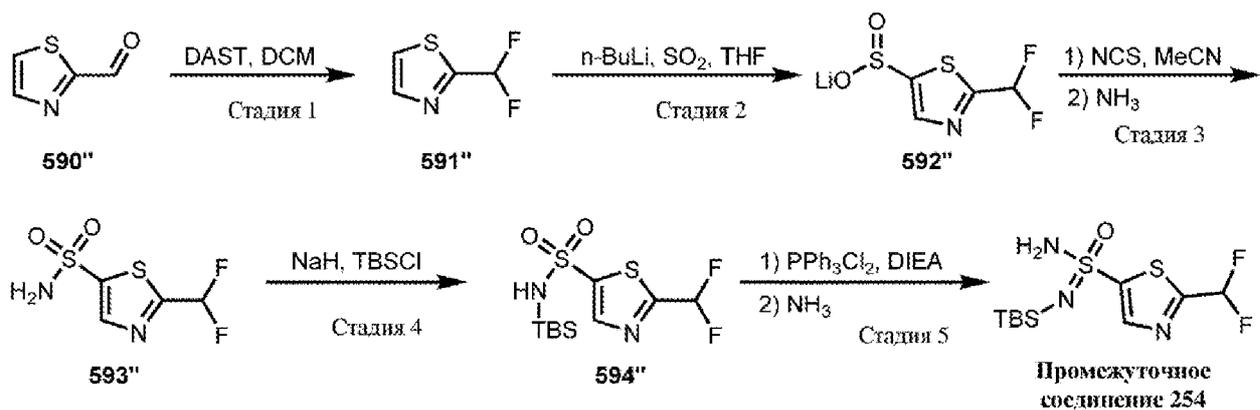
Стадия 6. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (1,89 г, 7,91 ммоль) в THF (40 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaN (60 вес. %, 630 мг, 15,9 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением по каплям TBSCl (2,39 г, 15,9 ммоль) в THF (5 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью этил-EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 2,1 г (75,2%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 352 (M-1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,13 (s, 1H), 7,56 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

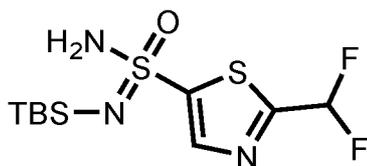
Стадия 7. N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор PPh_3Cl_2 (1,41 г, 4,24 ммоль) в CHCl_3 (15 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям DIEA (1,83 г, 14,1 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при 0°C. В вышеуказанный раствор добавляли по каплям N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(дифторметил)гиазол-5-сульфонамид (1,0 г, 2,83 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. В реакционный раствор барботировали NH_3 (газ) в течение 10 мин. при 0°C. Затем раствор перемешивали в течение еще 30 мин. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали, фильтрат разбавляли водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл). Органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 800 мг (80,1%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 351 (M-1).

Схема 124



Промежуточное соединение 254



N'-(трет-Бутилдиметилсилл)-2-(дифторметил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. 2-(Дифторметил)тиазол

В перемешиваемый раствор тиазол-2-карбальдегида (10 г, 88,5 ммоль) в DCM (150 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям DAST (28,6 г, 178 ммоль) при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью 100 мл воды/льда при 0°C . Смесь нейтрализовали до pH=8 с помощью насыщ. NaHCO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме ниже 5°C . В результате этого получали указанное в заголовке соединение (5,8 г, 48,5%) в виде желтого масла, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,94 (dt, $J=3,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,91 (t, $J=54,8$ Гц, 1H).

Стадия 2. 2-(Дифторметил)тиазол-5-сульфинат лития

В перемешиваемый раствор 2-(дифторметил)тиазола (5,8 г, 43,0 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М в гексане, 21,0 мл, 52,5 ммоль) при -78°C . Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при -78°C . В вышеуказанный раствор вводили SO_2 и барботировали при -78°C в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 16,5 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. MS-ESI: 198 (M-1).

Стадия 3. 2-(Дифторметил)тиазол-5-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 2-(дифторметил)тиазол-5-сульфината лития (16,5 г, неочищенный, с последней стадии) в ACN (50 мл) добавляли порциями NCS (17,1 г, 128 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. В вышеуказанный раствор вводили NH_3 и барботировали при 0°C в течение 10 мин.

Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 2,87 г (15,2% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 213 (M-1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,87 (t, $J=54,3$ Гц, 1H), 5,55 (s, 2H).

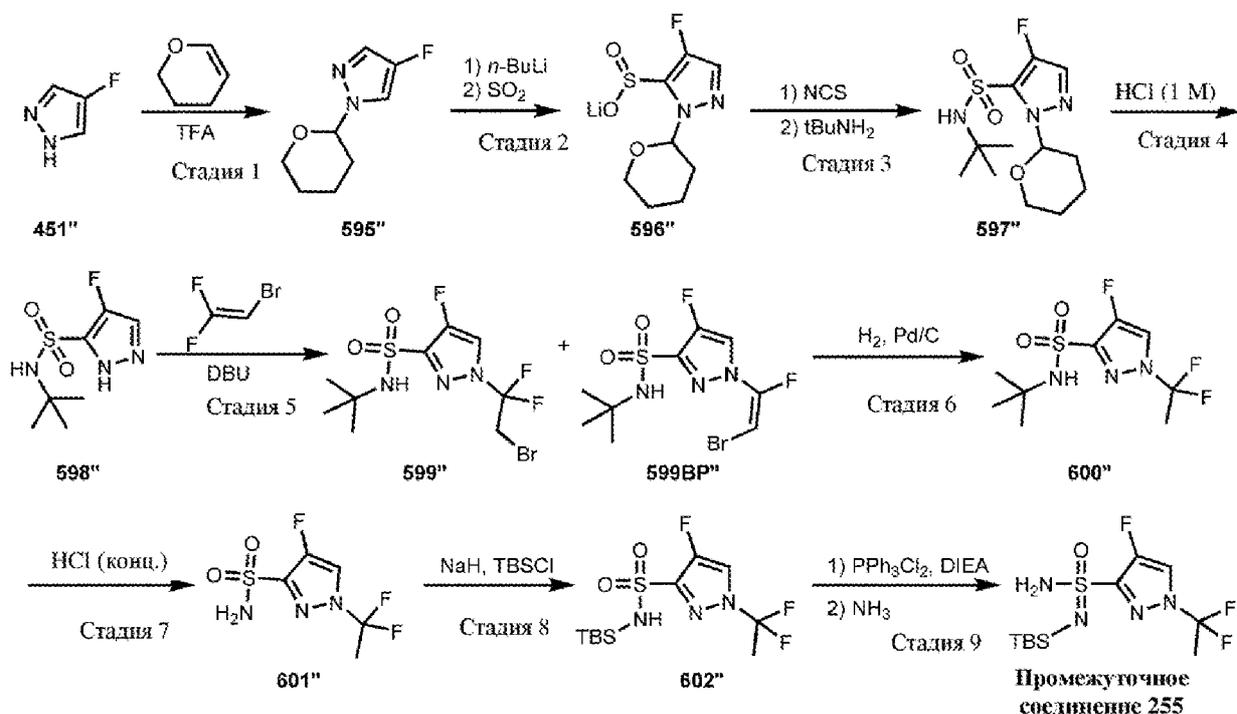
Стадия 4. N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(дифторметил)тиазол-5-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 2-(дифторметил)тиазол-5-сульфонамида (2,87 г, 13,4 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaN (60 вес. %, 2,05 г, 51,2 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением по каплям TBSCl (4,59 г, 30,6 ммоль) в THF (5 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью 50 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью этил-EtOAc/PE (1:4). В результате этого получали 2,48 г (56,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 327 (M-1).

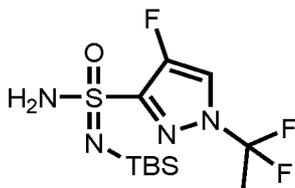
Стадия 5. N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-(дифторметил)тиазол-5-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор PPh_3Cl_2 (2,43 г, 7,31 ммоль) в CHCl_3 (30 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям DIEA (2,40 г, 18,6 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при 0°C. В вышеуказанный раствор добавляли по каплям N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(дифторметил)тиазол-5-сульфонамид (1,20 г, 3,66 ммоль) в CHCl_3 (5 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. В реакционный раствор барботировали NH_3 (газ) в течение 15 мин. при 0°C. Затем раствор перемешивали в течение еще 2 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали, фильтрат разбавляли водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 670 мг (56,0%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 328 (M+1).

Схема 125



Промежуточное соединение 255



N'-(трет-Бутилдиметилсил)-1-(1,1-дифторэтил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимид

Стадия 1. 4-Фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол

В перемешиваемый раствор 4-фтор-1H-пиразола (5,00 г, 58,1 ммоль) в 3,4-дигидро-2H-пиране (9,77 г, 116 ммоль) в атмосфере азота добавляли каталитическое количество TFA (260 мг, 2,32 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 100°C. Затем реакционную смесь гасили с помощью 200 мг NaH (60 вес. %) при 0°C. Полученный раствор разбавляли водой (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 12,0 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде светлорычжевого масла. MS-ESI: 171 (M+1).

Стадия 3. 4-Хлор-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]хинолон

Стадия 2. 4-Фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-сульфинат лития

В перемешиваемый раствор 4-фтор-1-(оксан-2-ил)пиразола (12,0 г, неочищенный, с последней стадии) в THF (250 мл) добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М в гексане, 20,0 мл, 50 ммоль) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 40 мин. при -78°C. В вышеуказанный раствор вводили SO₂ (газ) и барботировали при -78°C в течение 5 мин.

Затем температуру повышали до к. т. Полученный раствор перемешивали дополнительно в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 28,0 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого полутвердого вещества. MS-ESI: 233 (M-1).

Стадия 3. N-(трет-Бутил)-4-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-сульфонамид

В раствор 4-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-сульфината лития (28,0 г, неочищенный, с последней стадии) в ACN (200 мл) добавляли по каплям NCS (19,9 г, 149 ммоль) в ACN (50 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. В реакционную смесь выше добавляли по каплям tBuNH₂ (49,8 г, 683 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали дополнительно в течение 30 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли с помощью 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 150 мл EtOAc и органические слои объединяли. Остаток после выпаривания очищали с помощью препаративной TLC со смесью EtOAc/PE (1:4). В результате этого получали 13,3 г (75,0% за три стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 304 (M-1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (d, J=4,6 Гц, 1H), 5,90 (dd, J=8,6, 2,9 Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 2H), 1,85-1,55 (m, 3H), 1,31 (s, 9H).

Стадия 4. N-(трет-Бутил)-4-фтор-1H-пиразол-5-сульфонамид

В раствор N-(трет-бутил)-4-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-сульфонамида (13,3 г, 43,6 ммоль) в MeOH (220 мл) добавляли по каплям HCl (конц., 20 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 9,7 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желто-зеленого твердого вещества. MS-ESI: 222 (M+1).

Стадия 5. 1-(2-Бром-1,1-дифторэтил)-N-(трет-бутил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамид

В раствор N-(трет-бутил)-4-фтор-1H-пиразол-5-сульфонамида (9,70 г, 43,8 ммоль) в THF (200 мл) добавляли DBU (33,4 г, 219 ммоль) при -20°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. при -20°C. Затем в данную реакционную смесь барботировали 2-бром-1,1-дифторэтан при -20°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при -20°C. Полученную смесь концентрировали и разбавляли с помощью 150 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄. Остаток очищали с помощью препаративной TLC со смесью EtOAc/PE (1:2). В результате этого получали 8,5 г (53,7% за 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 364/366 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,58 (t, J=12,1 Гц, 2H), 1,19 (s, 9H). NOESY: Ar-H при 8,80 (d, J=4,5 Гц, 1H) коррелировал с CH₂ при 4,58 (t, J=12,1 Гц, 2H).

В результате этого также получали 2,0 г (13,4%) побочного продукта (E)-1-(2-бром-1-фторвинил)-N-(трет-бутил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамида (**599BP''**) в виде

желтого твердого вещества, которое элюировалось после **599''**. MS-ESI: 344/346 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,27 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,00 (br s, 1H), 1,36 (s, 9H).

Стадия 6. N-(трет-Бутил)-1-(1,1-дифторэтил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамид

В перемешиваемый раствор 1-(2-бром-1,1-дифторэтил)-N-трет-бутил-4-фторпиразол-3-сульфонамида (8,0 г, 22,0 ммоль) в EtOH (250 мл) в реакторе высокого давления из нержавеющей стали в атмосфере азота добавляли Pd/C (10 вес. %, 3,50 г) и AcOH (0,5 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере водорода (10 атм.), фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (EA/PE 1:1) с получением 5,0 г указанного в заголовке соединения (79,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 286 (M+1).

Стадия 7. 1-(1,1-Дифторэтил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамид

N-трет-бутил-1-(1,1-дифторэтил)-4-фторпиразол-3-сульфонамид (5,0 г, 17,5 ммоль) порциями HCl (конц. 50 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 3,90 г (97,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 230 (M+1).

На стадиях 8-9 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **588''** в промежуточное соединение **253**, показанное на схеме **123**, с получением промежуточного соединения **255** из соединения **601''**. MS-ESI: 343 (M+1).

Таблица 63А. Промежуточное соединение в следующей таблице получали с применением процедур, подобных таковым для превращения соединения **355''** в промежуточное соединение **238**, показанное на схеме **121**, из подходящих реагентов.

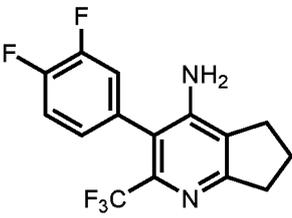
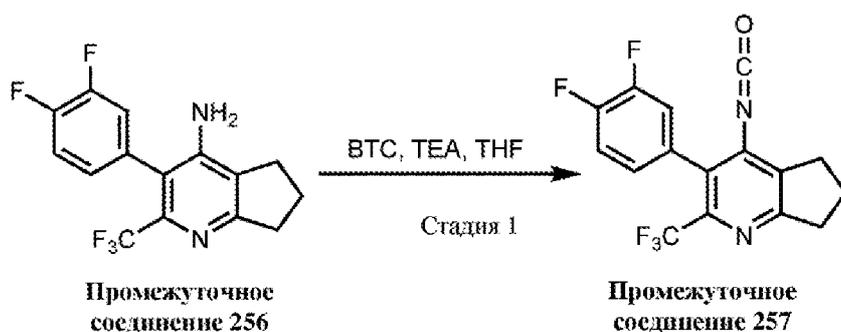
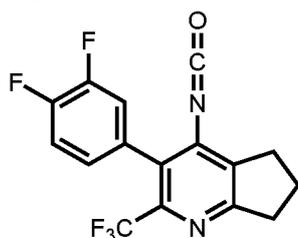
№ промежуточного соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 256		3-(3,4-Дифторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин	315

Схема 126



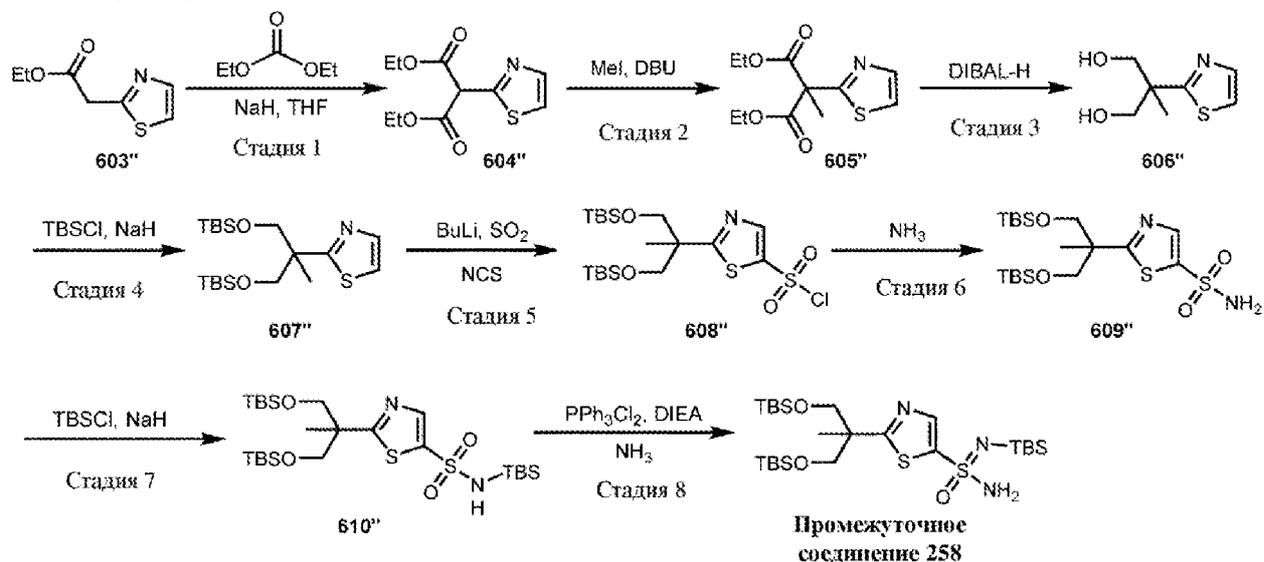
Промежуточное соединение 257



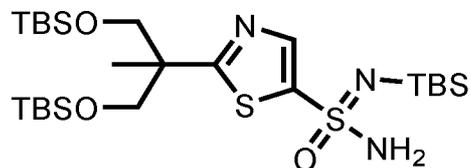
3-(3,4-Дифторфенил)-4-изоцианато-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин

В раствор 3-(3,4-дифторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амина (200 мг, 0,637 ммоль) в THF (4 мл) в атмосфере азота добавляли TEA (129 мг, 1,28 ммоль) и BTC (151 мг, 0,508 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 70°C. В результате этого получали указанное в заголовке соединение в виде коричневого раствора, который применяли непосредственно для следующей стадии.

Схема 127



Промежуточное соединение 258



N'-(трет-Бутилдиметилсиллил)-2-

(2,2,3,3,6,9,9,10,10-нонаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-6-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. Диэтил-2-(тиазол-2-ил)малонат

В перемешиваемый раствор этил-2-(тиазол-2-ил)ацетата (2,0 г, 11,7 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 1,0 г, 25,0 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Затем в вышеуказанный раствор добавляли по каплям диэтилкарбонат (23,0 г, 195 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч. при 65°C. Затем реакционную смесь гасили с помощью 30 мл воды, затем экстрагировали с помощью 3 × 50 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1/2). В результате этого получали 2,44 г (85,8%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 242 (M-1).

Стадия 2. Диэтил-2-метил-2-(тиазол-2-ил)малонат

В перемешиваемый раствор диэтил-2-(тиазол-2-ил)малоната (2,0 г, 8,22 ммоль) в THF (30 мл) добавляли DBU (2,50 г, 16,4 ммоль) при 0°C. Затем в вышеуказанный раствор добавляли по каплям MeI (4,67 г, 32,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью 20 мл воды/льда и затем экстрагировали с помощью 3 × 50 мл EtOAc. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC со смесью EtOAc/PE (1/2). В результате этого получали 1,3 г (61,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 258 (M+1).

Стадия 3. 2-Метил-2-(тиазол-2-ил)пропан-1,3-диол

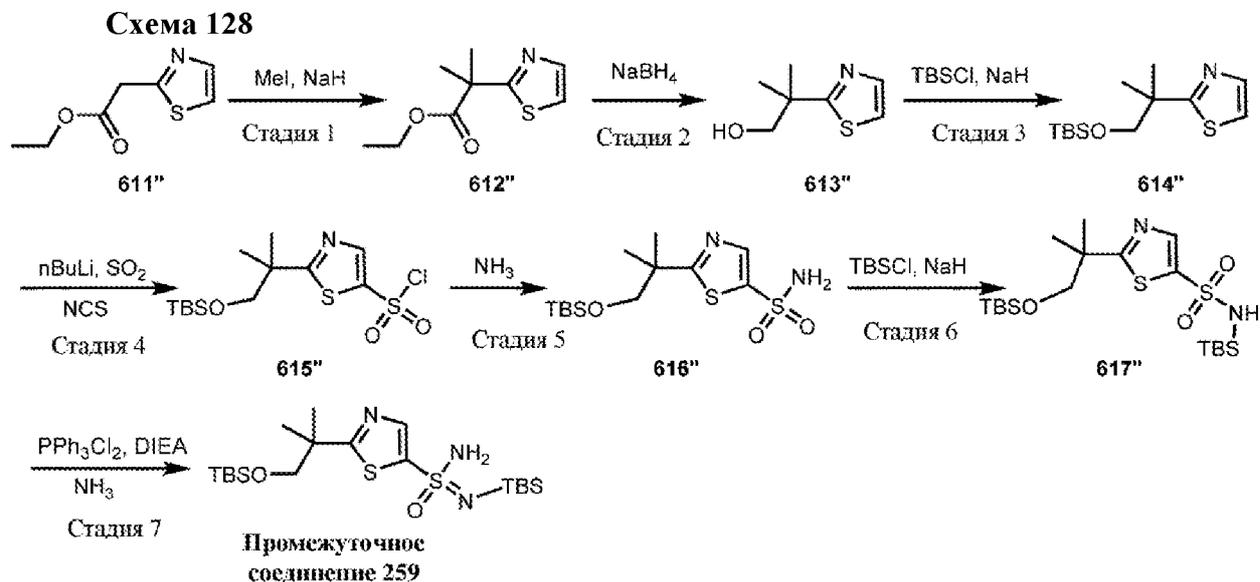
В перемешиваемый раствор диэтил-2-метил-2-(тиазол-2-ил)малонат (1,0 г, 3,89 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям DIBAL-H (1 M в гексане, 7,82 мл, 7,82 ммоль) при 0°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью 10 мл MeOH. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с обращенной фазой со смесью ACN/вода (15/75). В результате этого получали 290 мг (43,1%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 174 (M+1).

Стадия 4. 2-(2,2,3,3,6,9,9,10,10-Нонаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-6-ил)тиазол

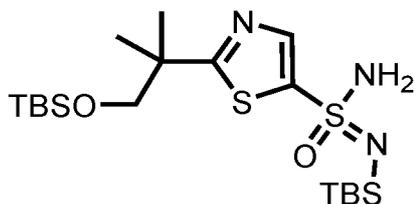
В перемешиваемый раствор 2-метил-2-(тиазол-2-ил)пропан-1,3-диола (72,0 мг, 0,416 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaN (60 вес. %, 66,6 мг, 1,66 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Затем добавляли TBSCl (190 мг, 1,25 ммоль) в вышеуказанный раствор при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили с помощью 10 мл воды/льда и экстрагировали с помощью 3 × 30 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. В результате этого

получали 300 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого неочищенного масла. MS-ESI: 402 (M+1).

На стадиях 5-8 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **485''** в промежуточное соединение **203**, показанное на схеме **98**, с получением промежуточного соединения **258** из соединения **607''**. MS-ESI: 594 (M+1)



Промежуточное соединение **259**



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. Этил-2-метил-2-(тиазол-2-ил)пропаноат

В перемешиваемый раствор этил-2-(тиазол-2-ил)ацетата (2,50 г, 14,6 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. %, 1,75 г, 43,8 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением по каплям метилйодида (20,7 г, 146 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (10:1). В результате этого получали 1,4 г (48,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 200 (M+1).

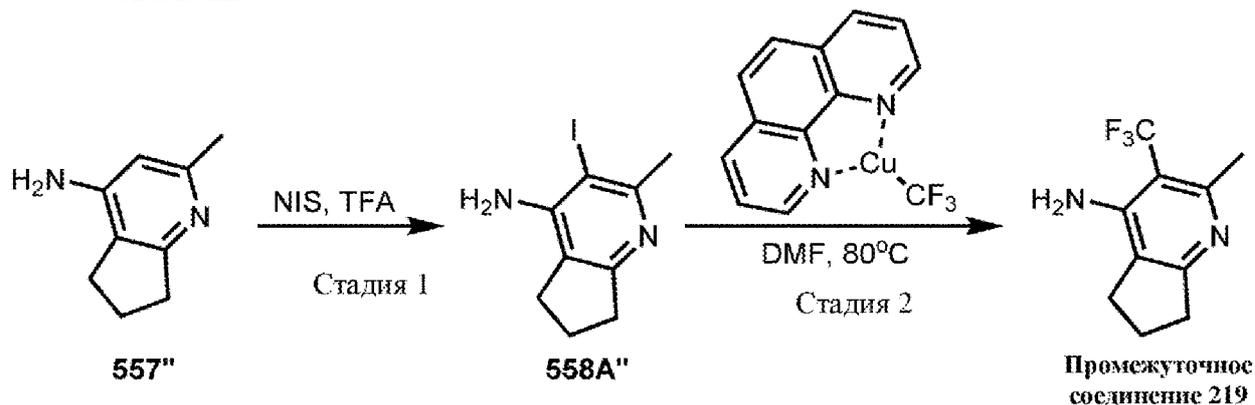
Стадия 2. 2-Метил-2-(тиазол-2-ил)пропан-1-ол

В перемешиваемый раствор этил-2-метил-2-(тиазол-2-ил)пропаноата (1,30 г, 6,53 ммоль) в THF (50 мл) добавляли порциями NaBH₄ (1,44 г, 39,1 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью

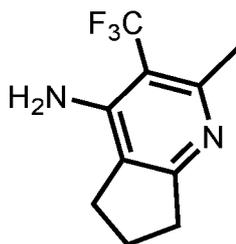
воды/льда (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл EtOAc. Объединенные органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 600 мг (58,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 158 (M+1).

На стадиях 3-7 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **606''** в промежуточное соединение **258**, показанное на схеме **127**, с получением промежуточного соединения **259** из соединения **613''**. MS-ESI: 464 (M+1).

Схема 129



Промежуточное соединение 219



2-Метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 3-Йод-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

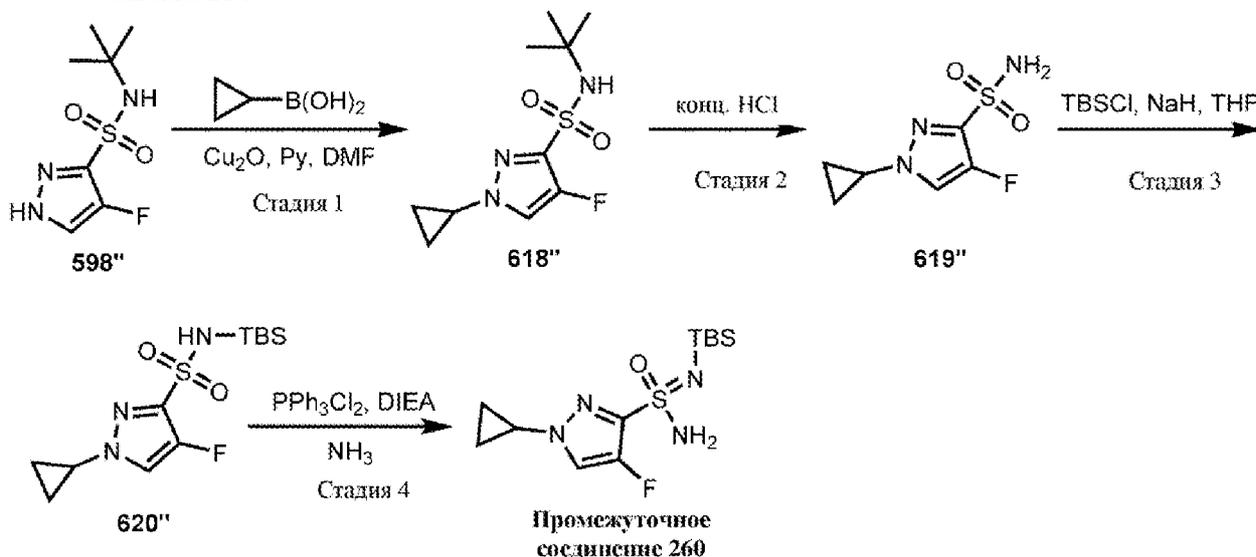
В перемешиваемый раствор 2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амина (2,50 г, 16,9 ммоль) в TFA (100 мл) при 0°C добавляли порциями NIS (7,61 г, 33,8 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме и затем разбавляли с помощью 250 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×300 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (9:1). В результате этого получали 1,70 г (36,7%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 275 (M+1)

Стадия 2. 2-Метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

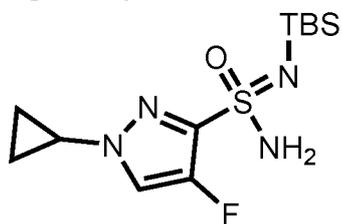
В перемешиваемый раствор 3-йод-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амина (500 мг, 1,82 ммоль) в DMF (10 мл) в закрытой пробирке в атмосфере азота добавляли (1,10-фенантролин)(трифторметил)медь(I) (2,27 г, 7,28 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 80°C. Твердые вещества отфильтровывали.

Фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 21% В до 35% В за 10 мин.; 254 нм; Rt: 9,27 мин. В результате этого получали 140 мг (35,5%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 217 (M+1)

Схема 130



Промежуточное соединение 260



N'-(трет-Бутилдиметилсилил)-1-циклопропил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимид

Стадия 1. N-(трет-Бутил)-1-циклопропил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамид

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамида (3,0 г, 13,6 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли порциями циклопропилбороновую кислоту (3,51 г, 40,8 ммоль) и Cu₂O (1,93 г, 13,6 ммоль) при к. т. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям пиридин (3,22 г, 40,8 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 70°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (50 мл). Промывочную жидкость и фильтрат разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:6). В результате этого получали указанное в заголовке соединения (1,4 г, 39,5%) в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 262 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 1,15 (s, 9H), 1,09-0,96 (m, 4H). Ar-H при 8,14 (d, J=4,7 Гц, 1H) коррелирует с CH₂ в

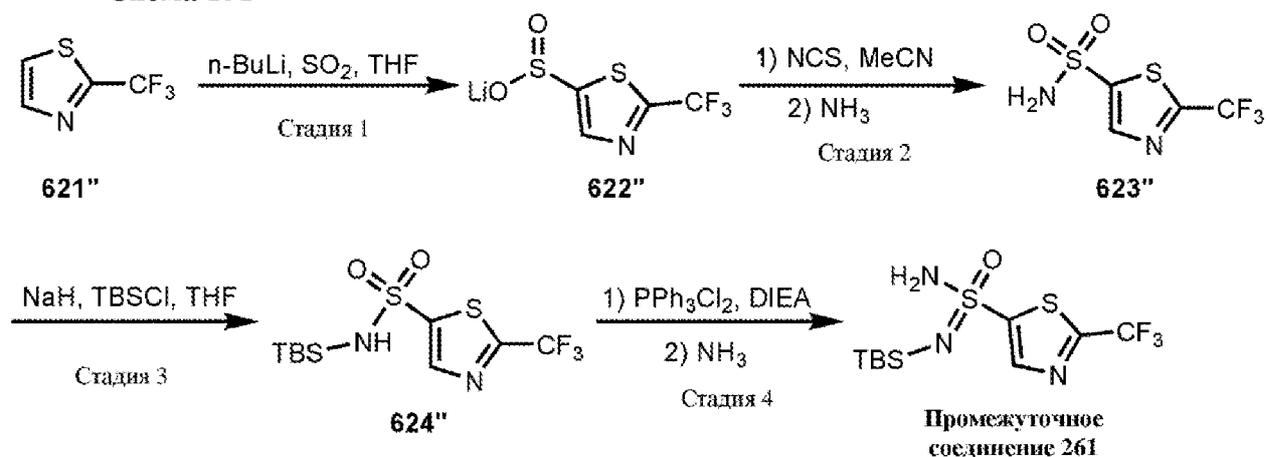
составе циклопропила при 1,09-0,96 (m, 4H) и CH при 3,86-3,76 (m, 1H) в NOESY.

Стадия 2. 1-Циклопропил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамид

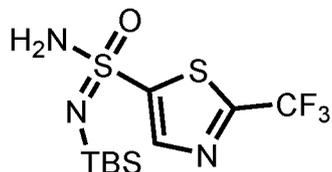
В HCl (30 мл, конц.) добавляли порциями N-(трет-бутил)-1-циклопропил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонамид (1,40 г, 5,36 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученный раствор концентрировали в вакууме. В результате этого получали указанное в заголовке соединения (1,1 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 206 (M+1).

На стадиях 3-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **588''** в промежуточное соединение **253**, показанное на схеме **123**, с получением промежуточного соединения **260** из соединения **619''**. MS-ESI: 319 (M+1).

Схема 131



Промежуточное соединение 261



N¹-(трет-Бутилдиметилсил)л)-2-(трифторметил)тиазол-5-сульфонимидамид

Стадия 1. 2-(Трифторметил)тиазол-5-сульфинат лития

В перемешиваемый раствор 2-(трифторметил)тиазола (500 мг, 3,27 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М в гексане, 3,3 мл, 8,17 ммоль) при -78°C . Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при -78°C . В вышеуказанный раствор вводили SO_2 (газ) и барботировали при -78°C в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 1,5 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. MS-ESI: 216 (M-1).

Стадия 2. 2-(Трифторметил)тиазол-5-сульфонамид

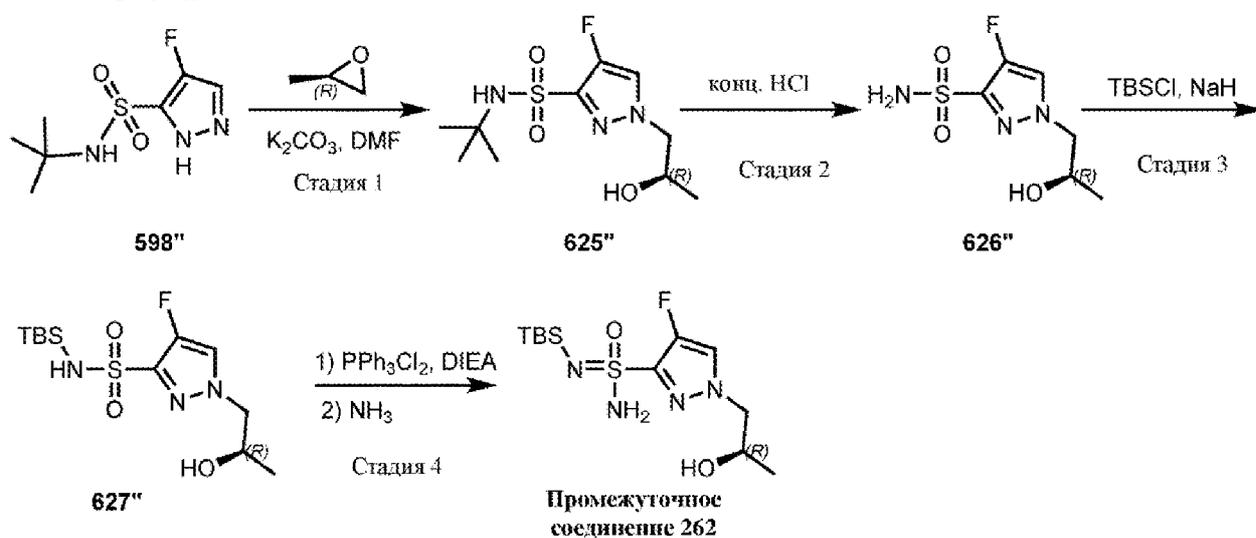
В перемешиваемый раствор 2-(трифторметил)тиазол-5-сульфината лития (1,5 г, неочищенный с последней стадии) в ACN (10 мл) добавляли порциями NCS (4,38 г, 32,7 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. В

вышеуказанный раствор вводили NH_3 (газ) и барботировали при 0°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Смесь растворяли в EtOAc (200 мл), затем промывали водой (2×50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC со смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали 160 мг (21,1% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 231 (M-1).

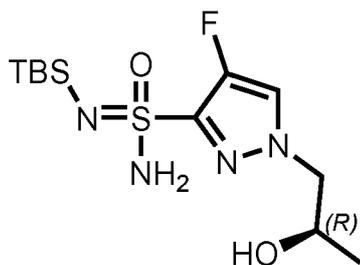
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 5,32 (s, 2H).

На стадиях 3-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **593''** в промежуточное соединение **254**, показанное на схеме **124**, с получением промежуточного соединения **261** из соединения **623''**. MS-ESI: 346 (M+1).

Схема 132



Промежуточное соединение 262



N' -(трет-Бутилдиметилсилил)-4-фтор-1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-сульфонимид

Стадия 1. (R)-N-(трет-Бутил)-4-фтор-1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

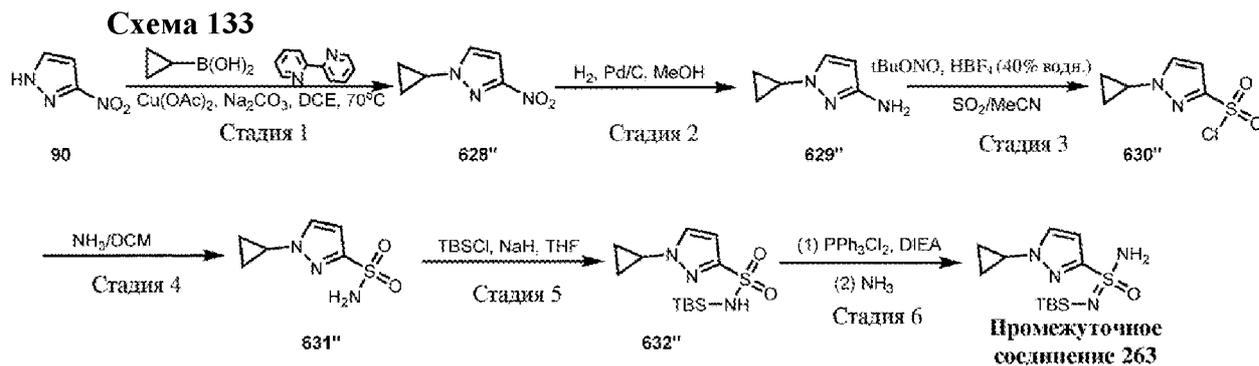
В перемешиваемый раствор N-(трет-бутил)-4-фтор-1H-пиразол-5-сульфонамида (1,0 г, 4,52 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере азота добавляли K_2CO_3 (1,87 г, 13,56 ммоль) и (R)-2-метилоксиран (524 мг, 9,04 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 100°C . Реакционную смесь гасили с помощью 25 мл воды и экстрагировали с помощью 3×30 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным

Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:3). В результате этого получали 820 мг (65,0%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 280 (M+1).

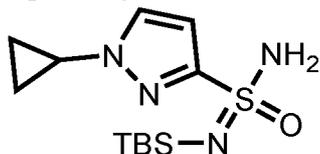
Стадия 2. (R)-4-Фтор-1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-сульфонамид

В перемешиваемую концентрированную HCl (10 мл) добавляли порциями (R)-N-(трет-бутил)-4-фтор-1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-сульфонамид (820 мг, 2,94 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью EtOAc (100%). В результате этого получали 600 мг (91,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 224 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 5,03 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,09-3,90 (m, 3H), 1,07 (d, J=5,8 Гц, 3H). Ar-H при 7,98 (d, J=4,7 Гц, 1H) коррелирует с CH₂ при 4,09-3,90 (m, 3H) в NOESY.

На стадиях 3-4 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения 588'' в промежуточное соединение 253, показанное на схеме 123 с получением промежуточного соединения 262 из соединения 626''. MS-ESI: 337 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,00 (br s, 1H), 4,07-3,89 (m, 3H), 1,10-1,02 (m, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).



Промежуточное соединение 263



N'-(трет-Бутилдиметилсилл)-1-циклопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

Стадия 1. 1-Циклопропил-3-нитро-1H-пиразол

В перемешиваемый раствор 3-нитро-1H-пиразола (20,0 г, 177 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (30,4 г, 353 ммоль) в DCE (500 мл) добавляли по каплям 2,2'-бипиридин (27,6 г, 177 ммоль) при к. т. В вышеуказанный раствор добавляли порциями Na₂CO₃ (18,8 г, 177 ммоль) и Cu(OAc)₂ (32,1 г, 177 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 70°C в атмосфере воздуха. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т., затем ее фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (100 мл). Фильтрат и промывочную жидкость объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (500 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 500 мл).

Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:10). В результате этого получали указанное в заголовке соединение (12,0 г, 44,3%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,13 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,96 (tt, $J=7,5, 3,9$ Гц, 1H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,13-1,03 (m, 2H). CH в составе циклопропана при 3,96 (tt, $J=7,5, 3,9$ Гц, 1H) коррелирует с Ar-H при 8,13 (d, $J=2,5$ Гц, 1H) в NOESY.

Стадия 2. 1-Циклопропил-1H-пиразол-3-амин

В перемешиваемый раствор 1-циклопропил-3-нитро-1H-пиразола (12,0 г, 78,4 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли порциями Pd/C (10 вес. %, 120 мг) при к. т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона водорода, затем фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. В результате этого получали указанное в заголовке соединение (8,68 г, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 124 (M+1).

Стадия 3. 1-Циклопропил-1H-пиразол-3-сульфонилхлорид

В перемешиваемый раствор 1-циклопропил-1H-пиразол-3-амина (1,0 г, 8,13 ммоль) в ACN (10 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям HBF_4 (40 вес. % в воде, 2,68 г, 12,2 ммоль) при 0°C . В вышеуказанный раствор добавляли по каплям трет-бутилнитрит (1,26 г, 12,2 ммоль) при перемешивании при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C . Данный раствор обозначали как раствор А. В перемешиваемый раствор CuCl (2,41 г, 24,4 ммоль) в ACN (5 мл) вводили SO_2 (газ) и барботировали в течение 10 мин. при 0°C , данный раствор обозначали как раствор В. В раствор В добавляли по каплям раствор А при перемешивании при 0°C за 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при 0°C , затем обеспечивали осуществление реакции при перемешивании дополнительно в течение 3 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (10 мл) и затем экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. В результате этого получали указанное в заголовке соединение (1,5 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

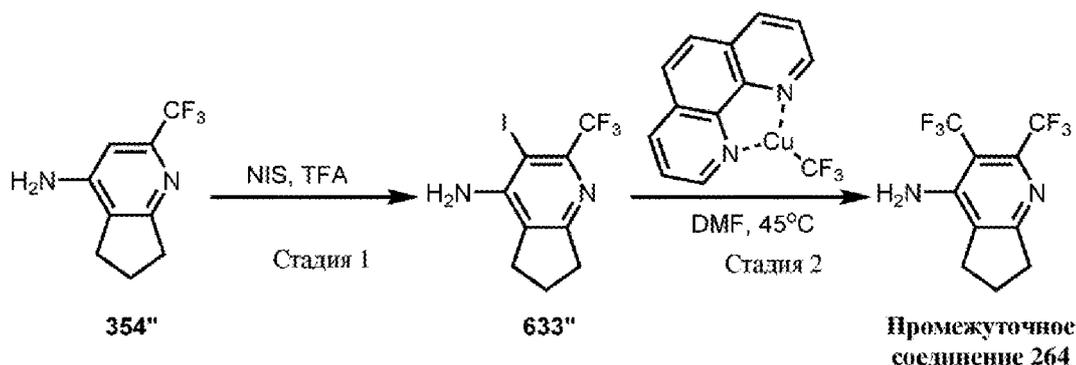
Стадия 4. 1-Циклопропил-1H-пиразол-3-сульфонамид

В перемешиваемый DCM (25 мл) барботировали NH_3 (газ) в течение 15 мин. при 0°C , после этого добавляли по каплям 1-циклопропил-1H-пиразол-3-сульфонилхлорид (1,50 г, неочищенный, с последней стадии) в DCM (10 мл) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:1). В результате этого получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 16,4% за две стадии) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 186 (M-1).

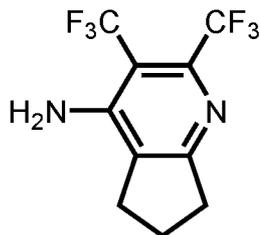
На стадиях 5-6 применяли процедуры, подобные таковым для превращения соединения **588''** в промежуточное соединение **253**, показанное на схеме **123**, с получением

промежуточного соединения **263** из соединения **631''**. MS-ESI: 301 (M+1).

Схема 134



Промежуточное соединение 264



2,3-бис(Трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

Стадия 1. 3-Йод-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

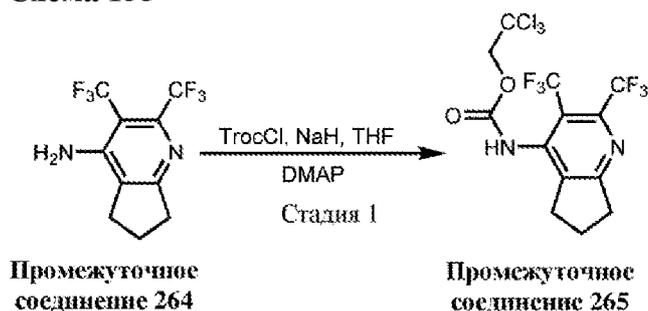
В перемешиваемый раствор 2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амина (2,0 г, 9,89 ммоль) в TFA (20 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NIS (3,34 г, 14,8 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью 50 мл воды и затем экстрагировали с помощью 3 × 80 мл EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (9:1). В результате этого получали 2 г (61,6%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 329 (M+1).

Стадия 2. 2,3-бис(Трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амин

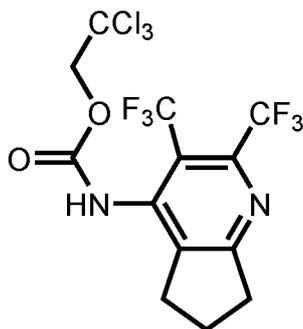
В перемешиваемый раствор 3-йод-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-амина (450 мг, 1,37 ммоль) в DMF (5 мл) в закрытой пробирке в атмосфере азота добавляли (1,10-фенантролин)(трифторметил)медь(I) (1,72 г, 5,48 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 45°C. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 20% В до 35% В за 10 мин.; УФ 254 нм; RT: 9,14 мин. В результате этого получали 150 мг (40,4%) указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого

твёрдого вещества. MS-ESI: 271 (M+1).

Схема 135



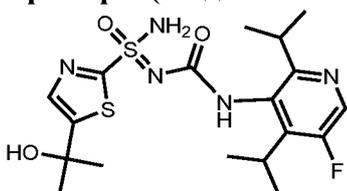
Промежуточное соединение 265



(2,3-бис(Трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат

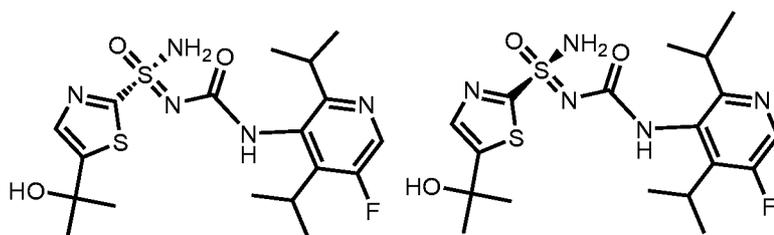
В перемешиваемый раствор 2,3-бис(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-амина (125 мг, 0,46 ммоль) в THF (15 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. %, 56 мг, 1,39 ммоль) при 0°C. К полученному добавляли DMAP (28 мг, 0,23 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при 35°C. В вышеуказанный раствор добавляли каплям 2,2,2-трихлорэтилкарбонилхлорид (1,96 г, 9,25 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при 35°C. Затем реакционную смесь гасили с помощью 30 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 40 мл EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из колонки с силикагелем смесью EtOAc/PE (1:9). В результате этого получали 13 мг (6,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твёрдого вещества. MS-ESI: 445/447/449 (M+1).

Пример 1 (соединение 165)



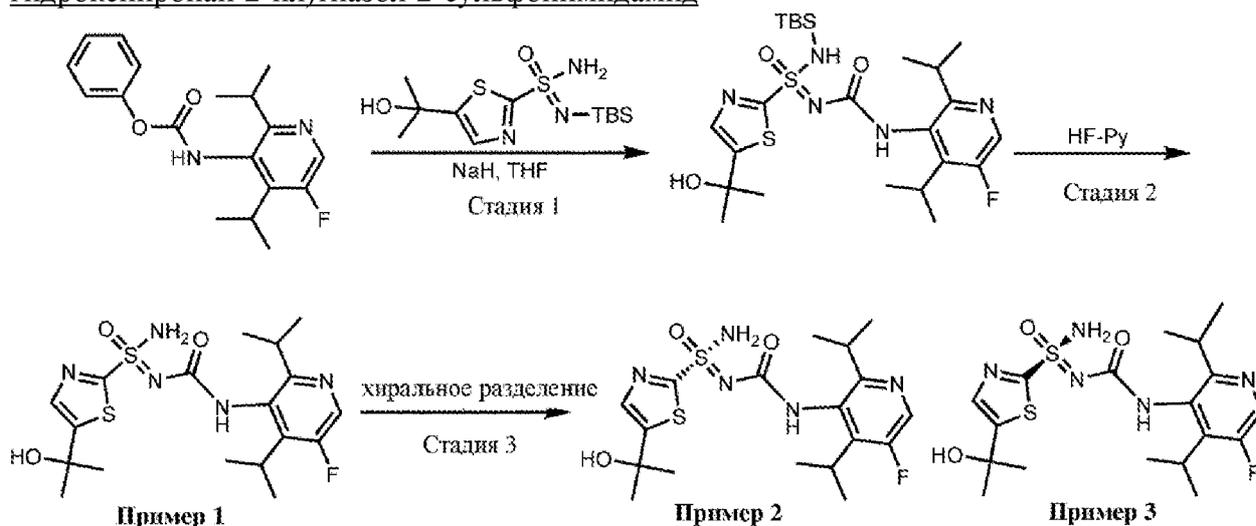
N'-((5-Фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид (схема 1)

Примеры 2 и 3 (соединения 165a и 165b)



Examples 2 and 3 (stereochemistry arbitrarily assigned)

(R)- и (S)-N'-((5-фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидаид



Стадия 1. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-N'-((5-фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидаид

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали N'-((трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидаид (206 мг, 0,61 ммоль) в THF (10 мл). В вышеуказанный раствор добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 73,6 мг, 1,84 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем в вышеуказанный раствор добавляли раствор фенол-(5-фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамата (194 мг, 0,61 ммоль) в THF (10 мл). Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 5 × 20 мл EtOAc. Органические фазы объединяли и концентрировали. В результате этого получали 360 мг неочищенного указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 558(M+1).

Стадия 2. N'-((5-Фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидаид

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((5-фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидаид (360 мг, неочищенный) в THF (5 мл) и HF-пиридин (0,10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь

концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge VEN130 Prep C18 OBD, 19 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH₄HCO₃) и ACN (градиент от 30% до 60% за 7 мин.); детектор: 254/210 нм. В результате этого получали 70 мг соединения из **примера 1** в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 444 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (br s, 3H), 5,82 (s, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Стадия 3. Хиральное разделение

Продукт (100 мг, пример 1) разделяли при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK ID, 2 × 25 см (5 мкм); подвижная фаза А: Нех степени чистоты для HPLC (0,1% FA), фаза В: EtOH степени чистоты для HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 15% В до 15% В за 18 мин.; 220/254 нм; Rt1: 9,555 мин.; Rt2: 14,358 мин. В результате этого получали 24,6 мг (97,9% ee, 49,2%) соединения из **примера 2** (более быстро элюированное) в виде белого твердого вещества и 22,8 мг (98,9% ee, 45,6%) соединения из **примера 3** в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия была неподтвержденной.

Пример 2: MS-ESI: 444 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (br s, 3H), 5,82 (s, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 6H).

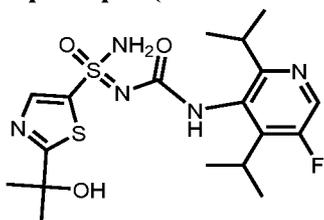
Пример 3: MS-ESI: 444 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (br s, 3H), 5,82 (s, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Таблица 15. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 1 и на схеме 1, из подходящих исходных материалов.

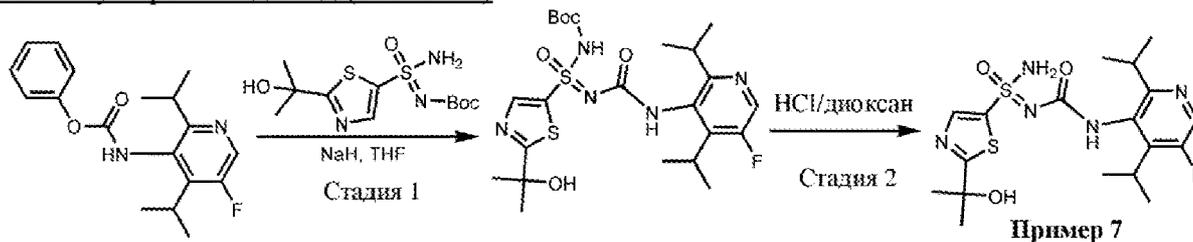
№ примера	Номер соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
4	163		N'-((5-Фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	444
5	128		N-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопент а[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-	422

			ил)тиазол-5-сульфонимидамид	
6	110		N'-((2,4-Диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	426

Пример 7 (соединение 164)



N'-((5-Фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема 1А)



Стадия 1. трет-Бутил-(N-((5-фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-(амино-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ6-сульфанилиден)карбамат (327 мг, 1,02 ммоль) в THF (10 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 122 мг, 3,05 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем добавляли раствор фенил-N-[5-фтор-2,4-бис(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]карбамата (322 мг, 1,02 ммоль) в THF (10 мл). Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 2 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 3 мл воды. Полученную смесь концентрировали. В результате этого получали 500 мг неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 544 (M+1).

Стадия 2. N'-((5-Фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

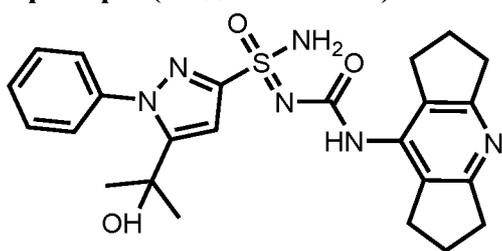
В круглодонную колбу объемом 50 мл, помещали трет-бутил-(N-((5-фтор-2,4-

диизопропилпиридин-3-ил)-карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат (500 мг, неочищенный) в смеси HCl (4 M)/диоксан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (градиент от 5% до 41% за 6 мин.); детектор: 254/210 нм. В результате этого получали 90 мг соединения из **примера 7** в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 444 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,29-3,05 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,20-0,99 (m, 12H).

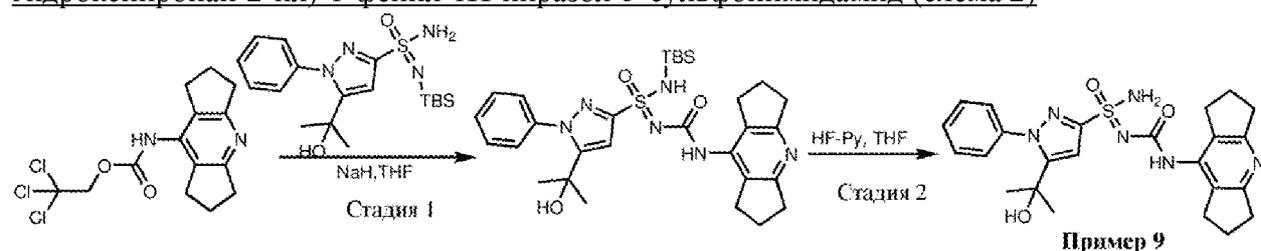
Таблица 16. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 7 и на схеме 1А, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
8	167		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	422

Пример 9 (соединение 159)



N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пирозол-3-сульфонимидамид (схема 2)



Стадия

1.

N-(*трет*-Бутилдиметилсилил)-*N'*-((1,2,3,5,6,7-

гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидаид

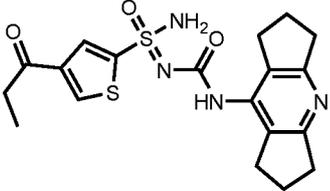
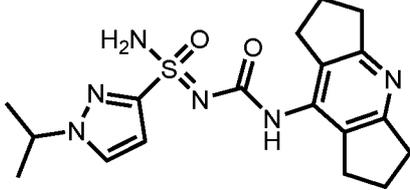
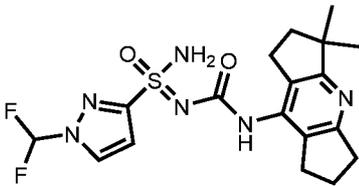
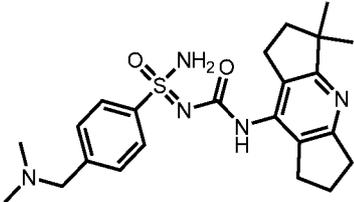
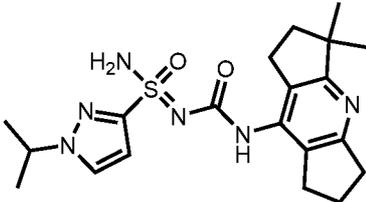
В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали *N*-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидаид (160 мг, 0,41 ммоль) в THF (10 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NaN (60 вес. % дисперсия в масле, 48,7 мг, 1,22 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем в реакционный раствор добавляли 2,2,2-трихлорэтил-(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамат (142 мг, 0,41 ммоль). Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 2 ч., при этом поддерживали температуру 40°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 5 × 20 мл EtOAc и органические слои объединяли и концентрировали. Остаток очищали с применением TLC со смесью DCM/MeOH=10:1. В результате этого получали 230 мг (95,4%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 595 (M+1).

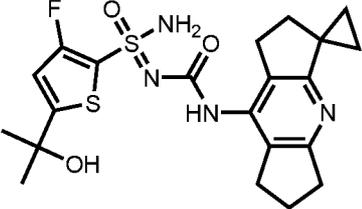
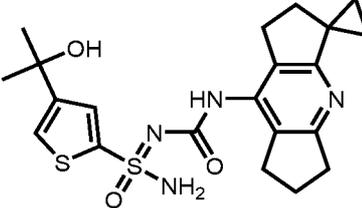
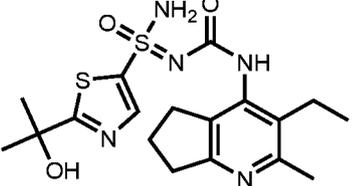
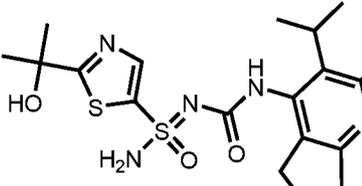
Стадия 2. N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидаид

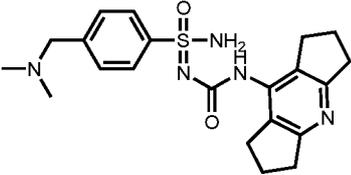
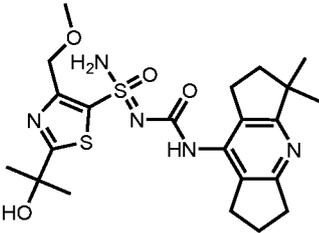
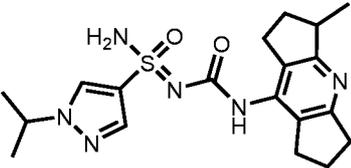
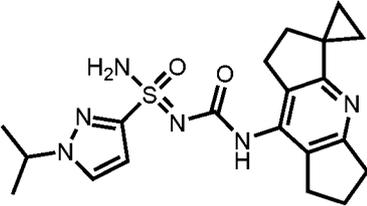
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *N*-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидаид (230 мг, 0,39 ммоль) в THF (8 мл). В вышеуказанный раствор добавляли по каплям HF-пиридин (0,1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (градиент от 10% до 54% за 6 мин.); детектор: УФ, 210/254 нм. В результате этого получали 102 мг (53,8%) соединения из **примера 9** в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 481 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,52 (s, 5H), 6,75 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 2,79 (t, *J*=7,6 Гц, 4H), 2,71 (t, *J*=7,5 Гц, 4H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,34 (s, 6H).

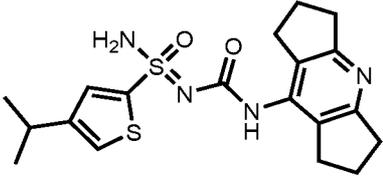
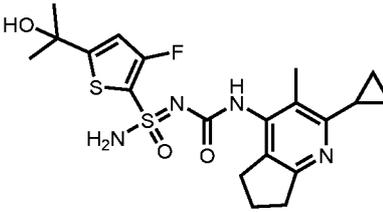
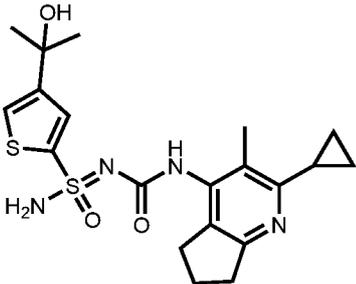
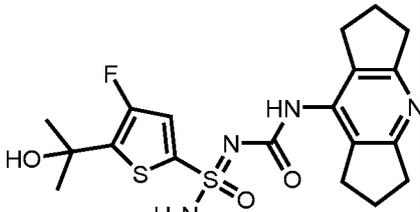
Таблица 17. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 9 и на схеме 2, из подходящих исходных материалов.

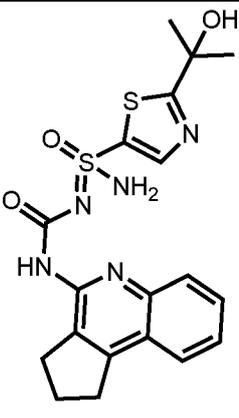
№ примера	Номер соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺

10	135		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-пропионилтиофен-2-сульфонимидамид	419
11	119		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-изопропил-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	389
12	122		1-(Дифторметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	425
13	125		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид	442
14	126		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-изопропил-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	417

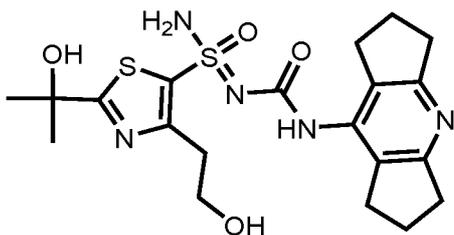
15	101		3-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	465
16	114		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	447
17	117		N'-((3-Этил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	424
18	116		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-изопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	438

19	130		4- (Диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопен та[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)бензолсу льфонидамид	414
20	170		N'-((3,3-Диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопен та[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2-ил)- 4- (метоксиметил)тиазол- 5-сульфонидамид	494
21	171		1-Изопропил-N'-((3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопен та[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-1Н- пиразол-4- сульфонидамид	403
22	172		1-Изопропил-N'- ((1',5',6',7'-тетрагидро- 2'Н- спиро[циклопропан- 1,3'-дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)-1Н- пиразол-3- сульфонидамид	415

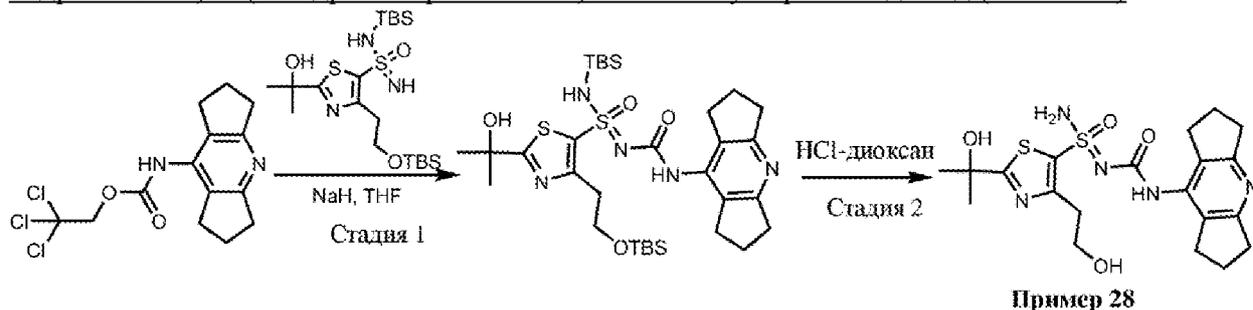
23	173		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-4-изопропилтиофен-2-сульфонимидамид	405
24	174		N'-((2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	453
25	175		N'-((2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	435
26	176		N'-((2-Циклопропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	421
27	177		4-Фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	439

33	111		N'-((2,3-Дигидро-1H-циклопента[с]хинолин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	432
----	-----	---	--	-----

Пример 28 (соединение 118)



N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-(2-гидроксиэтил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема 2А)



Стадия 1. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (200 мг, 0,41 ммоль) в THF (15 мл). В вышеуказанный раствор добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 32,8 мг, 0,82 ммоль), затем в реакционный раствор добавляли 2,2,2-трихлорэтил-(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамат (142 мг, 0,41 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 15 мл EtOAc и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 210 мг (75%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 694 (M+1).

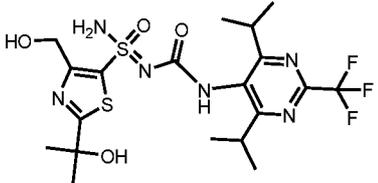
Стадия 2. N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксиэтил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-

сульфонимидамид

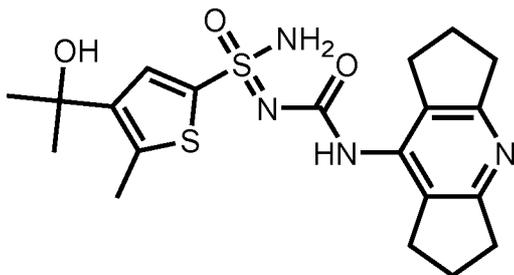
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (200 мг, 0,29 ммоль) в HCl в диоксане (10 мл, 4 М). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (градиент от 4% до 28% за 5 мин.); детектор: УФ 254/220 нм. В результате этого получали 90 мг (67%) соединения из **примера 28** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 466 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,76 (br s, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,90-4,70 (br s, 1H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,90-2,60 (m, 8H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,48 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Таблица 18. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **28** и на схеме **2А**, из подходящих исходных материалов.

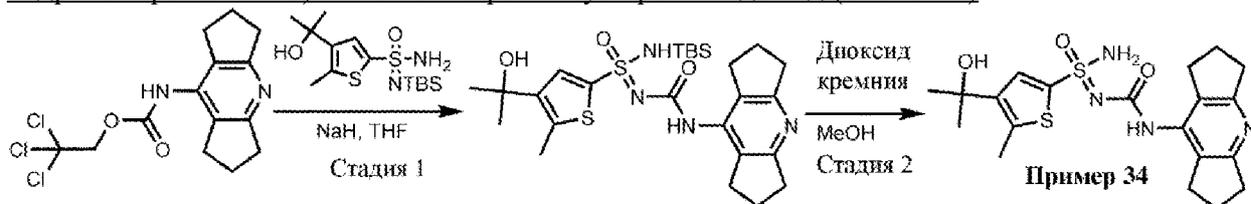
№ примера	Номер соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
29	150		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	452
30	121		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	480
31	178		N'-((3-Гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	438

32	179		<p>N'-((4,6-Диизопропил-2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид</p>	525
----	-----	---	---	-----

Пример 34 (соединение 107)



N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимид (схема 2В)



Стадия 1. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимид

N-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимид (250 мг, 0,72 ммоль) в THF (10 мл). В вышеуказанный раствор добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 57,2 мг, 1,43 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем в реакционный раствор добавляли 2,2,2-трихлорэтил-(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамат (251 мг, 0,72 ммоль). Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 16 ч. при 30°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 270 мг (68,6%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 549 (M+1).

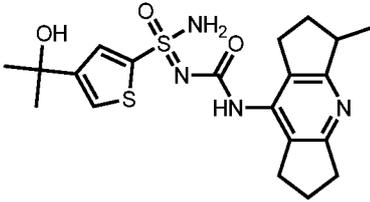
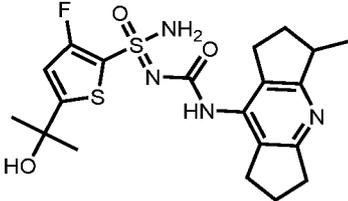
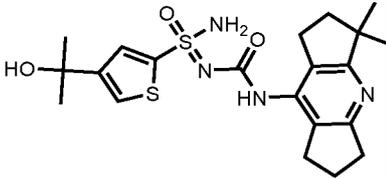
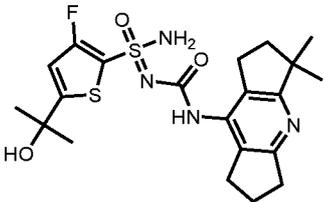
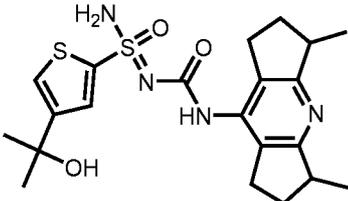
Стадия 2. N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимид

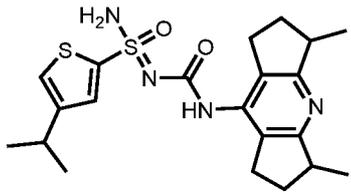
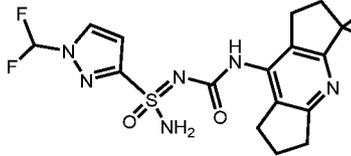
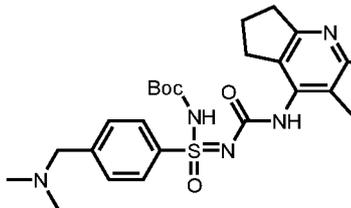
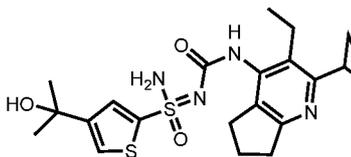
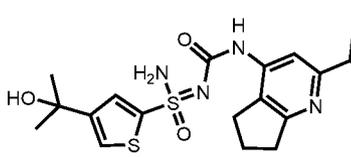
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимид (270 мг, 0,49 ммоль) в CH₃OH (10 мл). В вышеуказанный раствор добавляли силикагель (5,0 г). Полученную смесь перемешивали в

течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (8:1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19 × 250 мм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (градиент от 10% до 40% за 7 мин.); детектор: УФ. В результате этого получали 100 мг (46,78%) соединения из **примера 34** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 435 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,72 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (br s, 2H), 7,48 (s, 1H), 5,11 (br s, 1H), 2,81-2,74 (m, 4H), 2,73-2,71 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 4H), 1,44 (s, 6H).

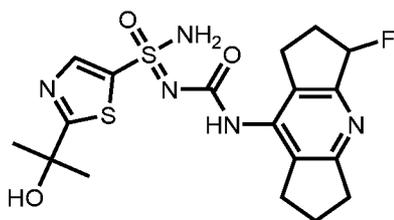
Таблица 19. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **34** и на схеме **2В**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Номер соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
35	155		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	421
36	166		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-сульфонимидамид	419
37	149		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	421
38	105		3-Фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-	439

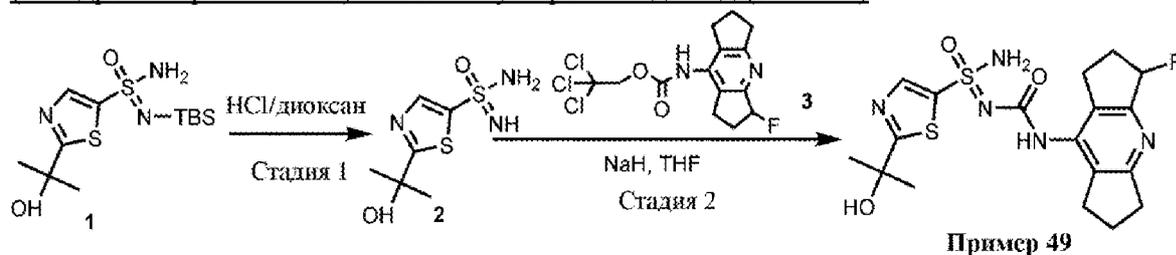
			ил)тиофен-2- сульфонимидамид	
39	141		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)- N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	435
40	103		3-Фтор-5-(2- гидроксипропан-2-ил)-N'- ((3-метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	453
41	127		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)- 4-(2-гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	449
42	102		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)- 3-фтор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	467
43	131		N'-((3,5-Диметил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)- 4-(2-гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	449

44	123		N'-((3,5-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-изопропилтиофен-2-сульфонимидамид	433
45	180		1-(Дифторметил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b, е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	423
46	113		трет-Бутил-(4-((диметиламино)метил)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)фенилсульфонимидоил)карбамат	514
47	181		N'-((2-Циклопропил-3-этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	449
48	182		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	423

Пример 49 (соединение 183)



N'-((3-Фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид (схема 3)



Стадия 1. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид

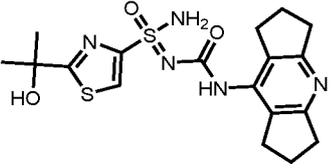
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфонимидаид (2,0 г, 5,96 ммоль) в диоксане (50 мл) и водн. HCl (10 мл, 12 M). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. В результате этого получали 2,0 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 222 (M+1).

Стадия 2. N'-((3-Фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид

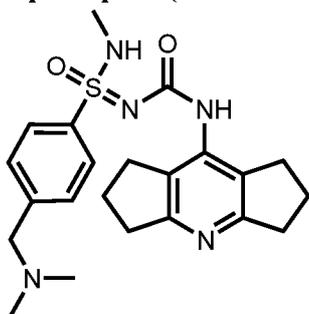
В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор 2,2,2-трихлорэтил-(3-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамата (66 мг, 0,18 ммоль) в THF (2,0 мл). После этого добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 14,4 мг, 0,36 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. К полученному добавляли 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфонимидаид (40 мг, 0,18 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 45°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 0,5 мл воды. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19 × 250 мм; подвижная фаза: вода (0,05% FA) и ACN (градиент от 5% до 30% за 7 мин.); детектор: УФ. В результате этого получали 5,4 мг (6,8%) соединения из **примера 49** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 440 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,99-5,60 (m, 1H), 3,00-2,60 (m, 8H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,51 (s, 6H).

Таблица 20. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **49** и на схеме **3**, из подходящих исходных материалов.

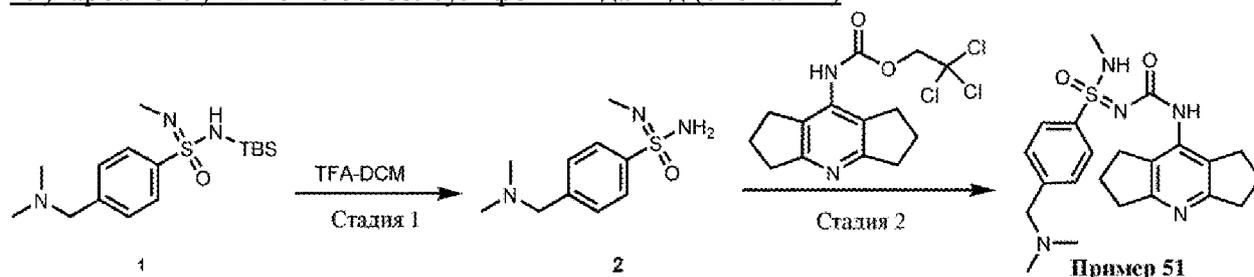
№ примера	Номер соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺

50	154		N'-((1,2,3,5,6,7- Гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2- (2-гидроксипропан-2- ил)тиазол-4- сульфонимидамид	422
----	-----	---	---	-----

Пример 51 (соединение 120)



4-((Диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-N-метилбензолсульфонимид (схема 3А)



Стадия 1. 4-((Диметиламино)метил)-N'-метилбензолсульфонимид

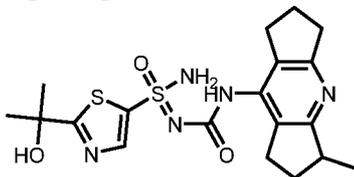
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)-N'-метилбензолсульфонимид (600 мг, 1,76 ммоль) в DCM (3,0 мл) при к. т. В перемешиваемый раствор добавляли по каплям TFA (3 мл, 40 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (500 мг) очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ, NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 45% В за 8 мин.; 254/210 нм; Rt: 6,13 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 62,6%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 228 (M+1).

Стадия 2. 4-((Диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-N-метилбензолсульфонимид

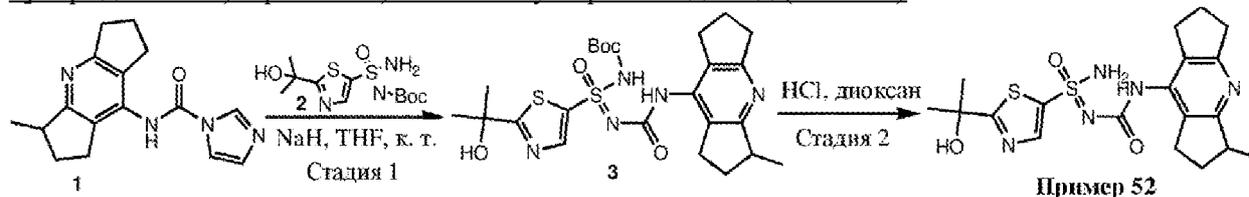
В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-((диметиламино)метил)-N'-метилбензолсульфонимид (180 мг, 0,79 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. В перемешиваемый раствор добавляли порциями NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 63,2 мг, 1,58 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C. В

вышеуказанную смесь добавляли по каплям 2,2,2-трихлорэтил-(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамат (277 мг, 0,79 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда (0,5 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ, NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN (градиент от 5% до 50% за 7 мин.), расход: 60 мл/мин; УФ-детектор 254/210 нм; Rt 6,37 мин.) с получением соединения из **примера 51** в виде белого твердого вещества (80 мг, 23%). MS-ESI: 428(M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,85-2,73 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,00-1,80 (m, 4H).

Пример 52 (соединение 162)



2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид (схема 4)



Стадия 1. трет-Бутил-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]-пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат

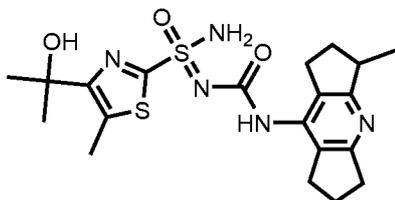
В круглодонную колбу объемом 1 л, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор трет-бутил-(амино-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (12,8 г, 40 ммоль) в THF (300 мл). После этого добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 2,66 г, 66,4 ммоль) за несколько партий при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при к. т. К полученному добавляли по каплям раствор N-(3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид (7,5 г, 27 ммоль) в DMF (50 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь гасили путем добавления 10 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 300 мл EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью 3 × 200 мл H₂O, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 3,5 г (24,6%) указанного в заголовке соединения в виде белого

твердого вещества. MS-ESI: 536 (M+1).

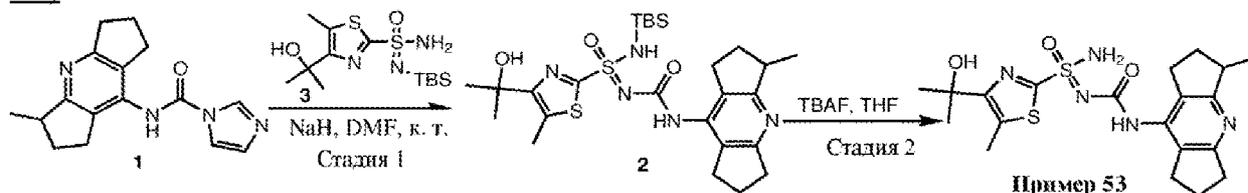
Стадия 2. 2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали раствор трет-бутил-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамата (3,5 г, 6,53 ммоль) в диоксане (210 мл). После этого добавляли по каплям HCl (52,5 мл, 12 М) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Регулировали значение pH раствора до pH 7-8 с помощью Na₂CO₃ (1,6 М). Полученный раствор экстрагировали с помощью 4 × 500 мл EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (градиент от 4% до 22% за 6 мин.); детектор: УФ 220/254 нм. В результате этого получали 2 г (71%) соединения из **примера 52** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 436 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (br s, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,83-2,79 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,72-2,61 (m, 4H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 7H), 1,21-1,19 (d, J=8,0 Гц, 3H).

Пример 53 (соединение 104)



4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид (схема 4A)



Стадия 1. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-(3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)-1H-имидазол-1-карбоксамид (150 мг, 0,43 ммоль) в DMF (15 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 56,1 мг, 1,29 ммоль). После этого добавляли раствор N'-((трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиазол-2-сульфонимидамида (120 мг, 0,43 ммоль) в DMF (5,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 30°C на масляной

бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 15 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×30 мл EtOAc. Объединенные экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате этого получали 180 мг (74,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 564 (M+1).

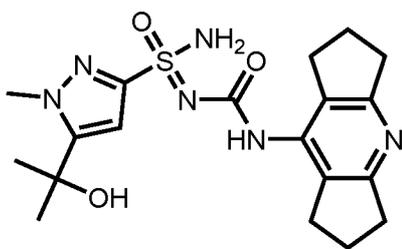
2. 4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид (180 мг, 0,32 ммоль) в THF (15 мл), в перемешиваемый раствор добавляли TBAF (250 мг, 0,96 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: Колонка: SunFire Prep C18 OBD, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (градиент от 12% до 22% за 10 мин.); детектор: УФ 254 нм. В результате этого получали 40 мг (27,87%) соединения из примера 53 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 450 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,91-3,04 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,58(s, 6H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,20(d, J=7,8Гц, 3H)

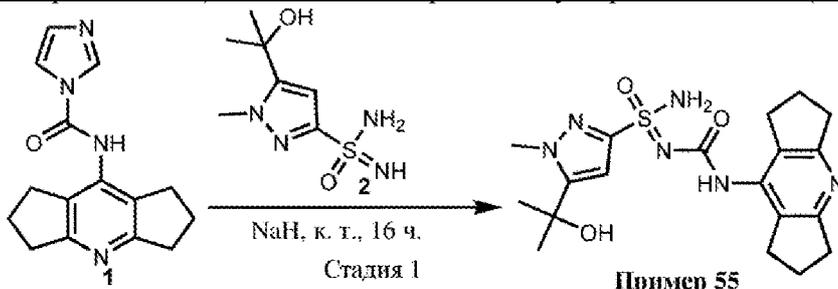
Таблица 21. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 53 и на схеме 4А, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
54	168		4-(Гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	466

Пример 55 (соединение 158)



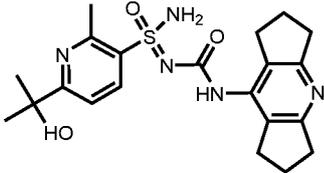
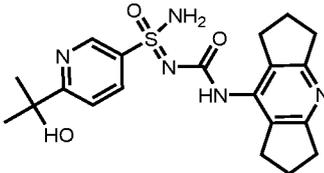
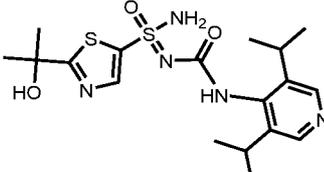
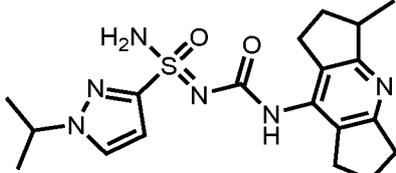
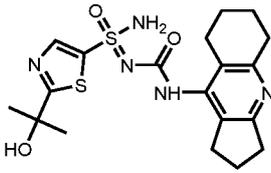
N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид (схема 5)

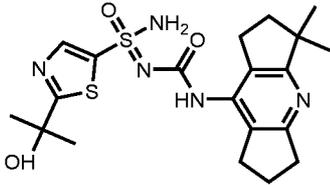
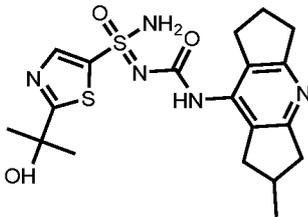
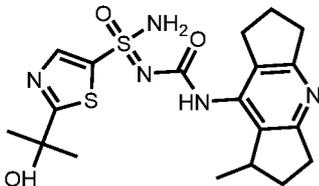
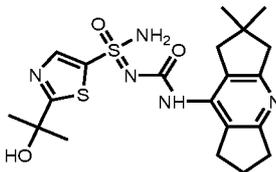
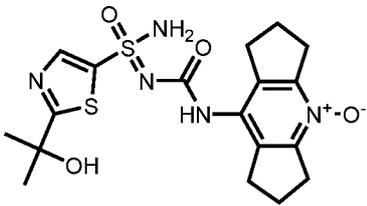


В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали N-(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)-1Н-имидазол-1-карбоксамид (246 мг, 0,92 ммоль) в DMF (5 мл). В вышеуказанный раствор добавляли 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид (200 мг, 0,92 ммоль) и NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 73,6 мг, 1,84 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь гасили с помощью 3 мл H₂O и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (градиент от 5% до 38% за 6 мин.); детектор: УФ 210/254 нм. В результате этого получали 8,2 мг (2,14%) соединения из примера 55 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 419 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,70 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,90-2,60 (m, 8H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,48 (s, 6H).

Таблица 22. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 55 и на схеме 5, из подходящих исходных материалов.

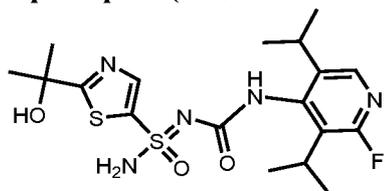
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺

56	157		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопент а[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-сульфонимидамид	430
57	156		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопент а[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	416
58	160		N'-((3,5-Диизопропилпиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	426
59	129		1-Изопропил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопент а[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	403
60	161		N'-((2,3,5,6,7,8-Гексагидро-1H-циклопента[b]хинолин-9-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	436

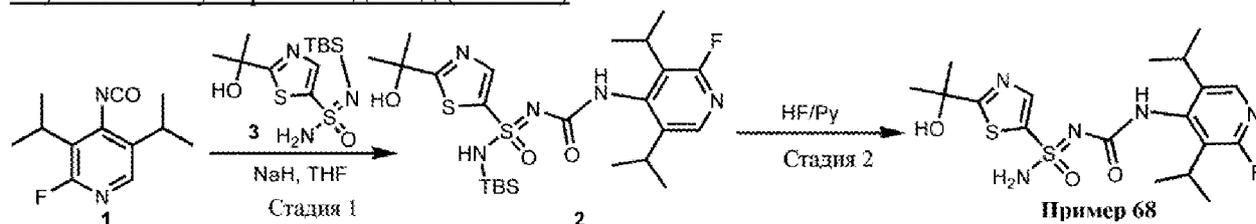
61	153		<p>N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопент а[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид</p>	450
62	152		<p>2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопент а[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид</p>	436
63	151		<p>2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопент а[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид</p>	436
64	147		<p>N'-((2,2-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопент а[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид</p>	450
65	146		<p>8-(3-(Амино(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ6-сульфанилиден)уреидо)-</p>	438

			1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопент а[b, е]пиридина 4-оксид	
66	133		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,3,5,6-тетраметилпиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	398
67	112		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-пропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	424

Пример 68 (соединение 115)



N'-((2-Фтор-3,5-диизопропилпиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема 6)



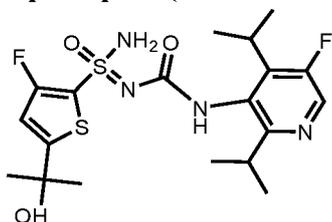
Стадия 1. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-N'-((2-фтор-3,5-диизопропилпиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-фтор-4-изоцианато-3,5-диизопропилпиридин (240 мг, 1,22 ммоль) в THF (10 мл), в перемешиваемый раствор добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в масле, 59 мг, 2,45 ммоль) и N'-((трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (410 мг, 1,22 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 20 мл EtOAc и органические слои объединяли, и высушивали, и концентрировали. В результате этого получали 400 мг (59%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 558 (M+1).

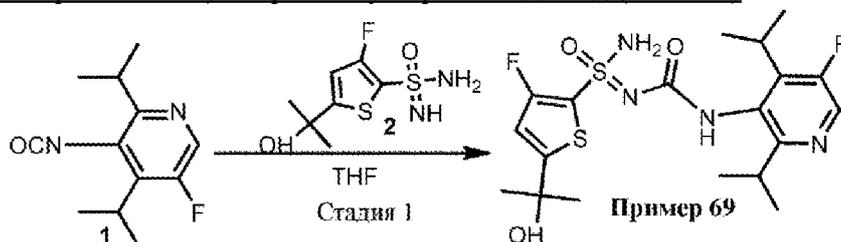
Стадия 2. N'-((2-Фтор-3,5-диизопропилпиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((2-фтор-3,5-диизопропилпиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (400 мг, 0,72 ммоль) в THF (10 мл) и HF-пиридин (31 мг, 1,08 ммоль, 70 вес. %). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (градиент от 5% до 35% за 6 мин.); детектор: УФ 220/254 нм. В результате этого получали 200 мг (63%) соединения из **примера 68** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 443 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,30-3,00 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,50-1,10 (m, 12H).

Пример 69 (соединение 106)



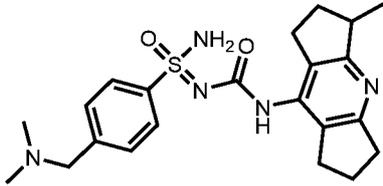
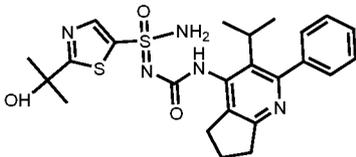
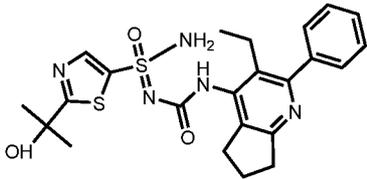
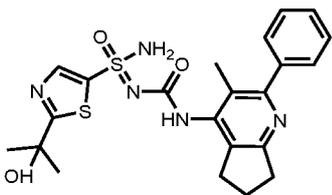
3-Фтор-N'-((5-фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (схема 7)

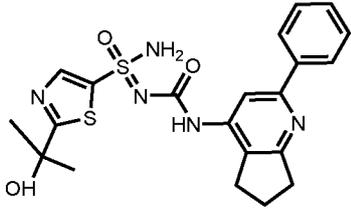
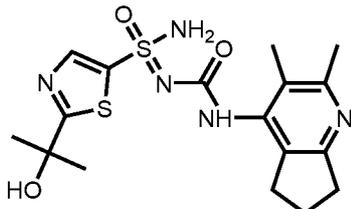
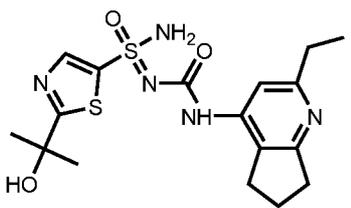
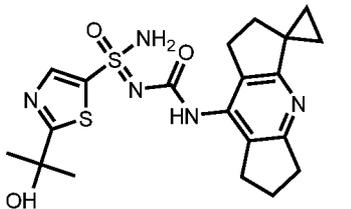
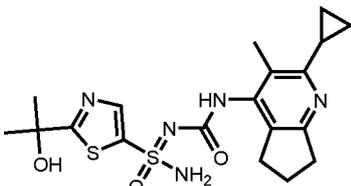


В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 5-фтор-3-изоцианато-2,4-диизопропилпиридин (120 мг, 0,50 ммоль) в THF (15 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NaN (60 вес. % дисперсия в масле, 60,4 мг, 1,51 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем добавляли 3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид (150 мг, неочищенный). Обеспечивали осуществление реакции полученного раствора при перемешивании дополнительно в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 5 × 30 мл EtOAc и объединенный экстракт концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (градиент от 5% до 50% за 6 мин.); детектор: УФ (254/210 нм). В результате этого получали 75 мг (32%) соединения из **примера 69** в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 461 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (br s, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,38-3,17 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,22 (d, J=7,1 Гц, 6H), 1,10 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Таблица 23. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 69 и на схеме 7, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
70	148		N'-((5-Фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	443
71	132		4-((Диметиламино)метил)-N'-((5-фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	436
72	140		5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	436
73	139		4-((Диметиламино)метил)-2-фтор-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-	446

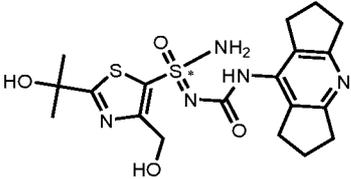
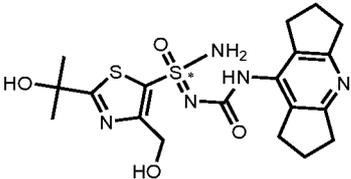
			ил)карбамоил)бензолс ульфонидамид	
74	134		4- ((Диметиламино)мети л)-N'-((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопе нта[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)бензолс ульфонидамид	428
75	145		2-(2-Гидроксипропан- 2-ил)-N'-((3- изопропил-2-фенил- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пириди н-4- ил)карбамоил)тиазол- 5-сульфонидамид	500
76	144		N'-((3-Этил-2-фенил- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пириди н-4-ил)карбамоил)-2- (2-гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонидамид	486
77	143		2-(2-Гидроксипропан- 2-ил)-N'-((3-метил-2- фенил-6,7-дигидро- 5H- циклопента[b]пириди н-4- ил)карбамоил)тиазол- 5-сульфонидамид	472

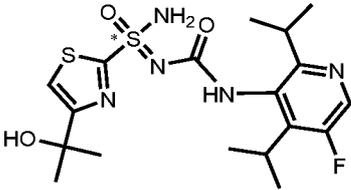
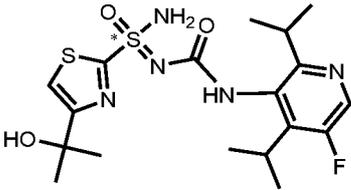
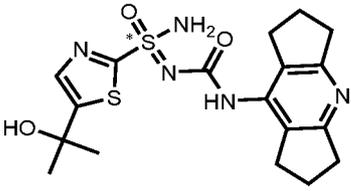
78	142		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид	458
79	138		N'-((2,3-Диметил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	410
80	137		N'-((2-Этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	410
81	136		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b],e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид	448
82	124		N'-((2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-	436

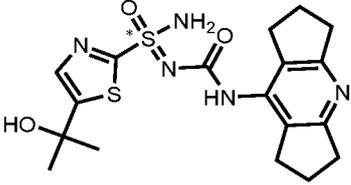
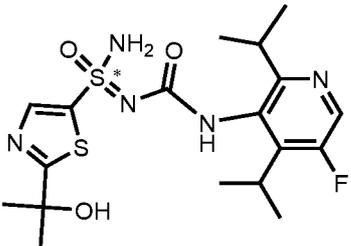
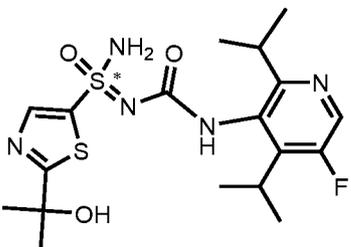
			ил)тиазол-5- сульфонимидамид	
--	--	--	---------------------------------	--

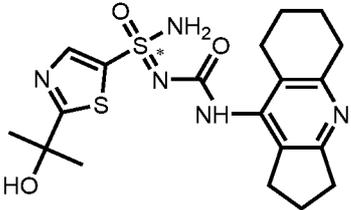
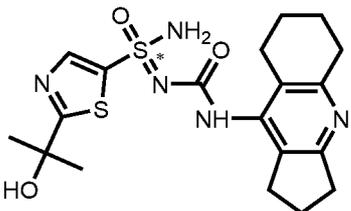
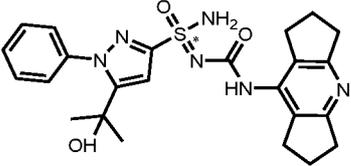
Таблица 24. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических примеров, описанных выше, с помощью хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * при хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия по данному центру не была определена. Для смесей, содержащих два хиральных центра, и если две колонки применяются для разделения четырех диастереомеров, отдельные изомеры перечислены в следующем порядке: более быстрое элюирование на колонке 1/более быстрое элюирование на колонке 2; более быстрое элюирование на колонке 1/более медленное элюирование на колонке 2; более медленное элюирование на колонке 1/более быстрое элюирование на колонке 2; после чего более медленное элюирование на колонке 1/более медленное элюирование на колонке 2.

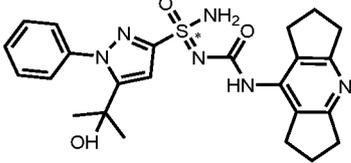
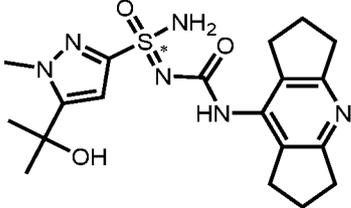
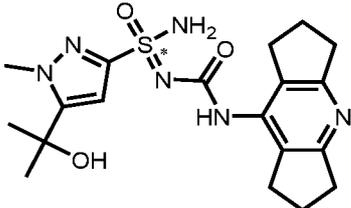
№ примера	Номер соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H] ⁺
83	128a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоликлопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (0,1% FA)	422
84	128b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоликлопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (0,1% FA)	422

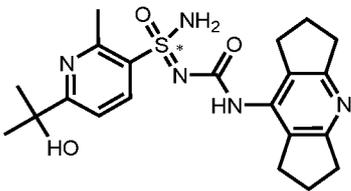
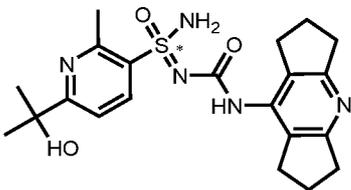
			2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид			
85	150a		(S) или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- (гидроксиметил)-2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	452
86	150b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- (гидроксиметил)-2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	452

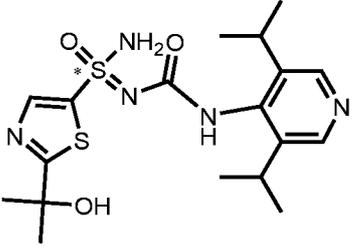
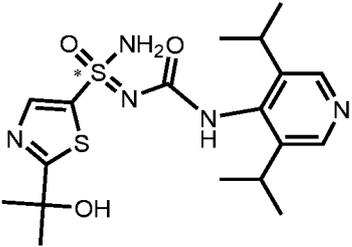
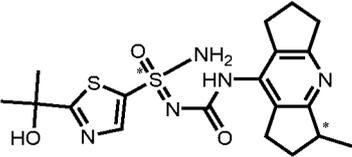
87	163a		(R)- или (S)-N'- ((5-фтор-2,4- диизопропилпи ридин-3- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 2- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (0,1% FA)	444
88	163b		(S)- или (R)-N'- ((5-фтор-2,4- диизопропилпи ридин-3- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 2- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (0,1% FA)	444
91	167a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидридици клопента[b, е]пириндин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 2- сульфонимидам ид	Chiralpak AD, 2 × 25 см (5 мкм)	30% MeOH в CO ₂	422

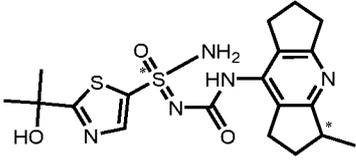
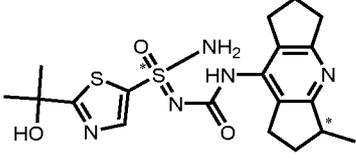
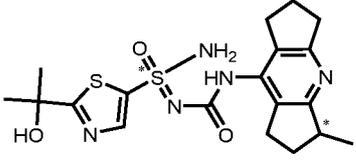
92	167b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 2- сульфонимидам ид	Chiralpak AD, 2 × 25 см (5 мкм)	30% MeOH CO ₂	в 422
93	164b		(S)- или (R)-N'- ((5-фтор-2,4- диизопропилпи ридин-3- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH Hex (0,1% FA)	в 444
94	164a		(R)- или (S)-N'- ((5-фтор-2,4- диизопропилпи ридин-3- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH Hex (0,1% FA)	в 444

95	161a		<p>(S)- или (R)-N'- ((2,3,5,6,7,8- гексагидро-1H- циклопента[b]х инолин-9- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB S-5 мкм, 250 × 20 мм</p>	<p>EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	436
96	161b		<p>(R)- или (S)-N'- ((2,3,5,6,7,8- гексагидро-1H- циклопента[b]х инолин-9- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB S-5 мкм, 250 × 20 мм</p>	<p>EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	436
97	159a		<p>(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропа н-2-ил)-1- фенил-1H- пирозол-3-</p>	<p>CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	481

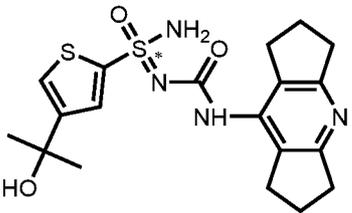
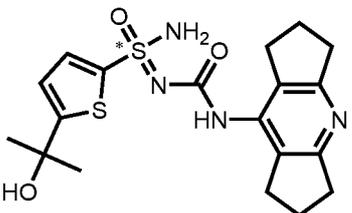
			сульфонимидам ид			
98	159b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропа н-2-ил)-1- фенил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	481
99	158a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропа н-2-ил)-1- метил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H) [#]	419
100	158b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропа н-2-ил)-1- метил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	419

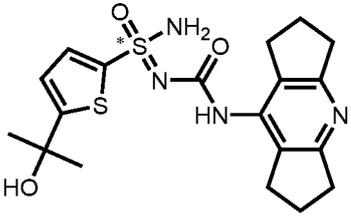
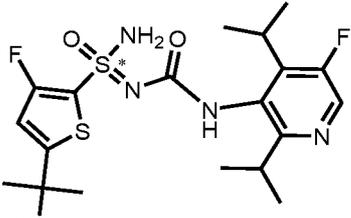
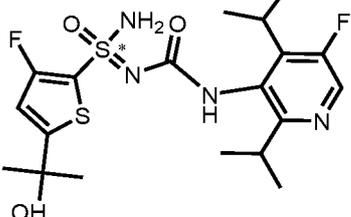
			гидроксипропа н-2-ил)-1- метил-1Н- пиразол-3- сульфонимидам ид			
101	157a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 6-(2- гидроксипропа н-2-ил)-2- метилпиридин- 3- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB S-5 мкм, 2 × 25 см	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	430
102	157b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 6-(2- гидроксипропа н-2-ил)-2- метилпиридин- 3- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB S-5 мкм, 2 × 25 см	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	430

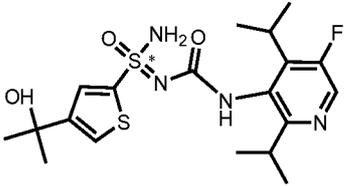
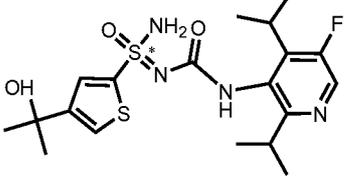
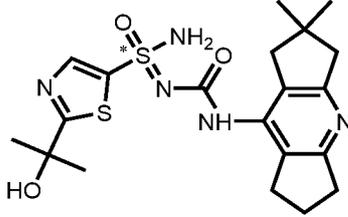
103	160a		(R)- или (S)-N'- ((3,5- диизопропилпи ридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	426
104	160b		(S)- или (R)-N'- ((3,5- диизопропилпи ридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	426
105	162ab		(S, R)- или (S, S)-2-(2- гидроксипропа н-2-ил)-N'-((3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)т иазол-5- сульфонимидам ид	Данные два изомера быстрее элюировались на CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм, EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH); разделяли на отдельные изомеры на CHIRALPAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм,		436

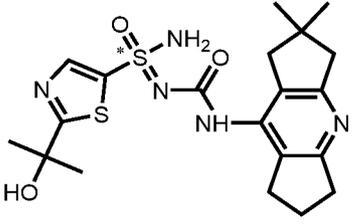
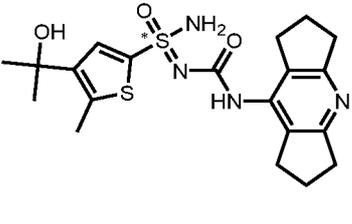
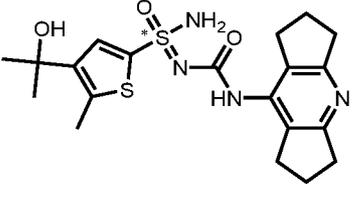
106	162aa		<p>(S, S)- или (S, R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид</p>	<p>EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH)</p>	436
107	162bb		<p>(R, R)-2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид</p>	<p>Данные два изомера медленнее элюировались на CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм, EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeOH);</p>	436
108	162ba		<p>(R, S)-2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-</p>	<p>разделяли на отдельные изомеры на CHIRALPAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм, EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH)</p>	436

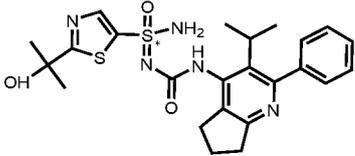
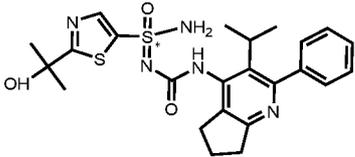
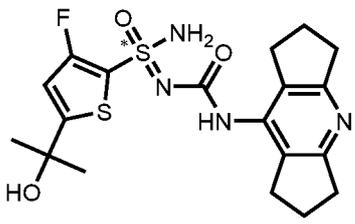
			сульфонимидам ид			
109	156a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 6-(2- гидроксипропа н-2- ил)пиридин-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB S, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	416
110	156b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 6-(2- гидроксипропа н-2- ил)пиридин-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB S, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	416
111	155a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]тиофен-2- ил)карбамоил)- 6-(2- гидроксипропа н-2- ил)тиофен-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	421

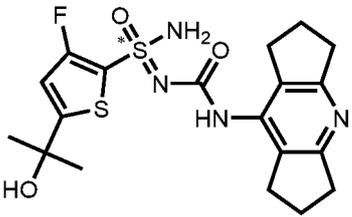
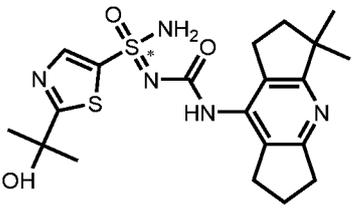
			е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид			
112	155b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH Hex NH ₃ ·MeO H)	в (8 421
113	149a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	в (8 mM 421

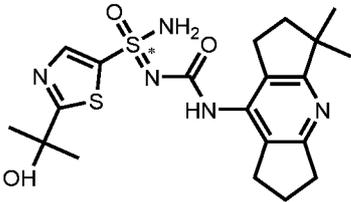
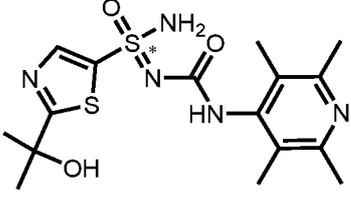
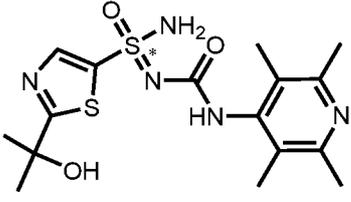
114	149b		<p>(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см (5 мкм)</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeOH)</p>	421
115	106a		<p>(R)- или (S)-3-фтор-N'-((5-фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см (5 мкм)</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeOH)</p>	461
116	106b		<p>(S)- или (R)-3-фтор-N'-((5-фтор-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см (5 мкм)</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeOH)</p>	461

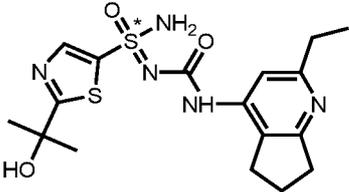
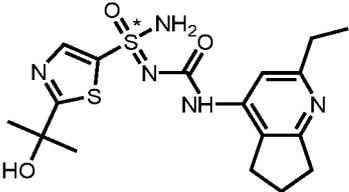
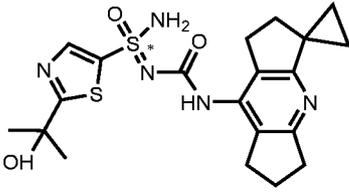
117	148a		<p>ид</p> <p>(R)- или (S)-N'- ((5-фтор-2,4- диизопропилпи ридин-3- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL PAK IF, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	443
118	148b		<p>(S)- или (R)-N'- ((5-фтор-2,4- диизопропилпи ридин-3- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL PAK IF, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	443
119	147a		<p>(S)- или (R)-N'- ((2,2-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeO H)</p>	450

120	147b		<p>ид (R)- или (S)-N'- ((2,2-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	450
121	107a		<p>(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)-5- метилтиофен-2- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	435
122	107b		<p>(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)-5-</p>	<p>CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	435

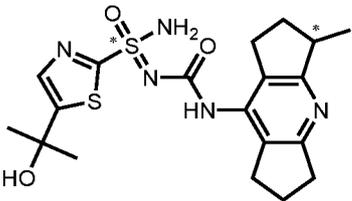
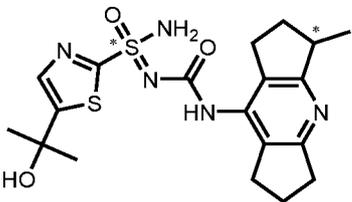
			метилтиофен-2-сульфонимидид			
123	145a		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-изопропил-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	500
124	145b		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-изопропил-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	500
125	105a		(R)- или (S)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид	CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	439

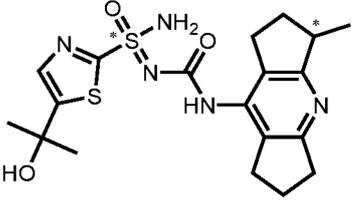
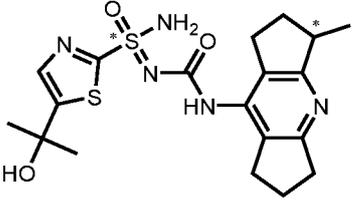
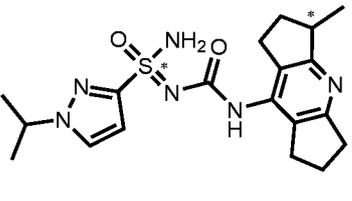
			ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид			
126	105b		(S)- или (R)-3- фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	439
127	153a		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	450

128	153b		<p>(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	450
129	133a		<p>(R)- или (S)-2- (2- гидроксипропа н-2-ил)-N'- ((2,3,5,6- тетраметилпири дин-4- ил)карбамоил)т иазол-5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, S-5 мкм, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	398
130	133b		<p>(S)- или (R)-2- (2- гидроксипропа н-2-ил)-N'- ((2,3,5,6- тетраметилпири дин-4- ил)карбамоил)т иазол-5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, S-5 мкм, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	398

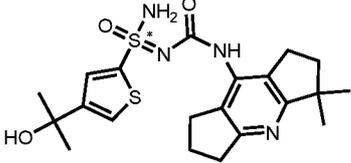
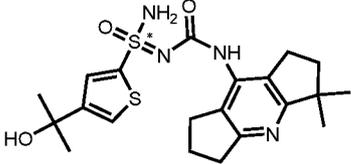
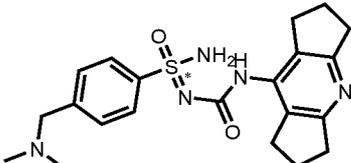
131	137a		<p>(R)- или (S)-N'- ((2-этил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>IPA в Hex:DM= 5:1 (0,1% FA)</p>	410
132	137b		<p>(S)- или (R)-N'- ((2-этил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>IPA в Hex:DCM =5:1 (0,1% FA)</p>	410
133	136a		<p>(S)- или (R)-2- (2- гидроксипропа н-2-ил)-N'- ((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопр опан-1,3'- дидициклопента[b , e]пиридин]-8'- ил)карбамоил)т</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	448

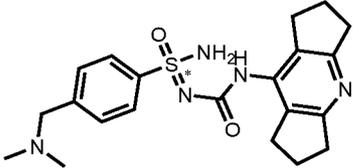
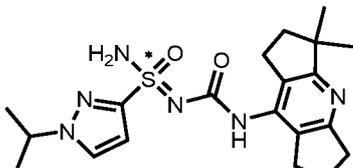
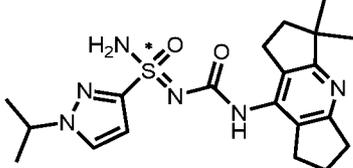
			иазол-5-сульфонимидамид			
134	136b		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b, e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeOH)	448
135	140a		(R, R/S)- или (S, R/S)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	436
136	140b		(S, R/S)- или (R, R/S)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	436

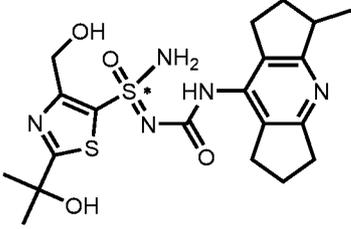
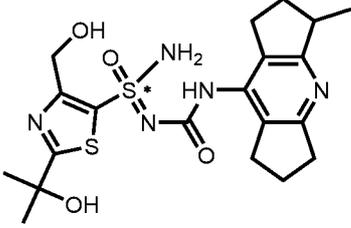
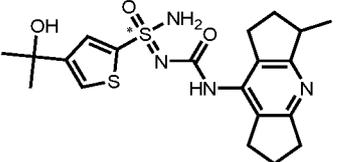
			1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)т иазол-2-сульфонимидам ид			
137	140aa		(R, R)- или (R, S)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)т иазол-2-сульфонимидам ид	Chiralpak AD-H, 2 × 25 см (5 мкм); из пр. 135	40% MeOH (8 mM NH ₃ ·MeOH) в CO ₂	436
138	140ab		(R, S)- или (R, R)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)т иазол-2-сульфонимидам ид	Chiralpak AD-H, 2 × 25 см (5 мкм); из пр. 135	40% MeOH (8 mM NH ₃ ·MeOH) в CO ₂	436

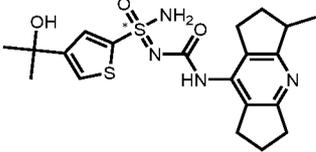
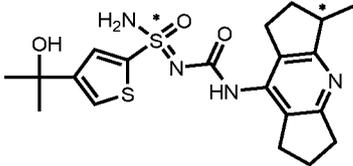
139	140ba		(S, S)- или (S, R)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоликлопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидид	Chiralpak AD-H, 2 × 25 см (5 мкм); из пр. 136	40% MeOH (8 mM NH ₃ ·MeOH) в CO ₂	436
140	140bb		(S, R)- или (S, S)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоликлопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидид	Chiralpak AD-H, 2 × 25 см (5 мкм); из пр. 136	40% MeOH (8 mM NH ₃ ·MeOH) в CO ₂	436
141	129aa		(R, R)- или (R, S)-1-изопропил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоликлопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ -MeOH)	403

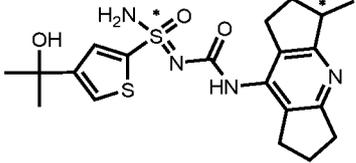
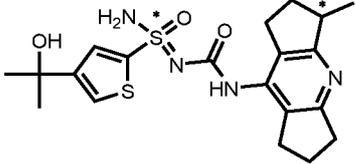
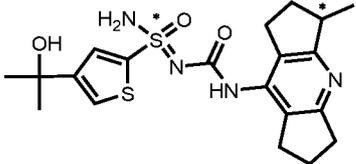
			сульфонимидам ид			
142	129ab		(S, S)- или (S, R)-1- изопропил-N'- ((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	403
143	129ba		(R, S)- или (R, R)-1- изопропил-N'- ((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MEOH)	403
144	129bb		(S, R)- или (S, S)-1-изопропил- N'-((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1H-пиразол-3-	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MEOH)	403

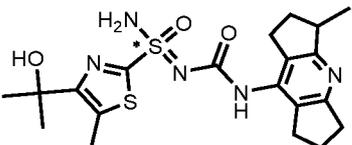
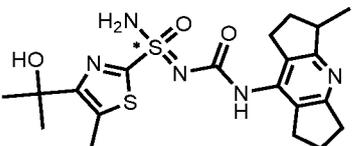
			сульфонимидам ид			
145	127a		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	449
146	127b		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	449
147	130a		(S)- или (R)-4- ((диметиламино)метил)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	414

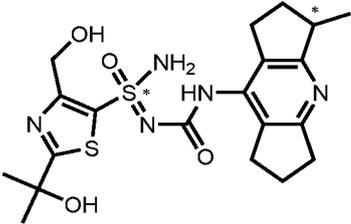
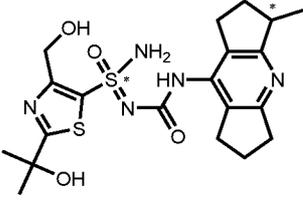
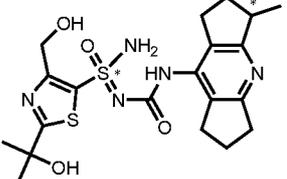
			ил)карбамоил)б ензолсульфони мидамид			
148	130b		(R)- или (S)-4- (диметиламино) метил)-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)б ензолсульфони мидамид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	414
149	126a		(R)- или (S)-N'- (3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-изопропил- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	417
150	126b		(S)- или (R)-N'- (3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-изопропил- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	417

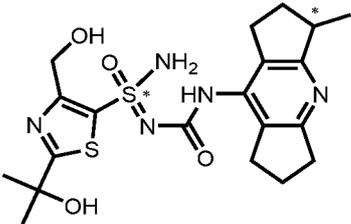
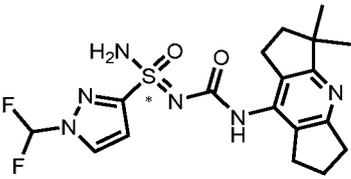
151	168a		(S, R/S)- или (R, R/S)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH)	466
152	168b		(R, R/S)- или (S, R/S)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH)	466
153	141b		(R, R/S)- или (S, R/S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435

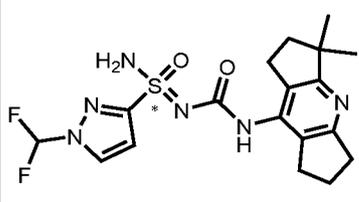
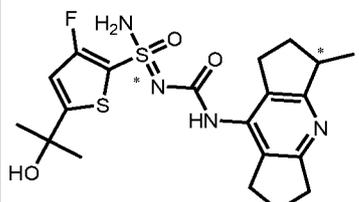
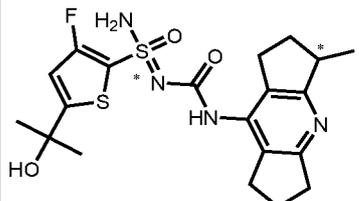
			1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид			
154	141a		(S, R/S)- или (R, R/S)-4-(2- гидроксипропа н-2-ил)-N'-((3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435
155	141aa		(R, R)- или (R, S)-4-(2- гидроксипропа н-2-ил)-N'-((3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см (5 мкм); из пр. 153	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	435

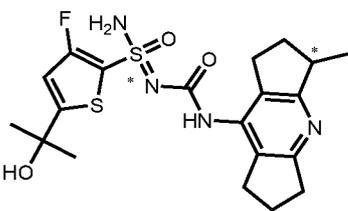
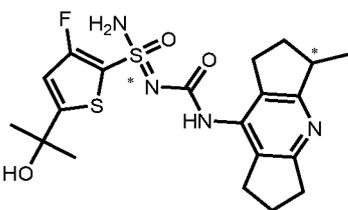
156	141ab		<p>(R, S)- или (R, R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоликлопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм); из пр. 153</p>	<p>EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH)</p>	435
157	141ba		<p>(S, S)- или (S, R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоликлопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм); из пр. 154</p>	<p>EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH)</p>	435
158	141bb		<p>(S, R)- или (S, S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоликлопента[b, е]пиридин-8-</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм); из пр. 154</p>	<p>EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH)</p>	435

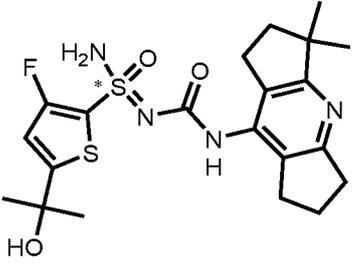
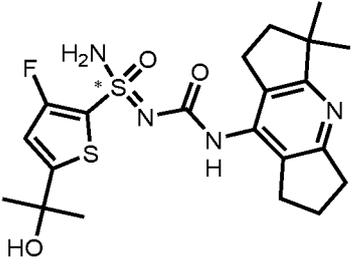
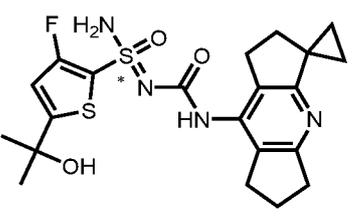
			ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид			
159	104a		(R, R/S)- или (S, R/S)-4-(2- гидроксипропа н-2-ил)-5- метил-N'-((3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)т иазол-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	450
160	104b		(S, R/S)- или (R, R/S)-4-(2- гидроксипропа н-2-ил)-5- метил-N'-((3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)т иазол-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	450

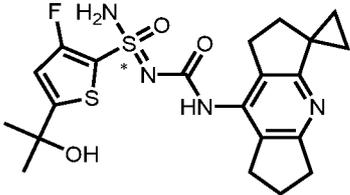
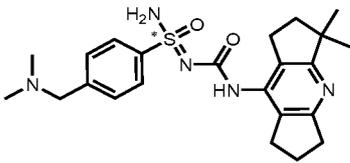
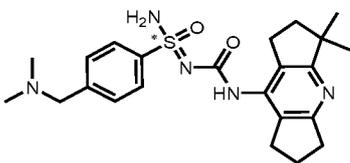
161	168aa		<p>(S, S)- или (S, R)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид</p>	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ -MeOH)	466
162	168ab		<p>(S, R)- или (S, S)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид</p>	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ -MeOH)	466
163	168ab		<p>(R, S)- или (R, R)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропа</p>	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ -MeOH)	466

			н-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид			
164	168bb		(R, R)- или (R, S)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-н-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	466
165	122a		(R)- или (S)-1-(дифторметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	425

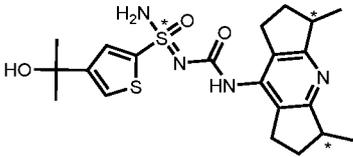
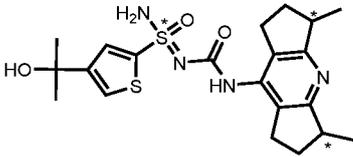
			сульфонимидам ид			
166	122b		(S)- или (R)-1-(дифторметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeOH)	425
167	103aa		(S, R)- или (S, S)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидам ид	1-й и 2-й пики на CHIRAL ART Cellulose-SB S, 2 × 25 см, 5 мкм, EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeOH);	разделяли на отдельные изомеры на CHIRALPAK IG, 2	453
168	103ab		(S, S)- или (S, R)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b,	× 25 см, 5 мкм, EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ ·MeOH)		453

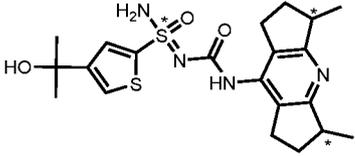
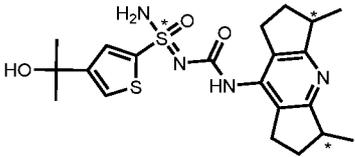
			е]пиридин-8-ил)карбамоил)т иофен-2-сульфонимид ид		
169	103ba		(R, R)- или (R, S)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)т иофен-2-сульфонимид ид	3-й и 4-й пики на CHIRAL ART Cellulose-SB S, 2 × 25 см, 5 мкм, EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH);	453
170	103bb		(R, S)- или (R, R)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)т иофен-2-сульфонимид ид	разделяли на отдельные изомеры на CHIRALPAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм, EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ ·MeOH)	453

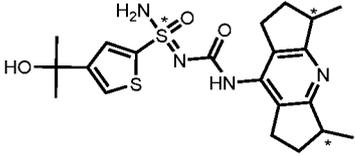
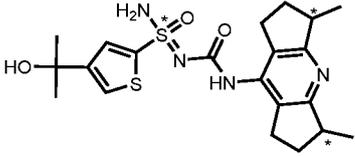
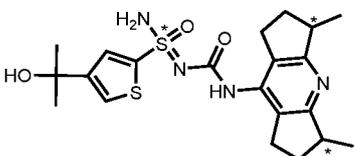
171	102a		<p>(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 3-фтор-5-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeO H)</p>	467
172	102b		<p>(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 3-фтор-5-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeO H)</p>	467
173	101a		<p>(S)- или (R)-3- фтор-5-(2- гидроксипропа н-2-ил)-N'- ((1,5,6,7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопр опан-1,3'- дициклопента[b]</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeO H)</p>	465

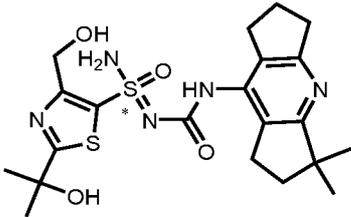
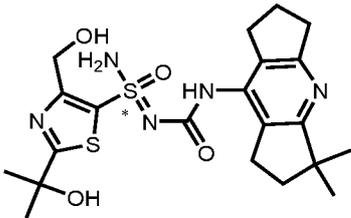
			, е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)т иофен-2-сульфонимидам ид			
174	101b		(R)- или (S)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b, е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)т иофен-2-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	465
175	125a		(S)- или (R)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	442
176	125b		(R) или (S)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродици	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	442

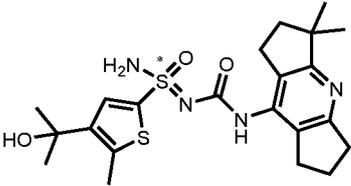
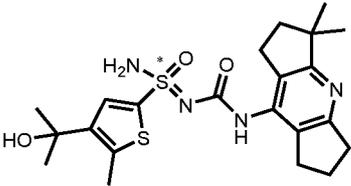
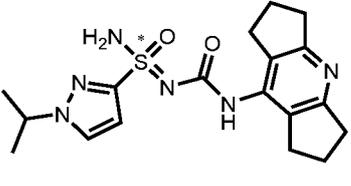
			клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- (диметиламино) метил)бензолс ульфонидам ид	см, 5 мкм		
177	132a		(R)- или (S)-4- (диметиламино) метил)-N'-((5- фтор-2,4- диизопропилпи ридин-3- ил)карбамоил)б ензолсульфони мидамид	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	Hex (0,1% DEA):EtO H=70:30	436
178	132b		(S)- или (R)-4- (диметиламино) метил)-N'-((5- фтор-2,4- диизопропилпи ридин-3- ил)карбамоил)б ензолсульфони мидамид	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	Hex (0,1% DEA):EtO H=70:30	436
179	131b		(S)-, и (S, R, R)-, и (S, S, S)-N'- (3,5-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2-	1-й, 2-й, 3-й пик (три изомера), CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	449

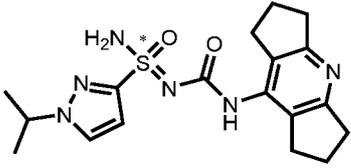
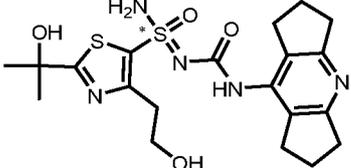
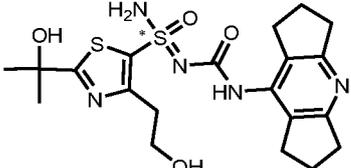
			гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид			
180	131a		(R, S, S)- и (R, R, R)-N'-((3,5- диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид	4-й, 5-й пики (два изомера), CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	449
181	131aab		(R, R, S)- и (R, S, R)-N'-((3,5- диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид	6-й пик, CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	449

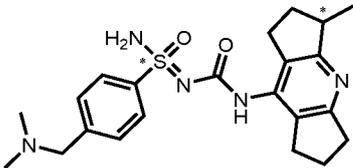
182	131c		<p>(S, R, S)- и (S, S, R)-, или (S, R, R)-, или (S, S, S)-N'-((3,5-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>1-й пик из пр. 179; CHIRAL ПАК ІЕ, 2 × 25 см, 5 Н) МКМ</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO</p>	449
183	131d		<p>(S, R, R)-, или (S, S, S)-, или (S, R, S)- и (S, S, R)-N'-((3,5-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>2-й пик из пр. 179; CHIRAL ПАК ІЕ, 2 × 25 см, 5 Н) МКМ</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO</p>	449

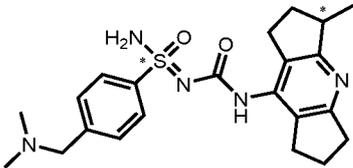
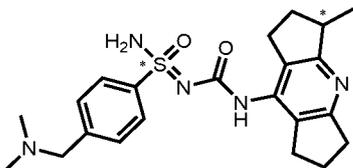
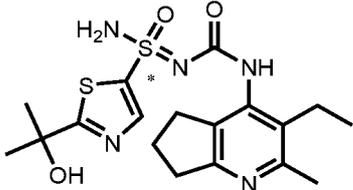
184	131e		<p>(S, S, S)-, или (S, R, S)- и (S, S, R)-, или (S, R, R)-N'-((3,5-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>3-й пик из пр. 179; CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeO</p>	449
185	131f		<p>(R, S, S)- или (R, R, R)-N'-((3,5-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>1-й пик из пр. 180; CHIRAL ПАК AD-H-TC001 SFC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>MeOH (2 mM NH₃-MeOH) в CO₂</p>	449
186	131g		<p>(R, R, R)- или (R, S, S)-N'-((3,5-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродици</p>	<p>2-й пик, полученный из пр. 180; CHIRAL</p>	<p>MeOH (2 mM NH₃-MeOH) в CO₂</p>	449

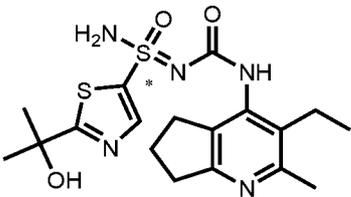
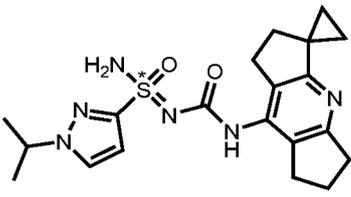
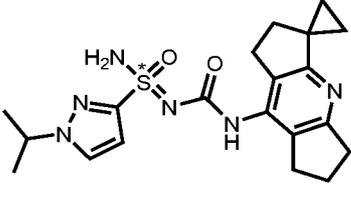
			клопента[b, е]пирин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид	ПАК AD- H-TC001 SFC, 2 × 25 см, 5 мкм		
187	121a		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроинди- клопента[b, е]пирин-8- ил)карбамоил)- 4- (гидроксиметил)2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	30% MeOH и 70% CO ₂	480
188	121b		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроинди- клопента[b, е]пирин-8- ил)карбамоил)- 4- (гидроксиметил)2-(2- гидроксипропа	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	30% MeOH и 70% CO ₂	480

			н-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид			
189	169a		(S)- или (R)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[1,2-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeOH)	463
190	169b		(R)- или (S)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[1,2-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeOH)	463
191	119a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[1,2-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeOH)	389

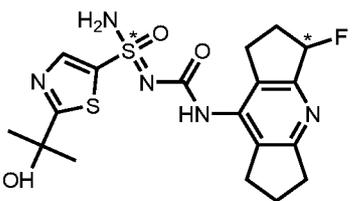
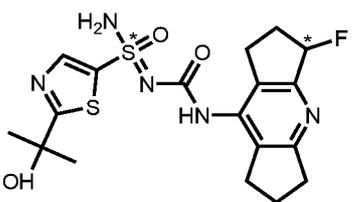
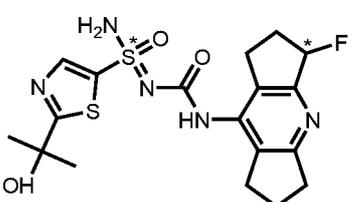
			ил)карбамоил)- 1-изопропил- 1Н-пиразол-3- сульфонимидам ид			
192	119b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-изопропил- 1Н-пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	389
193	118a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксиэтил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IF, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	466
194	118b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-	CHIRAL ПАК IF, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	466

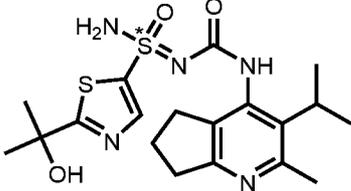
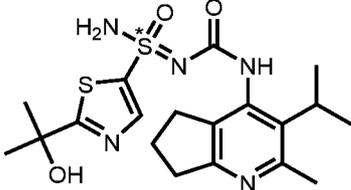
			4-(2- гидроксиэтил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид			
195	134aa		(S, S)- или (S, R)-4- (диметиламино)метил)-N'-((3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)б ензолсульфони мидамид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	428
196	134ab		(S, R)- или (S, S)-4- (диметиламино)метил)-N'-((3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)б ензолсульфони мидамид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	428

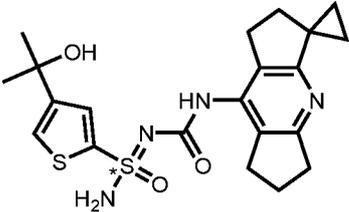
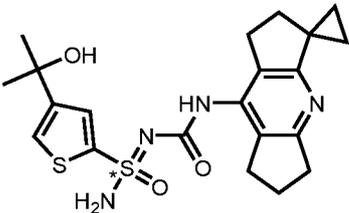
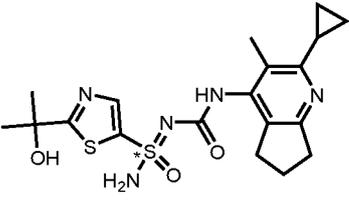
197	134ba		<p>(R, R)- или (R, S)-4- ((диметиламино)метил)-N¹-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)бензолсульфонидаמיד</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeOH)</p>	428
198	134bb		<p>(R, S)- или (R, R)-4- ((диметиламино)метил)-N¹-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)бензолсульфонидаמיד</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeOH)</p>	428
199	117a		<p>(S)- или (R)-N¹-((3-этил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeOH)</p>	424

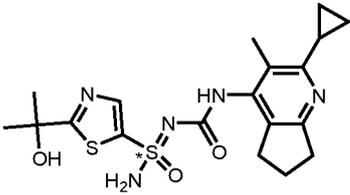
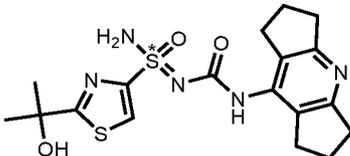
			сульфонимидам ид			
200	117b		(R)- или (S)-N'- ((3-этил-2- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	424
201	172a		(S)- или (R)-1- изопропил-N'- ((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопр опан-1,3'- дициклопента[b , e]пиридин]-8'- ил)карбамоил)- 1H-пирозол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK AS- H, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	415
202	172b		(R)- или (S)-1- изопропил-N'- ((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопр опан-1,3'- дициклопента[b , e]пиридин]-8'-	CHIRAL PAK AS- H, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	415

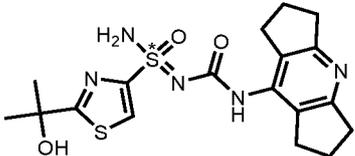
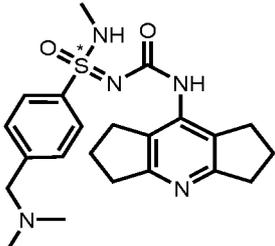
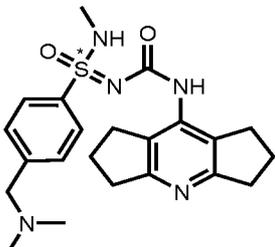
			ил)карбамоил)- 1Н-пиразол-3- сульфонимидам ид			
203	173a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- изопропилтиоф ен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	405
204	173b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- изопропилтиоф ен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	405
205	183a		(R, R)- или (R, S)-N'-((3-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	440

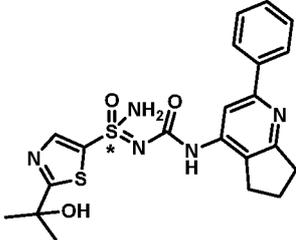
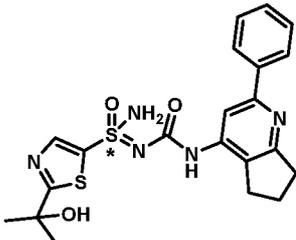
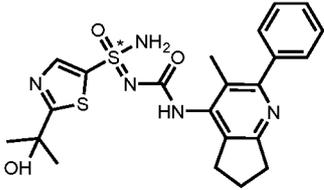
			н-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид			
206	183b		(S, S)- или (S, R)-N'-((3-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	440
207	183c		(R, S)- или (R, R)-N'-((3-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	440
208	183d		(S, R)- или (S, S)-N'-((3-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	440

			е]пирин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидид			
209	116a		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-изопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пирин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид	CHIRAL ПАК ІЕ, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (0,1% FA)	438
210	116b		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-изопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пирин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидид	CHIRAL ПАК ІЕ, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (0,1% FA)	438

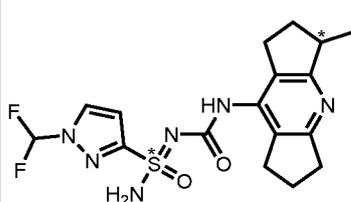
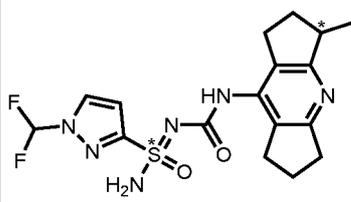
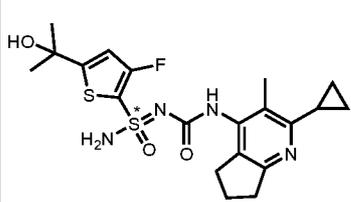
211	114a		<p>(R)- или (S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b], e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см (5 мкм)</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeOH)</p>	447
212	114b		<p>(S)- или (R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b], e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидид</p>	<p>CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см (5 мкм)</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeOH)</p>	447
213	124a		<p>(S)- или (R)-N'-((2-циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeOH)</p>	436

			ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид			
214	124b		(R)- или (S)-N'- ((2- циклопропил-3- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	436
215	154a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 4- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	422

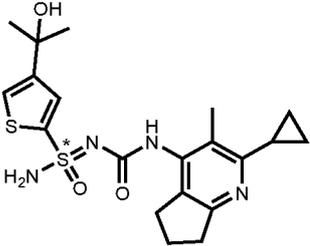
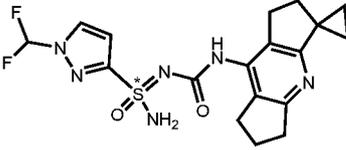
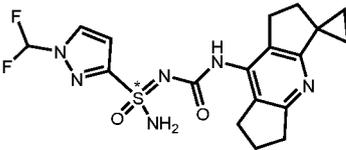
216	154b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиазол- 4- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	422
217	120a		(R)- или (S)-4- ((диметиламино)метил)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- N- метилбензолсул ьфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ - MeOH)	428
218	120b		(S)- или (R)-4- ((диметиламино)метил)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- N- метилбензолсул ьфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ - MeOH)	428

219	142a		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IF, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	458
220	142b		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IF, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	458
221	143a		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-	CHIRAL ART Cellulose- SB, S-5 мкм, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	472

			сульфонимидам ид			
222	143b		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, S-5 мкм, 2 × 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	472
223	184a		(R, R)- или (R, S)-1-(дифторметил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	1-й пик, колонка: CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	411
224	184b		(S, S)- или (S, R)-1-(дифторметил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	Элюировали в виде смеси 2-го и 3-го пиков, CHIRAPAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм. EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ -MeOH). Разделяли на отдельные изомеры		411

			ил)карбамоил)- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид	на CHIRALPAK IG, 2 × 25 см (5 мкм), EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeOH)	
225	184c		(R, S)- или (R, R)-1- (дифторметил)- N'-((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид		411
226	184d		(S, R)- или (S, S)-1- (дифторметил)- N'-((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид	Колонка: CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ - MeOH)	411
227	174a		(R)- или (S)-N'- ((2- циклопропил-3- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4-	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм IPA в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	453

			ил)карбамоил)- 3-фтор-5-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид			
228	174b		(S)- или (R)-N'- ((2- циклопропил-3- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 3-фтор-5-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	453
229	175a		(R)- или (S)-N'- ((2- циклопропил-3- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	435

230	175b		<p>(S)- или (R)-N'- ((2- циклопропил-3- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропа н-2-ил)тиофен- 2- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>IPA в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	435
231	180a		<p>(R)- или (S)-1- (дифторметил)- N'-((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопр опан-1,3'- дициклопента[b , e]пиридин]-8'- ил)карбамоил)- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>MeOH (2 мМ NH₃- MeOH) в CO₂</p>	423
232	180b		<p>(S)- или (R)-1- (дифторметил)- N'-((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопр опан-1,3'- дициклопента[b , e]пиридин]-8'- ил)карбамоил)-</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>MeOH (2 мМ NH₃- MeOH) в CO₂</p>	423

			1H-пиразол-3- сульфонимидам ид			
--	--	--	--------------------------------------	--	--	--

Количество NH_3 в данном хиральном хроматографическом растворителе и аналогичных растворителях регулировали путем добавления 2 М NH_3 в метаноле до необходимой концентрации NH_3 . В данном случае полученная концентрация NH_3 в метаноле составляет 8 мМ.

Проводили рентгеноструктурный анализ монокристаллов в отношении соединения **162bb** (пример 107 показан в таблице 23 выше). На фиг. 1 представлены шаростержневые модели асимметричной единицы, содержащей две кристаллографически независимые молекулы соединения **162bb**, причем атомы водорода не показаны для упрощения. В таблице М ниже представлены дробные координаты атомов соединения **162bb**. Данные рентгеновской кристаллической структуры соединения **162bb** указывают на (R)-конфигурацию обоих стереоцентров по атомам серы и углерода.

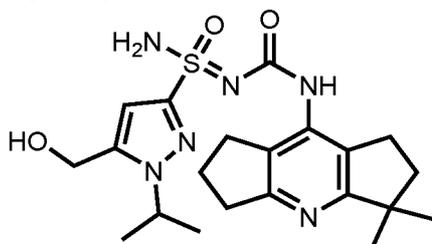
Таблица 25.

Дробные координаты атомов ($\times 10^4$) и Эквивалентные изотропные параметры смещения атомов ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для примера 107. U_{eq} определен как 1/3 следа ортогонализированного тензора U_{ij} .				
Атом	x	y	z	$U(\text{eq})$
S4	5075(6)	4544(8)	4537(3)	36,8(19)
S2	4781(6)	4698(9)	-473(3)	43(2)
S1	7558(7)	5846(10)	-529(3)	50(2)
S3	2293(7)	5663(9)	4517(3)	46(2)
O2	4520(16)	6060(20)	-694(8)	39(5)
O5	5510(15)	3200(20)	4347(7)	31(4)
O3	4619(17)	5920(20)	674(8)	45(5)
N3	4140(18)	4020(20)	66(9)	25(5)
O6	5356(18)	3350(20)	5721(9)	50(5)
N9	5338(18)	5480(30)	6075(9)	36(6)
N8	5550(20)	5180(30)	5117(11)	48(7)
N4	4450(20)	3850(30)	1039(11)	51(7)
O4	-270(20)	6350(30)	4492(10)	57(6)
N7	5257(19)	5700(30)	4048(10)	37(6)
O1	10130(20)	6580(30)	-616(10)	66(7)

N2	4410(20)	3530(30)	-970(9)	32(5)
C00H	5460(20)	4710(30)	5620(11)	31(6)
C20	1070(20)	4520(30)	4713(11)	35(7)
N10	5083(19)	4460(20)	7857(6)	75(9)
C32	6064(18)	3890(20)	7545(8)	66(10)
C33	6147(16)	4230(20)	6957(8)	46(8)
C26	5250(17)	5130(20)	6679(6)	41(7)
C27	4269(16)	5700(20)	6991(8)	46(8)
C31	4186(16)	5360(20)	7579(8)	47(8)
N1	8450(20)	3680(30)	38(10)	40(6)
C2	6540(30)	4700(40)	-317(13)	47(7)
N6	1480(20)	3260(30)	4781(10)	43(6)
C7	4370(30)	4560(40)	561(14)	54(8)
C4	10220(20)	5300(30)	-295(12)	38(7)
C16	7300(30)	5850(40)	2595(15)	59(9)
C21	3350(30)	4350(40)	4584(13)	46(8)
C14	5804(16)	4870(20)	1845(8)	45(8)
C8	4666(18)	4160(20)	1669(7)	43(8)
C9	3784(16)	3830(30)	2079(9)	66(10)
C13	4039(19)	4200(30)	2665(8)	81(12)
N5	5180(20)	4910(30)	2841(7)	78(9)
C15	6059(17)	5240(30)	2431(9)	83(12)
C18	7080(30)	5340(40)	1585(13)	46(8)
C22	2820(20)	3160(40)	4759(12)	37(7)
C25	-750(30)	4770(50)	5293(15)	63(9)
C6	10910(30)	5480(50)	336(16)	69(10)
C34	7230(30)	3470(50)	6749(15)	66(10)
C5	10840(30)	4200(50)	-671(17)	74(11)
C30	3160(40)	6000(50)	7827(19)	92(13)
C28	3190(30)	6640(50)	6797(16)	70(11)
C23	-290(30)	4940(40)	4703(13)	49(8)
C3	7110(30)	3580(40)	-17(12)	43(8)

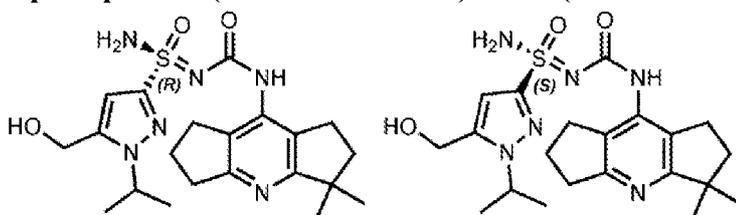
C17	7830(40)	6370(50)	2016(18)	88(13)
C36	7060(30)	2850(50)	7758(16)	70(11)
C35	7990(40)	2950(50)	7343(17)	82(12)
C1	8870(20)	4850(30)	-219(12)	39(7)
C24	-1130(30)	4170(50)	4203(16)	71(11)
C12	2860(40)	3740(60)	3000(20)	92(14)
C29	2320(40)	6600(50)	7354(17)	79(12)
C10	2690(40)	2920(50)	1935(19)	89(13)
C37	7650(60)	2820(80)	8380(30)	160(30)
C11	2050(50)	3380(70)	2530(20)	112(17)
C19	7290(50)	7110(60)	3030(20)	113(17)

Пример 233 (соединение 652)



N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид (схема I)

Примеры 234 (соединение 652b) и 235 (соединение 652a)

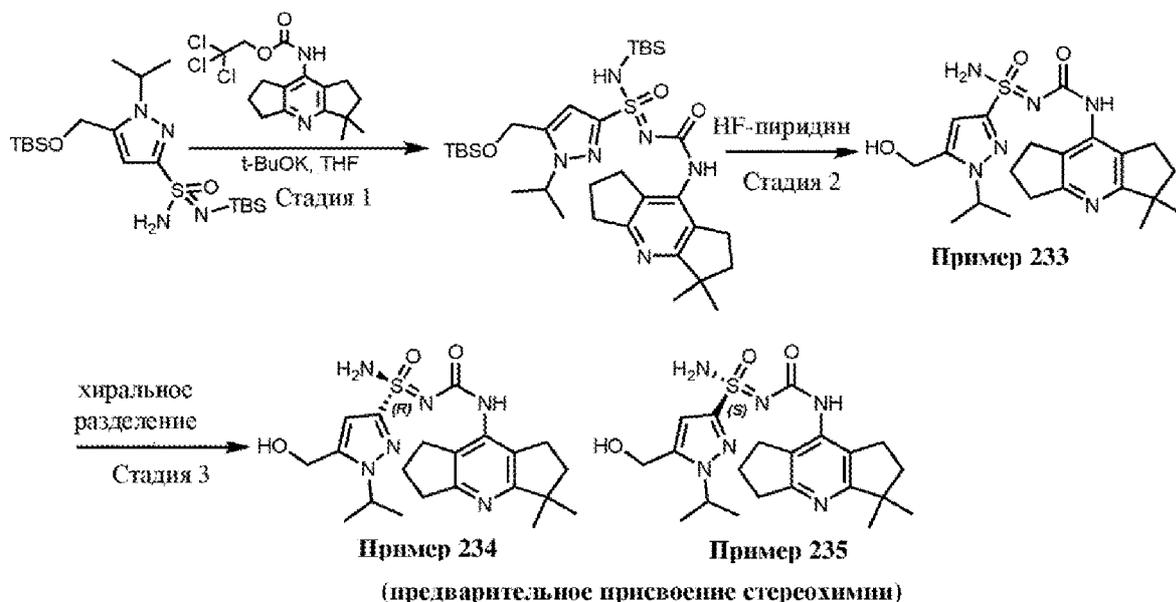


Пример 234

Пример 235

(предварительное присвоение стереохимии)

(R)- и (S)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид



Стадия 1. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимид

В перемешиваемый раствор N' -(трет-бутилдиметилсилил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимид (1,0 г, 2,2 ммоль) в THF (50 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли порциями *t*-BuOK (493 мг, 4,4 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при 0°C. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям 2,2,2-трихлорэтил-(3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамат (830 мг, 2,2 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Затем полученный раствор гасили водой (5 мл). Смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (20:1). В результате этого получали 400 мг (27%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 675 (M+1).

Стадия 2. N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимид

В перемешиваемый раствор N -(трет-бутилдиметилсилил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)- N' -(3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимид (400 мг, 0,59 ммоль) в THF (20 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли по каплям HF-пиридин (70 вес. %, 50 мг, 1,77 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 9% В до 36% В за 7 мин.; УФ 254/210 нм; Rt: 7,13 мин. В результате этого получали 200 мг (75,6%) соединения из

примера 233 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 447 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 6,70 (s, 1H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,95 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,86-2,76 (m, 4H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,96 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,52 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,51 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,27 (s, 6H).

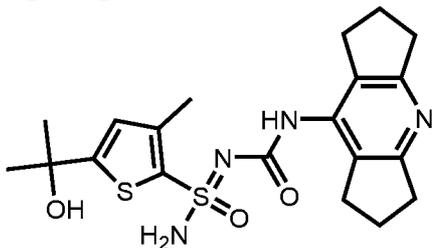
Стадия 3. Хиральное разделение

Соединение из **примера 233** (200 мг) выделяли с помощью препаративной хиральной HPLC при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK AS, 2×25 см (5 мкм); подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: EtOH (2 mM $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$); расход: 40 мл/мин.; градиент: 20% В; 220 нм; RT_1 : 4,54; RT_2 : 6,29; вводимый объем: 2,5 мл; число прогонов: 10. В результате этого получали 81 мг соединения из **примера 234** с последующим получением 75 мг соединения из **примера 235**, обоих в виде белых твердых веществ.

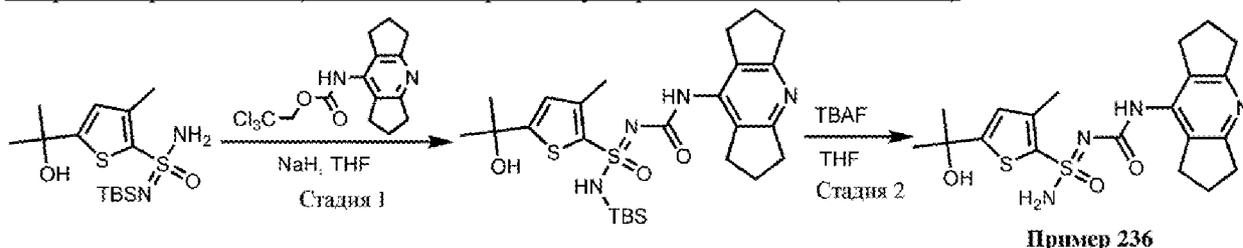
Пример 234: MS-ESI: 447 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 6,70 (s, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,95 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,84-2,73 (m, 4H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,96 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,52 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,51 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,27 (s, 6H).

Пример 235: MS-ESI: 447 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 6,70 (s, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,95 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,86-2,75 (m, 4H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,96 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,52 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,51 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,27 (s, 6H).

Пример 236 (соединение 695)



N' -((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид (схема II)



Стадия 1. N -(трет-Бутилдиметилсилил)- N' -((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор N -(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид (150 мг, 0,43 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли NaH (60 вес. %, дисперсия в минеральном масле, 34,4 мг, 0,86 ммоль) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем в смесь добавляли по каплям 2,2,2-трихлорэтил-(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамат (150 мг, 0,43 ммоль) в THF (5 мл) при

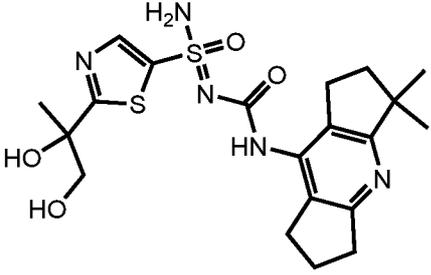
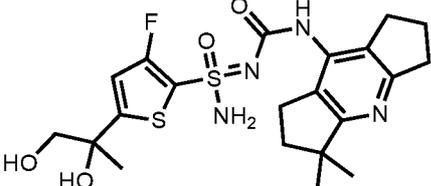
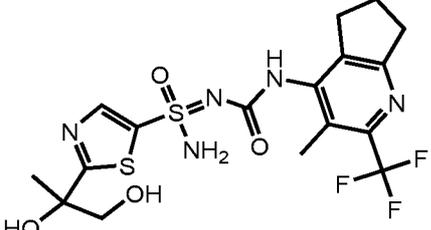
0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 1,0 мл воды. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 230 мг (97,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 549 (M+1).

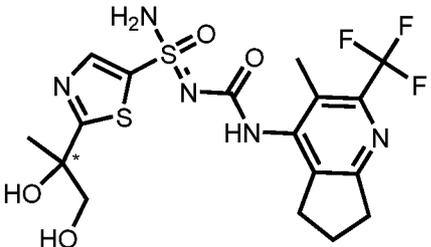
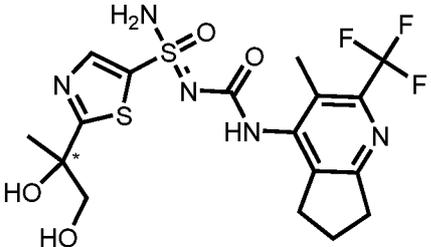
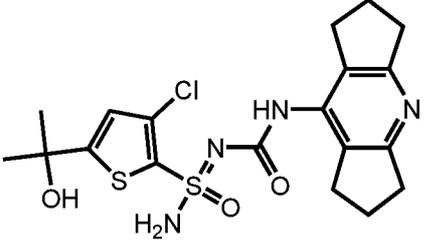
Стадия 2. N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамид

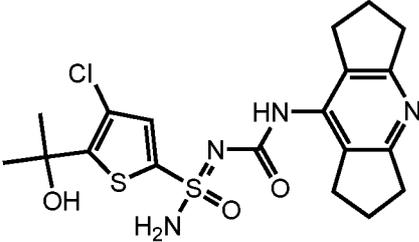
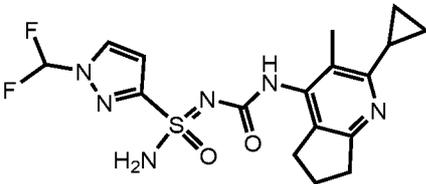
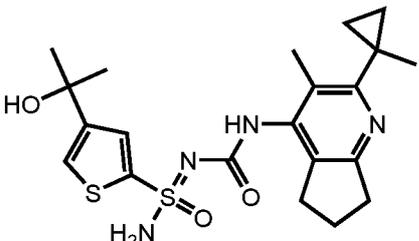
В перемешиваемый раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимидамида (230 мг, 0,42 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли порциями TBAF (110 мг, 0,42 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (от 20% до 60% за 7 мин.); 254/210 нм; RT: 6,13 мин. В результате этого получали 100 мг (55%) соединения из **примера 236** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 435 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 7,56 (br, s, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 2,82-2,68 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H)

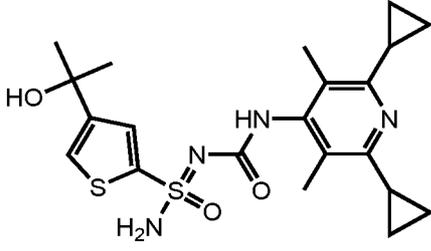
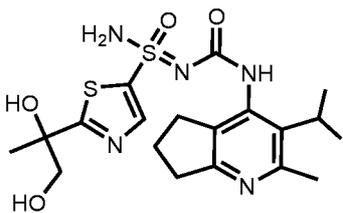
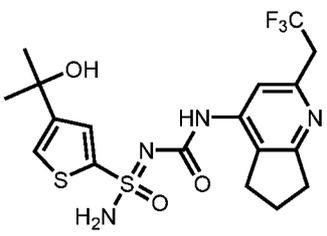
Таблица 33. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **236** и на схеме **II**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
237	643		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(1-гидроксиэтил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	466

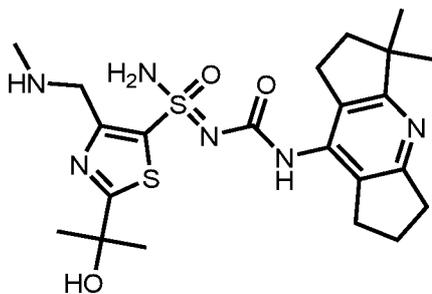
238	201		<p>2-(1,2- Дигидроксипропан -2-ил)-N'-((3,3- диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродицикло пента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)тиаз ол-5- сульфонимидамид</p>	466
239	640		<p>5-(1,2- Дигидроксипропан -2-ил)-N'-((3,3- диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродицикло пента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-3- фтортиофен-2- сульфонимидамид</p>	483
240	605		<p>2-(1,2- Дигидроксипропан -2-ил)-N'-((3- метил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5Н- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)тиаз ол-5- сульфонимидамид</p>	480

241	605f		(R, RS)- или (S, RS)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из промежуточного соединения 117A)	480
242	605a		(S, RS)- или (R, RS)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из промежуточного соединения 117B)	480
243	691		3-Хлор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-	455

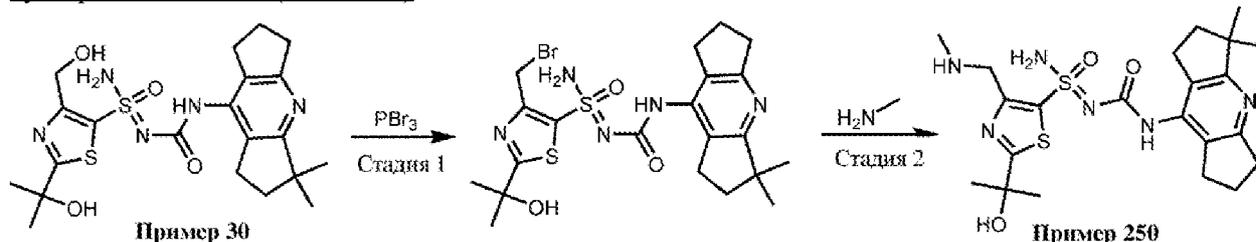
			ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	
244	688		4-Хлор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	455
245	676		N'-((2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	411
246	669		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(1-метилциклопропил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-	449

			сульфонимидаид	
247	612		N'-((2,6- Дициклопропил- 3,5- диметилпиридин- 4-ил)карбамоил)-4- (2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидаид	449
248	627		2-(1,2- дигидроксипропан -2-ил)-N'-((3- изопропил-2- метил-6,7-дигидро- 5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)тиаз ол-5- сульфонимидаид	454
249	607		4-(2- Гидроксипропан-2- ил)-N'-((2-(2,2,2- трифторэтил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)тио фен-2- сульфонимидаид	463

Пример 250 (соединение 665)



N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-((метиламино)метил)тиазол-5-сульфонимид (схема III)



Стадия 1. 4-(Бромметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид

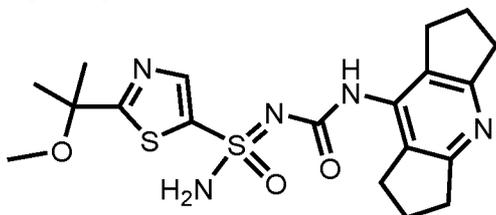
В перемешиваемый раствор N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид (800 мг, 1,68 ммоль) в THF (20 мл) в 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли по каплям трибромид фосфора (676 мг, 2,52 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Раствор медленно выливали в воду/лед (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 100 мл этилацетата. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 540 мг (60%) неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 542/544 (M+1).

Стадия 2. N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-((метиламино)метил)тиазол-5-сульфонимид

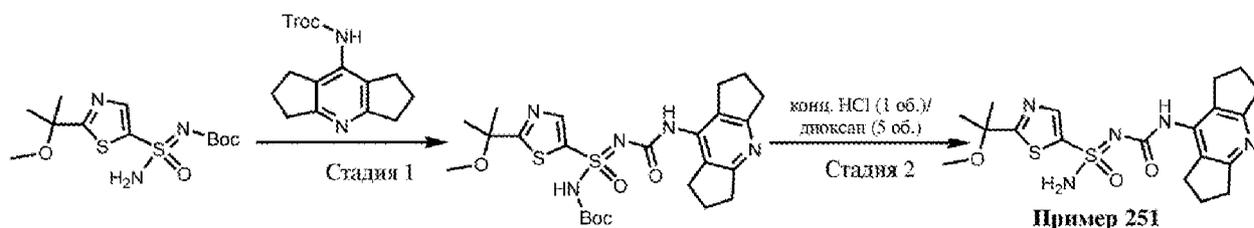
В перемешиваемый раствор 4-(бромметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид (500 мг, 0,92 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли по каплям метанамин в THF (2 М, 2,31 мл, 4,62 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 50°C. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 50 мл этилацетата и органические слои объединяли и высушивали с помощью безводного Na₂SO₄. Затем органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью EtOAc/PE (1:1).

Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: АСN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 10% В до 24% В за 7 мин.; 254/210 нм; Rt: 6,52 мин. В результате этого получали 200 мг (44%) соединения из **примера 250** в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 493 (M+1).

Пример 251 (соединение 693)



N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид (схема IV)



Стадия 1. трет-Бутил-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид)карбамат

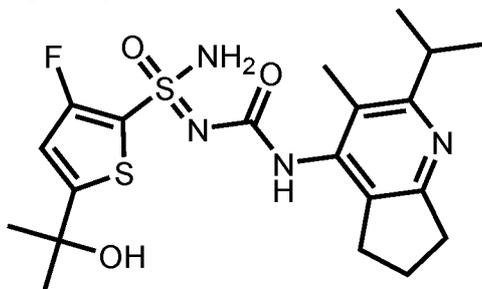
В перемешиваемый раствор трет-бутил(амино-(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (500 мг, 1,49 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл в атмосфере азота добавляли NaN (60 вес. %, дисперсия в минеральном масле, 71,5 мг, 1,79 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем в раствор добавляли по каплям 2,2,2-трихлорэтил-(1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамат (521 мг, 1,49 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем реакцию гасили путем добавления 5 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 50 мл этилацетата. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате этого получали 400 мг (50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 536 (M+1).

Стадия 2. N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид

Перемешивали перемешиваемый раствор трет-бутил-(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидаид)карбамата (300 мг, 0,56 ммоль) в HCl/диоксане (4 M, 20 мл) в течение 15 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт

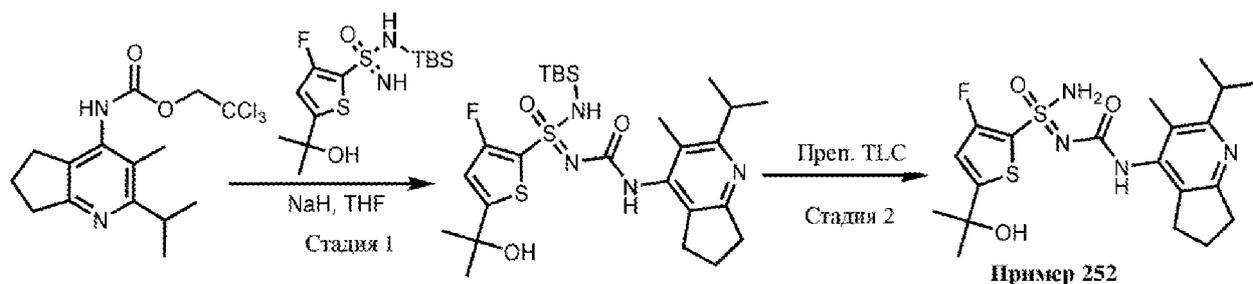
очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep OBD C18 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10% В до 20% В за 9,5 мин.; 254/210 нм; Rt: 7,32. В результате этого получали 130 мг (54%) соединения из **примера 251** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 436 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (br s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,87-2,78 (m, 4H), 2,73-2,68 (m, 4H), 1,98-1,93 (m, 4H), 1,56 (s, 6H).

Пример 252 (соединение 645)



3-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-

изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-
сульфонимидамид (схема V)



Стадия 1. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамаида (300 мг, 0,85 ммоль) в THF (20 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли NaH (60 вес. %, дисперсия в минеральном масле, 102 мг, 2,56 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при к. т. В раствор добавляли по каплям 2,2,2-трихлорэтил-(2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-пиридин-4-ил)карбамат (310 мг, 0,85 ммоль) в THF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и гасили водой (2,0 мл). Полученный раствор концентрировали в вакууме с получением 580 мг указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого неочищенного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS-ESI: 569 (M+1).

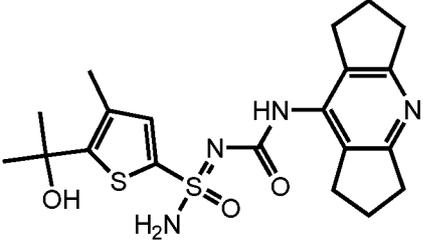
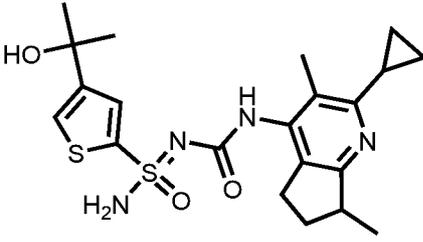
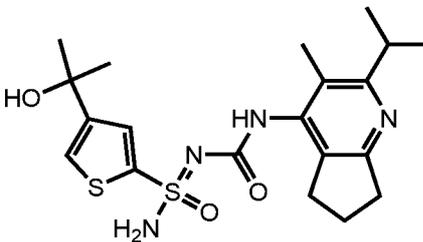
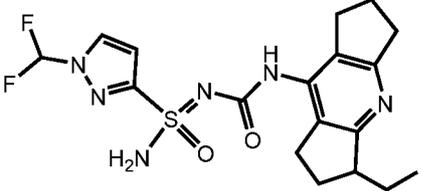
Стадия 2. 3-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид

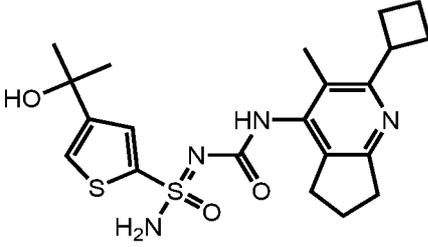
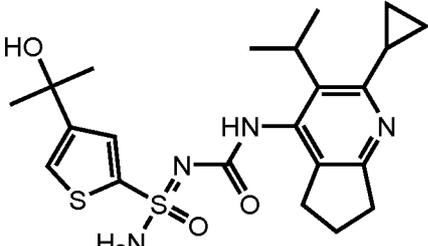
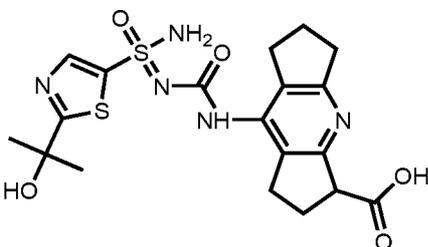
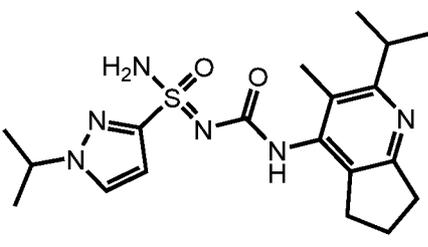
Неочищенный продукт (580 мг), представляющий собой N-(трет-бутилдиметилсилил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-

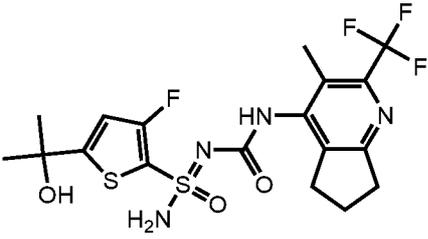
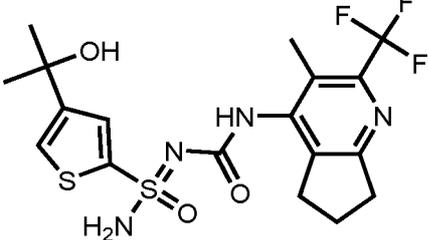
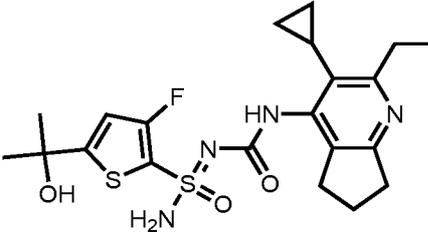
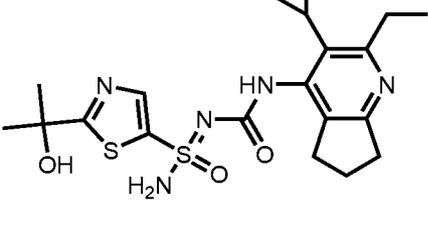
дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимид, вносили на TLC и затем с применением смеси DCM/MeOH=10:1 при поддержании Rf=0,3-0,6 получали продукт на TLC в течение ночи при к. т. Удаляли группу TBS с помощью TLC с получением конечного продукта, который затем элюировали из TLC смесью DCM/MeOH=10:1. Конечный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 22% В до 23% В за 15 мин.; УФ 210/254 нм; Rt: 16,03 мин. В результате этого получали 130 мг (34%) соединения из **примера 252** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 455 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,80 (br, s, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,7 Гц, 6H).

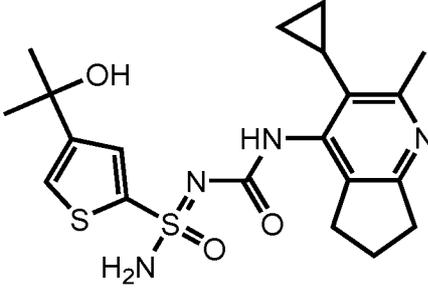
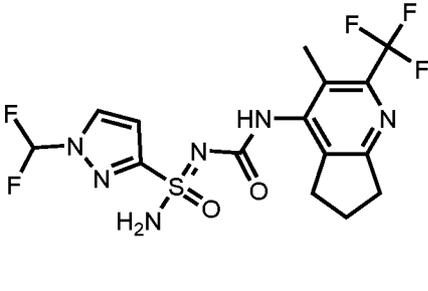
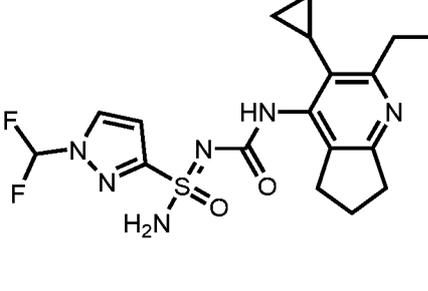
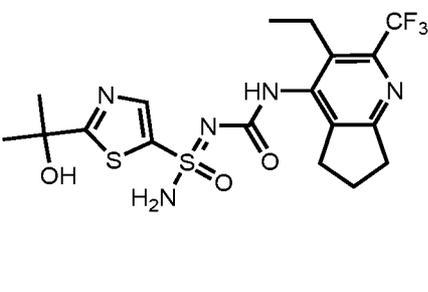
Таблица 34. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **252** и на схеме **V**, из подходящих исходных материалов.

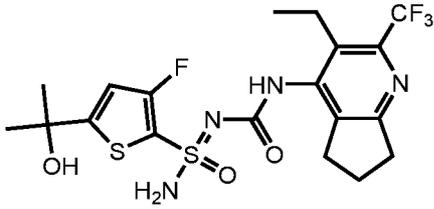
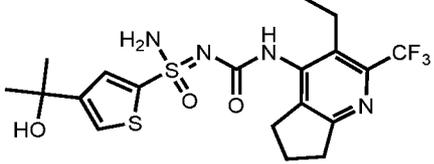
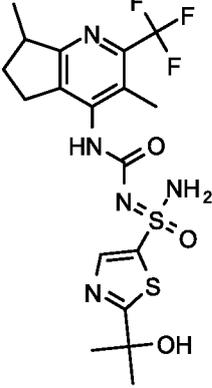
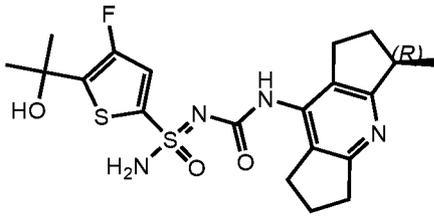
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
253	672		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[b]циклопента[e]пиридин-7-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид	408
254	702		N'-((3-(Фторметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	454

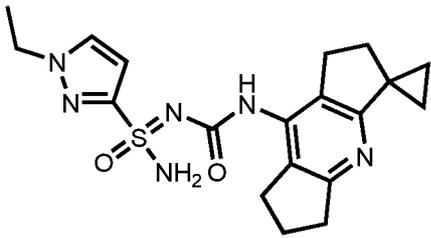
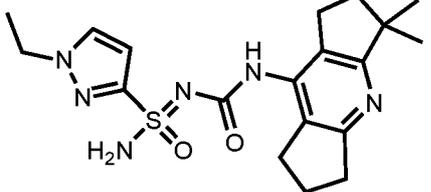
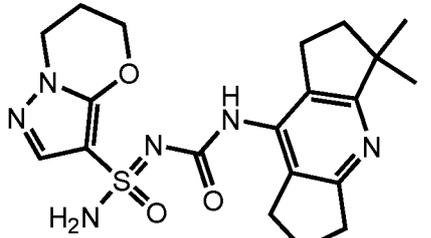
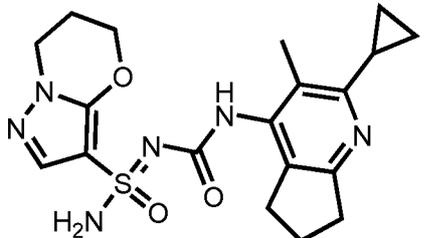
255	692		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиофен-2-сульфонимидамид	435
256	656		N'-((2-Циклопропил-3,7-диметил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	449
257	681		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	437
258	668		1-(Дифторметил)-N'-((3-этил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	425

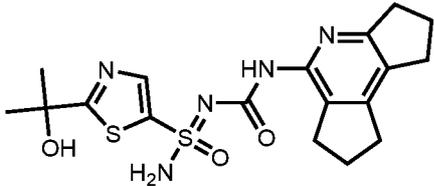
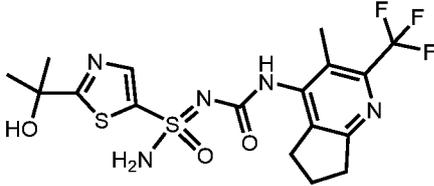
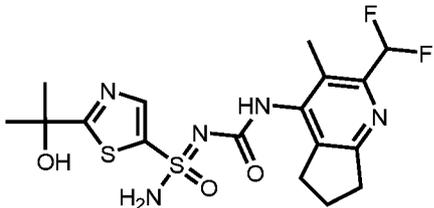
259	658		<p>N'-((2-Циклобутил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	449
260	667		<p>N'-((2-Циклопропил-3-изопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	463
261	703		<p>8-(3-(Амино(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)уреидо)-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-3-карбоновая кислота</p>	466
262	664		<p>1-Изопропил-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид</p>	405

263	632		3-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	481
264	624		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	463
265	631		N'-((3-Циклопропил-2-этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	467
266	630		N'-((3-Циклопропил-2-этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	450

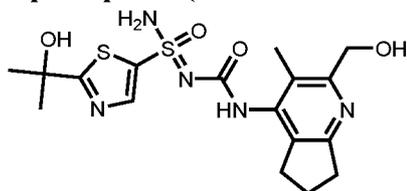
267	623		N'-((3-Циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	435
268	621		1-(Дифторметил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	439
269	629		N'-((3-Циклопропил-2-этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	425
270	610		N'-((3-Этил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	478

271	611		<p>N'-((3-Этил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	495
272	609		<p>N'-((3-Этил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	477
273	608		<p>N'-((3,7-Диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид</p>	478
274	616		<p>4-Фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолпента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	453

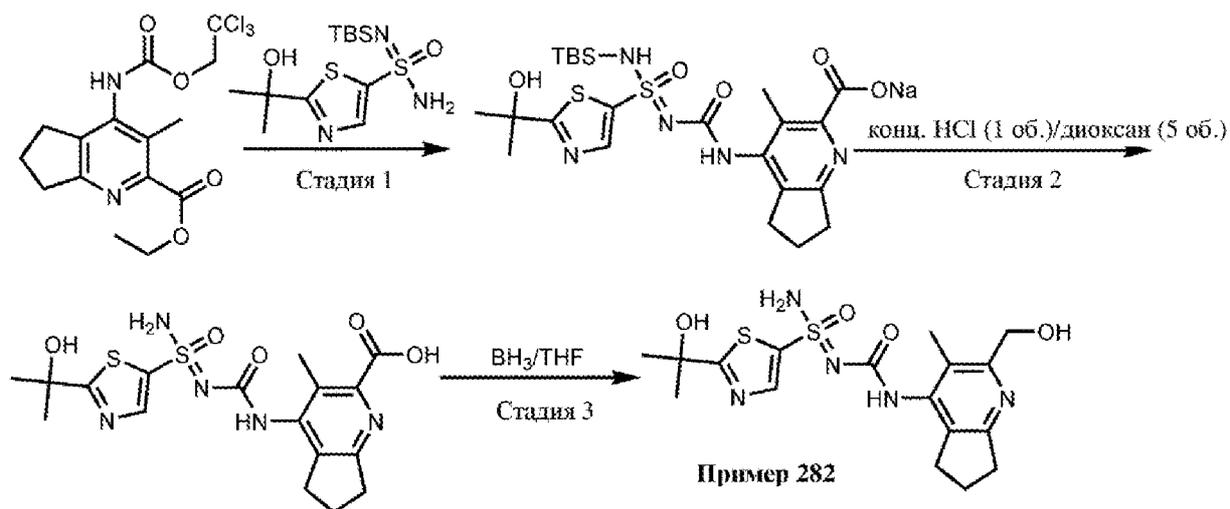
275	604		1-Этил-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	401
276	603		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-этил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	403
277	304		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфонимидамид	431
278	306		N'-((2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфонимидамид	417

279	677		N'-((1,2,3,6,7,8-Гексагидроиндолизино[5,1-б]пиридин-5-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	422
280	661		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	464
281	647		N'-((2-(Дифторметил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	446

Пример 282 (соединение 619)



N'-((2-(Гидроксиметил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема VI)



Стадия 1. 4-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)амино)-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфаниден)уреидо)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-карбоксилат натрия

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (270 мг, 0,76 ммоль) в THF (20 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли NaH (60 вес. %, дисперсия в минеральном масле, 91,2 мг, 2,28 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. при к. т. В вышеуказанный раствор добавляли по каплям этил-3-метил-4-(((2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-карбоксилат (300 мг, 0,76 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем полученный раствор гасили путем добавления 2 мл воды. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Полученный раствор концентрировали в вакууме. В результате этого получали 440 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS-ESI: 576 (M+1).

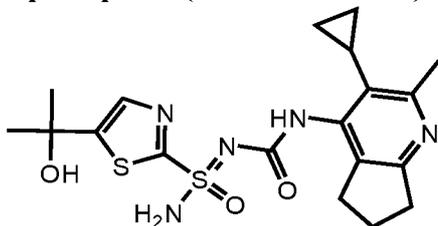
Стадия 2. 4-(3-(Амино-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфаниден)уреидо)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-карбоновая кислота

В перемешиваемый раствор 4-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)амино)-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфаниден)уреидо)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-карбоксилата натрия (440 мг, неочищенный) в диоксане (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли по каплям конц. HCl (2 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 174 мг (52%, за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 440 (M+1).

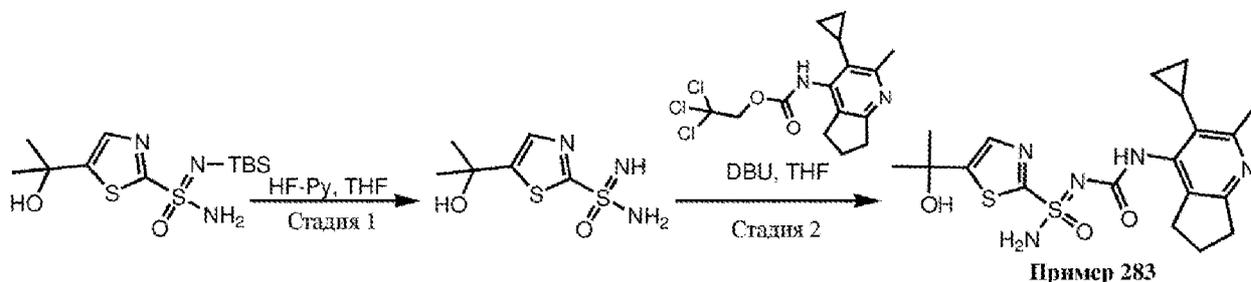
Стадия 3. N'-((2-(Гидроксиметил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор 4-(3-(амино-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)уреидо)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,34 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли по каплям NH_3/THF (1 М, 1,0 мл, 1,0 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Раствор гасили с помощью MeOH (5 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), подвижная фаза В: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 17% В за 7 мин.; УФ 254/210 нм; Rt: 6,63. В результате этого получали 100 мг (71%) соединения из **примера 282** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 426 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 7,82 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,71-2,69 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

Пример 283 (соединение 618)



N' -((3-Циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимид (схема VII)



Стадия 1. 5-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимид

В перемешиваемый раствор N' -(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимид (1,0 г, 2,98 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли по каплям HF/пиридин (70 вес. %, 255 мг, 8,94 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (20:1). В результате этого получали 630 мг (95,5%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 222(M+1).

Стадия 2. N' -((3-Циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимид

В перемешиваемый раствор 5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимид (500 мг, 2,26 ммоль) в THF (20 мл) в круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли DBU (687 мг, 4,52 ммоль) при к. т. Затем в перемешиваемый раствор добавляли 2,2,2-

трихлорэтил-(3-циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат (818 мг, 2,26 ммоль) в THF (5 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т., гасили путем добавления воды (2,0 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 10% до 22% за 7 мин.); 254/210 нм; Rt: 5,88 мин. В результате этого получали 310 мг (32%) соединения из **примера 283** в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 436(M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,68 (s, 1H), 2,89-2,86 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,62-1,50 (m, 1H) 1,02-1,00 (m, 2H), 0,42-0,40 (m, 2H).

Таблица 35. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **283** и на схеме **VII**, из подходящих исходных материалов.

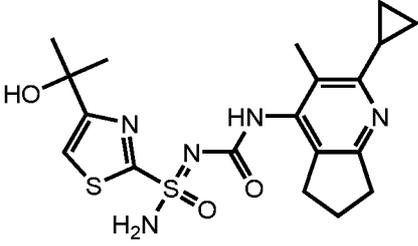
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
284	626		N'-((2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	436

Таблица 36. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **28** и на схеме **2A**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺

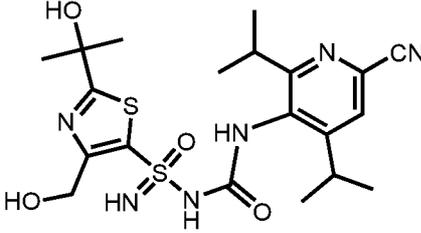
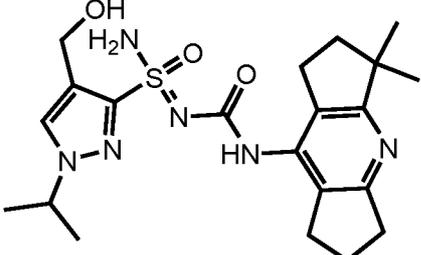
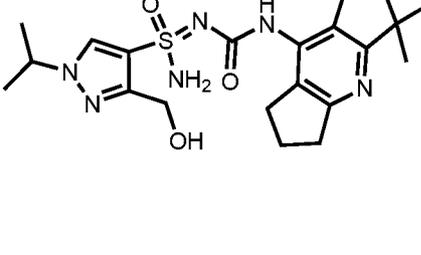
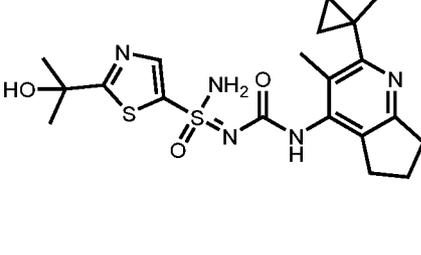
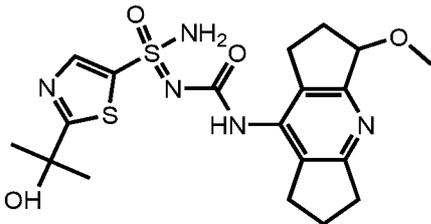
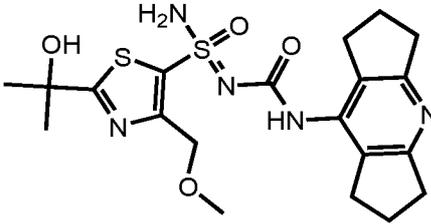
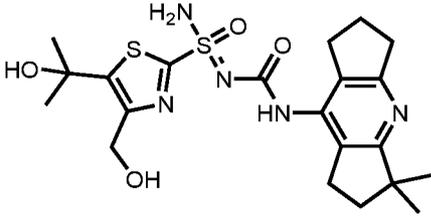
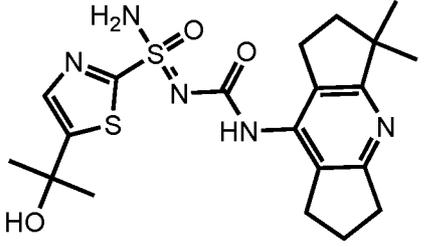
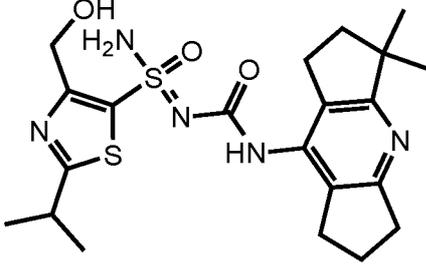
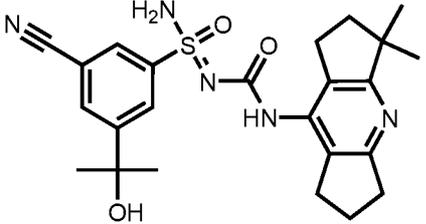
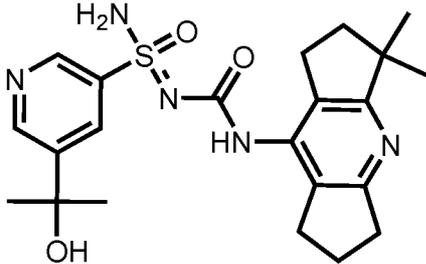
285	696		<p>N-((6-Циано-2,4-диизопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид</p>	481
286	682		<p>N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизинта[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид</p>	447
287	653		<p>N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизинта[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-сульфонимидамид</p>	447
288	641		<p>2-(2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-ил)-N'-((3-метил-2-(1-метилциклопропил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид</p>	450

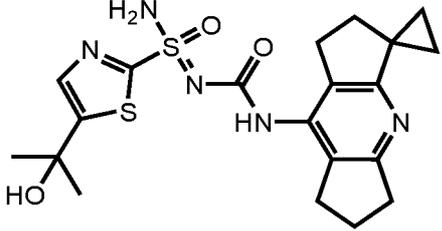
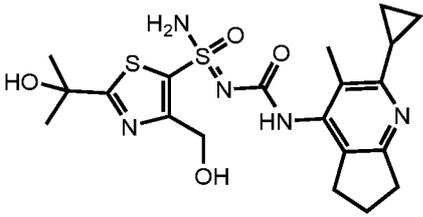
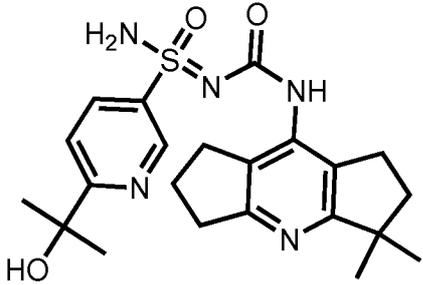
Таблица 37. Соединения из примеров в следующей таблице получали с

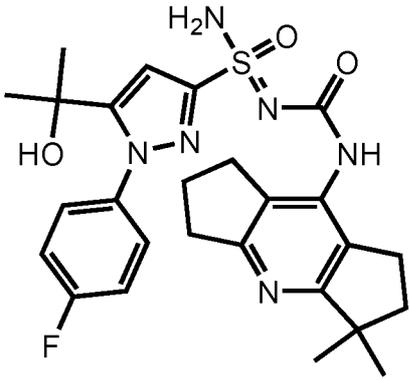
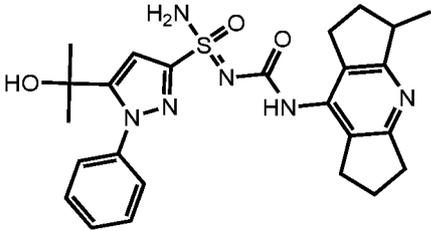
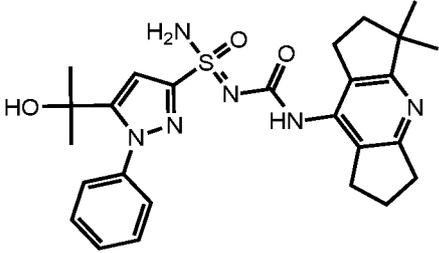
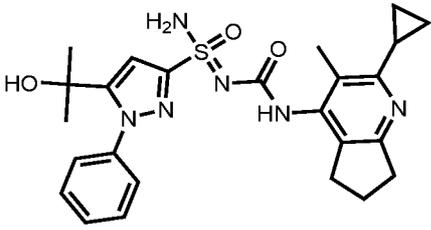
применением условий, подобных описанным в примере 9 и на схеме 2, из подходящих исходных материалов.

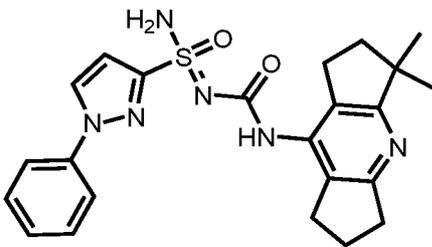
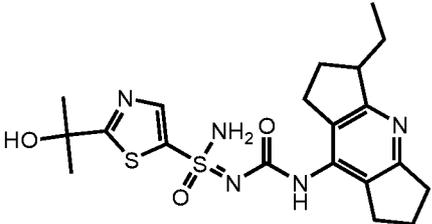
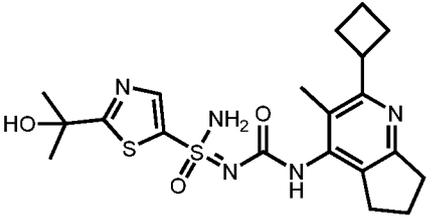
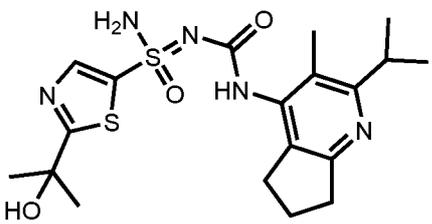
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
289	694		4-Хлор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидроцикло пента[b, е]пиридин- 8-ил)карбамоил)-1- изопропил-1Н- пиразол-3- сульфонимидамид	423/425
290	687		N'-((1,2,3,5,6,7- Гексагидроцикло пента[b, е]пиридин- 8-ил)карбамоил)-1- изопропил-4- метил-1Н-пиразол- 3- сульфонимидамид	403
291	660		1-Изопропил-N'- ((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроцикло пента[b, е]пиридин- 8-ил)карбамоил)- 1Н-имидазол-4- сульфонимидамид	403
292	140с		5-(2- Гидроксипропан-2- ил)-N'-(((R)-3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидроцикло	436

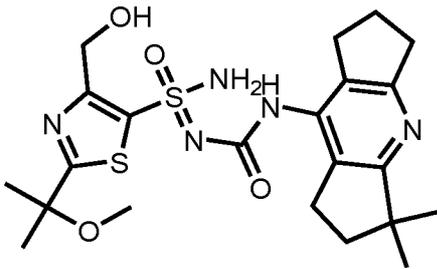
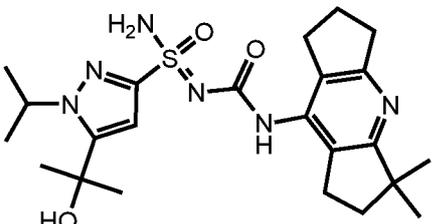
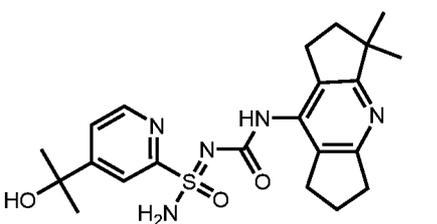
			пента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	
293	635		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	452
294	689		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-(метоксиметил)тиазол-5-сульфонимидамид	466
295	642		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	480

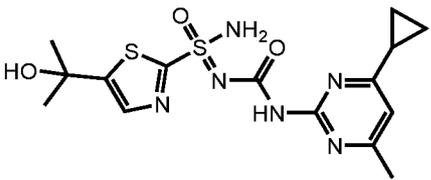
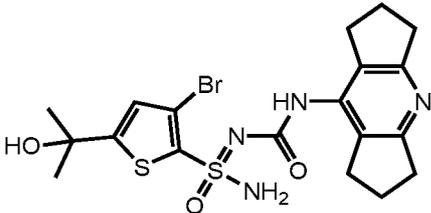
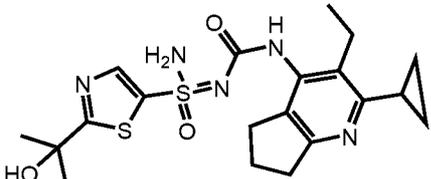
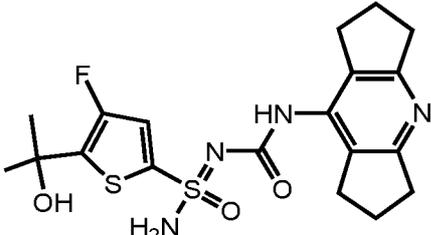
296	686		<p>N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид</p>	450
297	680		<p>N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-изопропилтиазол-5-сульфонимидамид</p>	464
298	674		<p>3-Циано-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид</p>	468
299	684		<p>N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид</p>	444

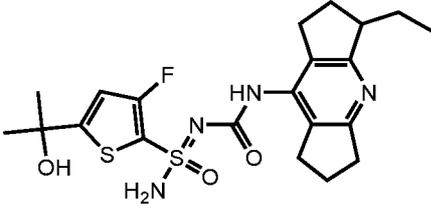
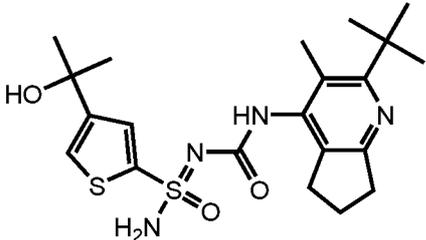
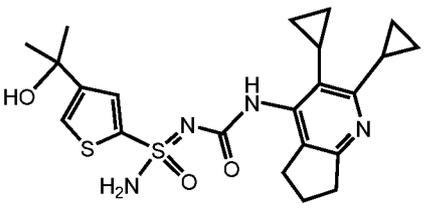
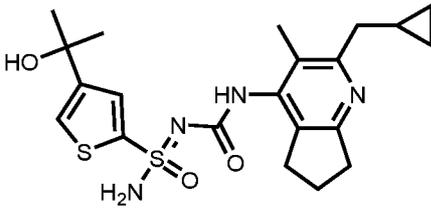
300	683		5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b, е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	448
301	679		N'-((2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	466
302	673		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	444

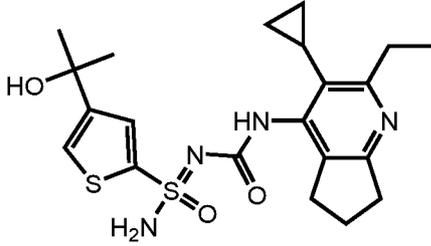
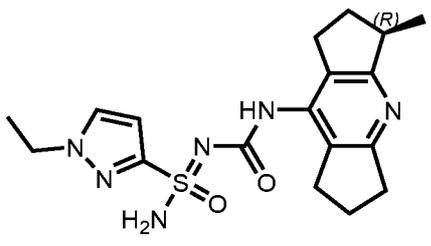
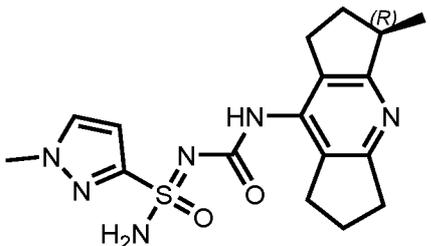
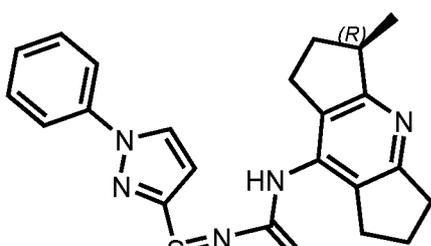
303	704		<p>N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-(4-фторфенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-сульфонимид</p>	527
304	664		<p>5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонимид</p>	495
305	663		<p>N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонимид</p>	509
306	651		<p>N'-((2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонимид</p>	495

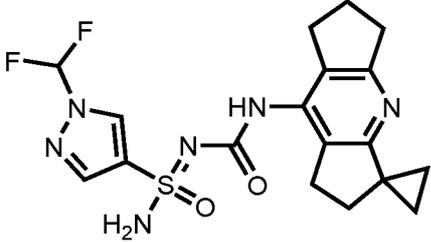
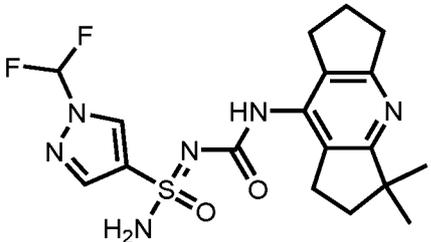
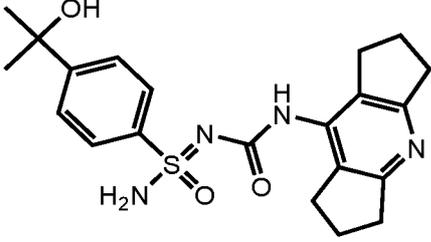
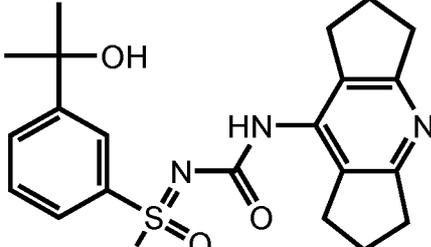
			ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонимид	
307	659		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонимид	451
308	662		N'-((3-этил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	450
309	649		N'-((2-Циклобутил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	450
310	650		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-	438

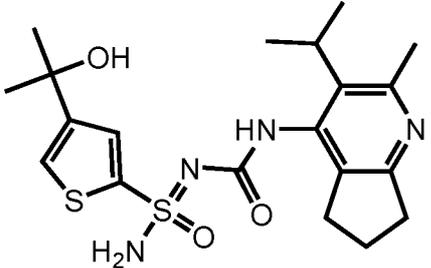
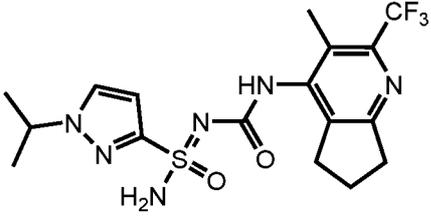
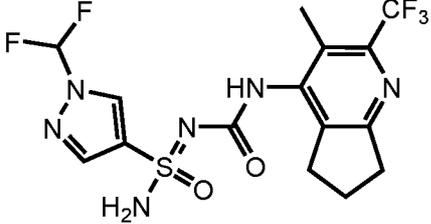
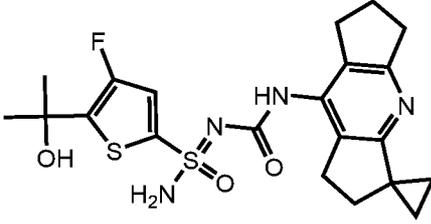
			5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	
311	648		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	494
312	615		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-изопропил-1Н-пирозол-3-сульфонимидамид	475
313	620		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-сульфонимидамид	444

314	185		N'-((4- Циклопропил-6- метилпиримидин- 2-ил)карбамоил)-5- (2-гидроксипропан- 2-ил)тиазол-2- сульфонимидамид	397
315	690		3-Бром-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродицикло пента[b, е]пиримидин- 8-ил)карбамоил)-5- (2-гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	499
316	675		N'-((2- Циклопропил-3- этил-6,7-дигидро- 5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)-2- (2-гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	450
317	678		4-Фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродицикло пента[b, е]пиримидин- 8-ил)карбамоил)-5- (2-гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	439

318	671		N'-((3-Этил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	467
319	657		N'-((2-(трет-Бутил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	451
320	670		N'-((2,3-Дициклопропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	461
321	655		N'-((2-(Циклопропилметил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-	449

			2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	
322	654		N'-((3- Циклопропил-2- этил-6,7-дигидро- 5Н- циклопента[b]пири- дин-4- ил)карбамоил)-4- (2-гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	449
323	634		1-Этил-N'-(((R)-3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродицикло пента[b, е]пиридин- 8-ил)карбамоил)- 1Н-пиразол-3- сульфонимидамид	389
324	639		1-Метил-N'-(((R)-3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродицикло пента[b, е]пиридин- 8-ил)карбамоил)- 1Н-пиразол-3- сульфонимидамид	375
325	646a		N'-(((R)-3-Метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродицикло пента[b, е]пиридин- 8-ил)карбамоил)-1- фенил-1Н-пиразол- 3- сульфонимидамид	437

326	638		1-(Дифторметил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-4-сульфонимидамид	423
327	637		1-(Дифторметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-4-сульфонимидамид	425
328	633		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	415
329	625		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	415

330	622		4-(2- Гидроксипропан-2- ил)-N'-((3- изопропил-2- метил-6,7-дигидро- 5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)тиоф ен-2- сульфонимидамид	437
331	628		1-Изопропил-N'- ((3-метил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)-1H- пиразол-3- сульфонимидамид	431
332	617		1-(Дифторметил)- N'-((3-метил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)-1H- пиразол-4- сульфонимидамид	439
333	614		4-Фтор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-N'-((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопропан -1,3'-	465

			дициклопента[b, e]пиридин]-8'- ил)карбамоил)тиоф ен-2- сульфонимидамид	
334	613		N'-((3,3-Диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродицикло пента[b, e]пиридин- 8-ил)карбамоил)-4- фтор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	467
335	602		3-Фтор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-N'-((2-(2,2,2- трифторэтил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)тиоф ен-2- сульфонимидамид	481
336	636с		5- ((Диметиламино)ме тил)-3-фтор-N'- (((R)-3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродицикло пента[b, e]пиридин- 8- ил)карбамоил)тиоф ен-2- сульфонимидамид	452

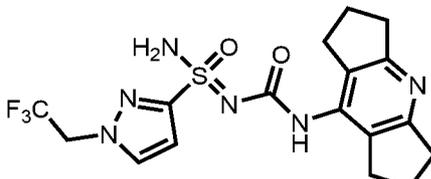
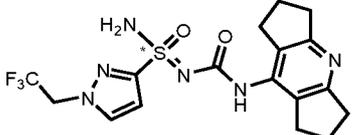
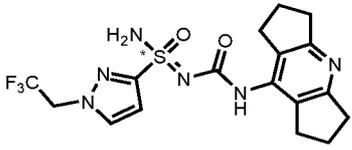
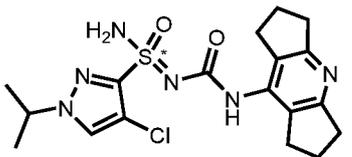
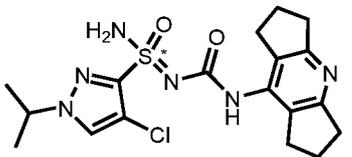
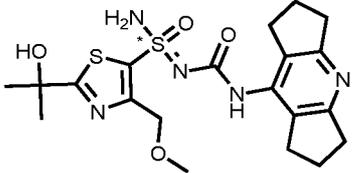
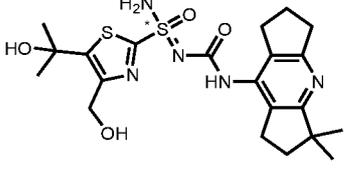
337	601		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид	424
338	685		N'-((1,2,3,5,6,7-Гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	429

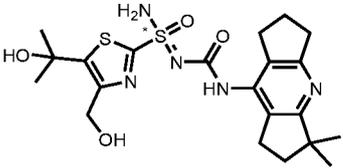
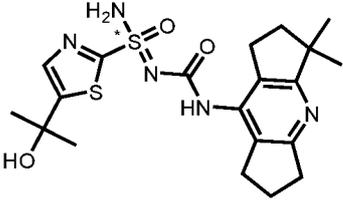
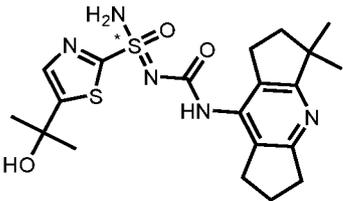
Таблица 38. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических и смесей диастереомерных примеров, описанных выше, с помощью хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * при хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия по данному центру не была определена. Присвоенная стереохимия в названиях соединений является предварительной.

№ пр.	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H] ⁺
339	685b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	20% EtOH в MTBE (10 mM)	429

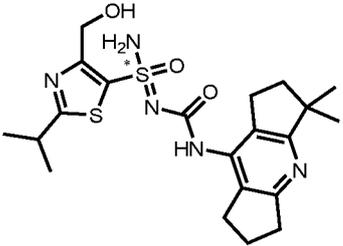
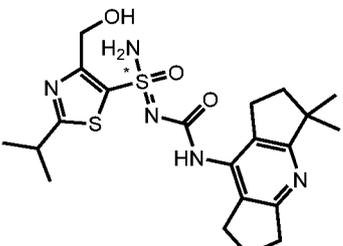
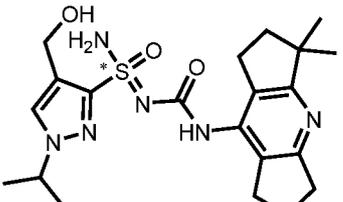
			е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид		NH ₃ -MeOH)	
340	685a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндола[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	20% EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ -MeOH)	429
341	694b		(R)- или (S)-4-Хлор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндола[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH)	423/425
342	694a		(S)- или (R)-4-Хлор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндола[b, е]пиридин-8-	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH)	423/425

			ил)карбамоил)- 1-изопропил- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид			
343	687b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-изопропил-4- метил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	403
344	687a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-изопропил-4- метил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	403
345	689b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	466

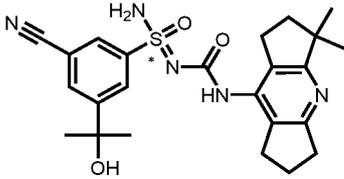
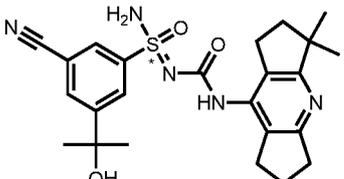
			-2-ил)-4- (метоксиметил) тиазол-5- сульфонимидам ид			
346	689a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)-4- (метоксиметил) тиазол-5- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ :MeO H)	466
347	642b		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- (гидроксиметил) -5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% FA)	480

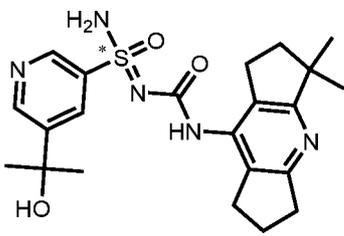
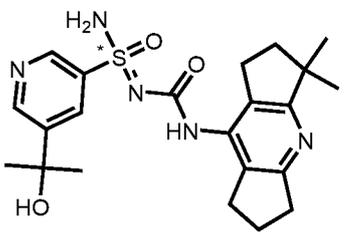
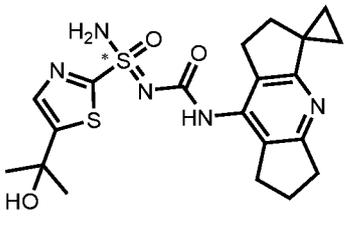
348	642a		<p>(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- (гидроксиметил)-5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-2- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% IPA в Hex (0,1% FA)</p>	480
349	686b		<p>(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-2- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ПАК ID, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% MeOH:A CN=4:1 в CO₂</p>	450
350	686a		<p>(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан</p>	<p>CHIRAL ПАК ID, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% MeOH:A CN=4:1 в CO₂</p>	450

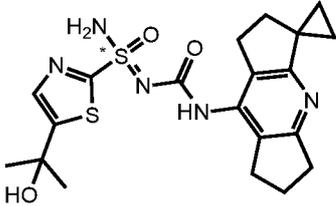
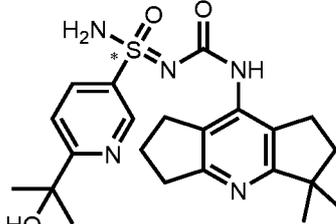
			-2-ил)тиазол-2-сульфонимидам ид			
351	170b		(S)- или (R)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-(метоксиметил)тиазол-5-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 5 мкм, 250 × 20 мм	30% EtOH в 8 мМ NH ₃ ·MeO Н)	494
352	170a		(R)- или (S)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-(метоксиметил)тиазол-5-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 5 мкм, 250 × 20 мм	30% EtOH в 8 мМ NH ₃ ·MeO Н)	494

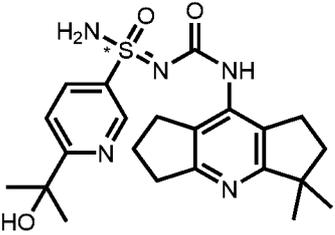
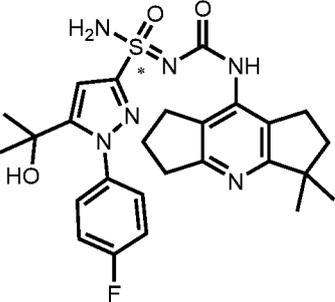
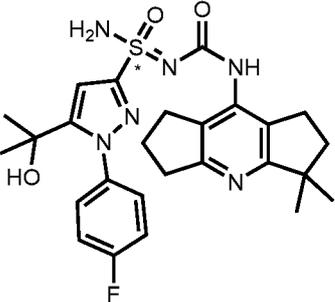
353	680b		<p>(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- (гидроксиметил)-2- изопропилтиазо л-5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>50% EtOH (0,1% NH₃·H₂O) в Hex</p>	464
354	680a		<p>(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- (гидроксиметил)-2- изопропилтиазо л-5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>50% EtOH (0,1% NH₃·H₂O) в Hex</p>	464
355	682b		<p>(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-</p>	<p>Chiralpak AD, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>40% IPA (2 мм NH₃) в CO₂</p>	447

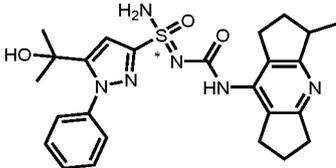
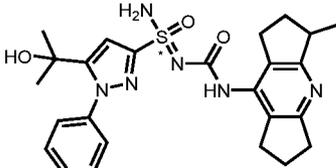
			4- (гидроксиметил))-1-изопропил- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид			
356	682a		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4- (гидроксиметил)-1-изопропил- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид	Chiralpak AD, 2 × 25 см, 5 мкм	40% IPA (2 мм NH ₃) в CO ₂	447
357	653b		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)- 3- (гидроксиметил)-1-изопропил- 1H-пиразол-4- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK AD, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH (2 мм NH ₃ - MeOH) в CO ₂	447
358	653a		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)- 3- (гидроксиметил)-1-изопропил- 1H-пиразол-4- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK AD, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH (2 мм NH ₃ - MeOH) в CO ₂	447

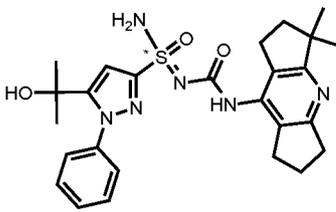
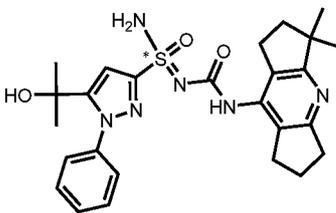
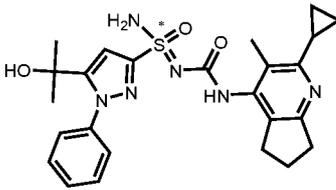
			гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-сульфонимидид	5 мкм	MeOH) в CO ₂	
359	674b		(R)- или (S)-3-циано-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	35% MeOH (2 mM NH ₃ -MeOH) в CO ₂	468
360	674a		(S)- или (R)-3-Циано-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульф	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	35% MeOH (2 mM NH ₃ -MeOH) в CO ₂	468

			онимидамид			
361	684b		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)пиридин- 3- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	25% EtOH Hex	в 444
362	684a		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)пиридин- 3- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	25% EtOH Hex	в 444
363	683b		(S)- или (R)-5- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'- ((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопро пан-1,3'-	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	40% IPA в EtOH (0,1% DEA)	448

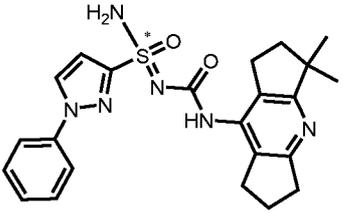
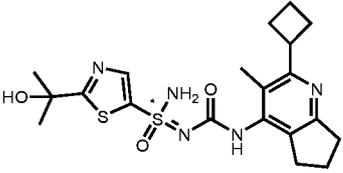
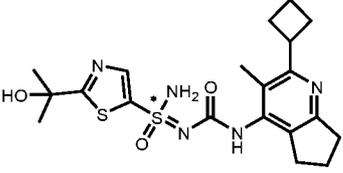
			дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)т иазол-2- сульфонимидам ид			
364	683a		(R)- или (S)-5- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'- ((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопро пан-1,3'- дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)т иазол-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	40% IPA в EtOH (0,1% DEA)	448
365	673b		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 6-(2- гидроксипропан -2-ил)пиридин- 3- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	444

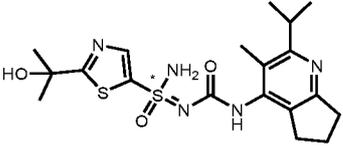
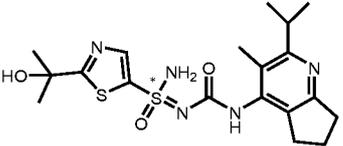
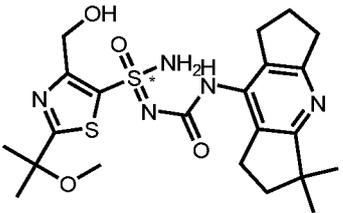
366	673a		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 6-(2- гидроксипропан -2-ил)пиридин- 3- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex	в 444
367	705b		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-(4- фторфенил)-5- (2- гидроксипропан -2-ил)-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	Lux 5 мкм Cellulose- 4, AXIA packed, 2,12 × 25 см	50% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	527
368	705a		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-	Lux 5 мкм Cellulose- 4, AXIA packed, 2,12 × 25 см	50% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	527

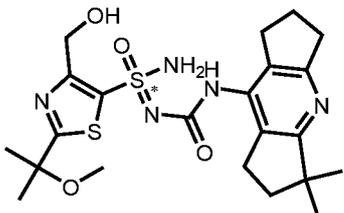
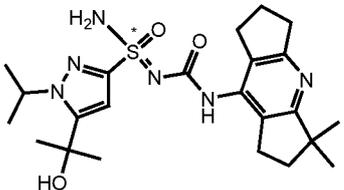
			1-(4-фторфенил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид			
369	664b		(R)- или (S)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 495
370	664a		(S)- или (R)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 495

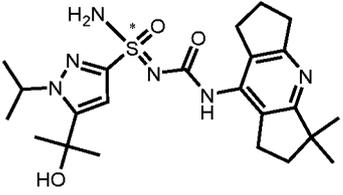
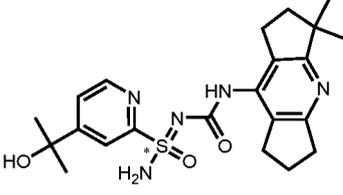
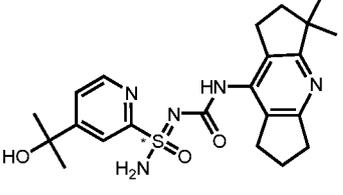
371	663b		<p>(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)-1-фенил- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>В 509</p>
372	663a		<p>(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)-1-фенил- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>В 509</p>
373	651b		<p>(R)- или (S)-N'- ((2- циклопропил-3- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)-</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>В 495</p>

			5-(2- гидроксипропан -2-ил)-1-фенил- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид			
374	651a		(S)- или (R)-N'- ((2- циклопропил-3- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)-1-фенил- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 495
375	659b		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроинди клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-фенил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 5 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 451

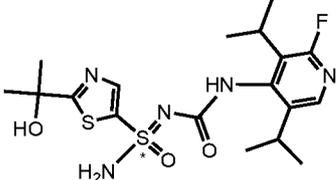
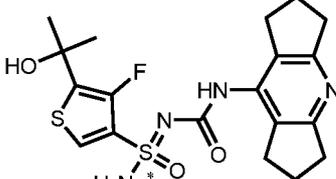
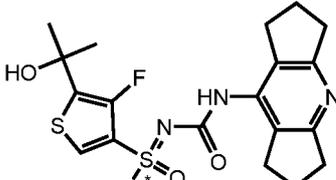
376	659a		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроинди клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-фенил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 5 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 451
377	649b		(S)- или (R)-N'- ((2-циклобутил- 3-метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 450
378	649a		(R)- или (S)-N'- ((2-циклобутил- 3-метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 450

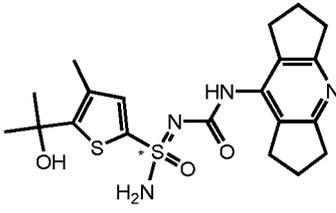
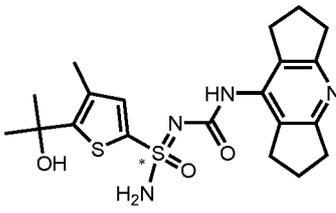
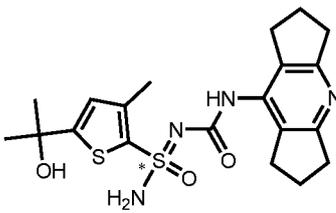
379	650b		<p>(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>в 438</p>
380	650a		<p>(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>в 438</p>
381	648b		<p>(S)- или (R)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоле[1,2-b]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>20% EtOH Hex мМ NH₃MeOH</p>	<p>в (8) 494</p>

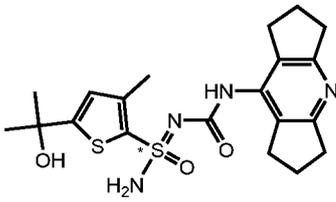
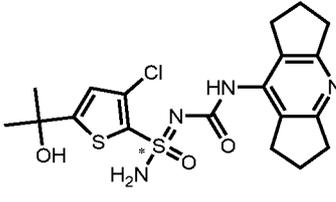
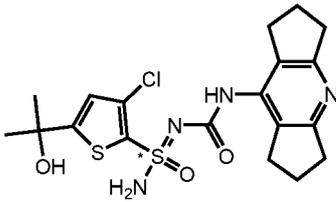
)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидам ид			
382	648a		(R)- или (S)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH)	494
383	615b		(R)- или (S)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	40% IPA в Hex (0,1% FA)	475

384	615a		<p>(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)-1- изопропил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>40% IPA в Hex (0,1% FA)</p>	475
385	620b		<p>(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)пиридин- 2- сульфонимидам ид</p>	<p>Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	444
386	620a		<p>(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)пиридин- 2- сульфонимидам ид</p>	<p>Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	444

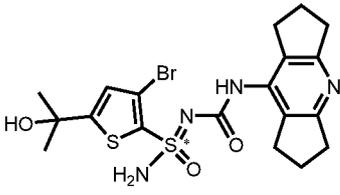
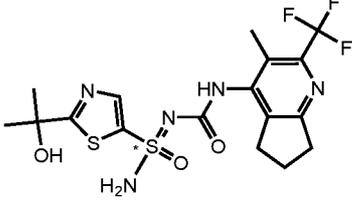
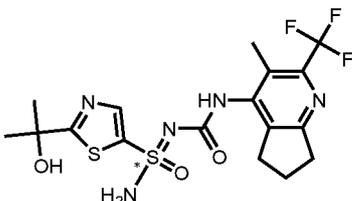
			гидроксипропан -2-ил)пиридин- 2- сульфонимидам ид			
387	185a		(R)- или (S)-N'- ((4- циклопропил-6- метилпиримиди н-2- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-2- сульфонимидам ид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 397
388	185b		(S)- или (R)-N'- ((4- циклопропил-6- метилпиримиди н-2- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-2- сульфонимидам ид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 397
389	115b		(R)- или (S)-N'- ((2-фтор-3,5- диизопропилпи ридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5-	Chiralpak IA, 2 × 25 см, 5 мкм	20% IPA Hex (0,1% FA)	В 444

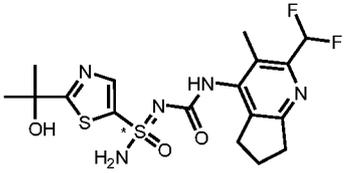
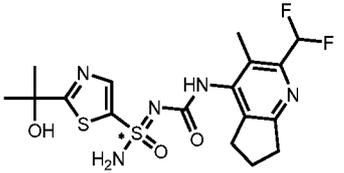
			сульфонимидам ид			
390	115a		(S)- или (R)-N'- ((2-фтор-3,5- диизопропилпи ридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид	Chiralpak IA, 2 × 25 см, 5 мкм	20% IPA в Hex (0,1% FA)	444
391	701b		(S)- или (R)-4- фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-3- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	439
392	701a		(R)- или (S)-4- фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-3- сульфонимидам	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	439

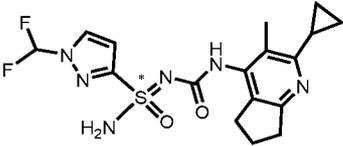
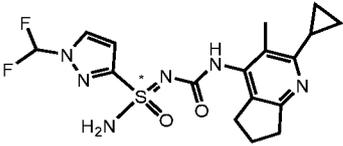
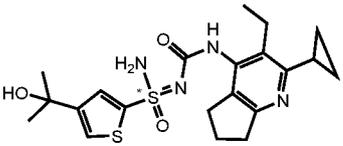
393	692b		ид (R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)-4- метилтиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	435
394	692a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)-4- метилтиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	435
395	695b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)-3- метилтиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	35% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	435

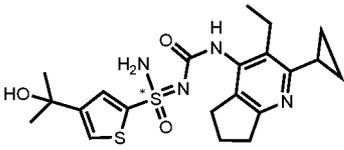
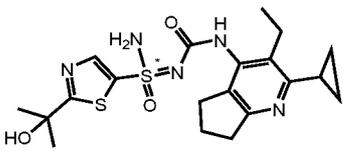
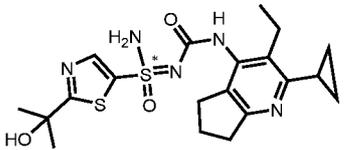
			сульфонимидам ид			
396	695a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)-3- метилтиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	35% EtOH Hex мм NH ₃ ·MeO H)	в (8 435
397	691b		(R)- или (S)-3- хлор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex мм NH ₃ ·MeO H)	в (8 455
398	691a		(S)- или (R)-3- хлор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан	CHIRAL ПАК IG, 22 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex мм NH ₃ ·MeO H)	в (8 455

			-2-ил)тиофен-2-сульфонимидам ид			
399	688b		(S)- или (R)-4-хлор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	455
400	688a		(R)- или (S)-4-хлор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	455
401	690b		(R)- или (S)-3-бром-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	499

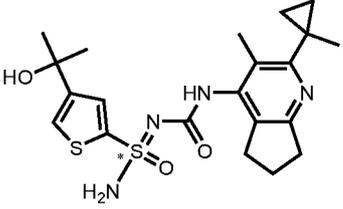
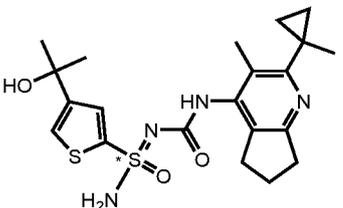
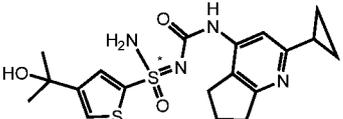
			гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид			
402	690a		(S)- или (R)-3- бром-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	499
403	661b		(S)- или (R)-2- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((3- метил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иазол-5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	464
404	661a		(R)- или (S)-2- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((3- метил-2- (трифторметил)-	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	464

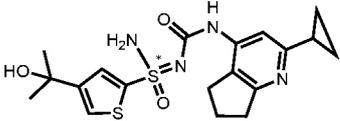
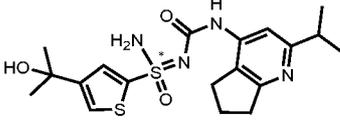
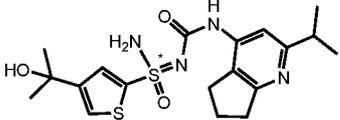
			6,7-дигидро-5H-циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иазол-5- сульфонимидам ид			
405	647b		(S)- или (R)-N'- ((2- (дифторметил)- 3-метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH CO ₂	в 446
406	647a		(R)- или (S)-N'- ((2- (дифторметил)- 3-метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH CO ₂	в 446

407	676b		<p>(R)- или (S)-N'- ((2- циклопропил-3- метил-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 1- (дифторметил)- 1Н-пиразол-3- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL РАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>10% EtOH в MTBE (10 мМ NH₃- MeOH)</p>	411
408	676a		<p>(S)- или (R)-N'- ((2- циклопропил-3- метил-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 1- (дифторметил)- 1Н-пиразол-3- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL РАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>10% EtOH в MTBE (10 мМ NH₃- MeOH)</p>	411
409	181b		<p>(R)- или (S)-N'- ((2- циклопропил-3- этил-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2-</p>	<p>Chiralpak AD, 2 × 25 см 5 мкм</p>	<p>30% IPA в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	449

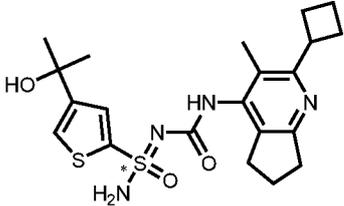
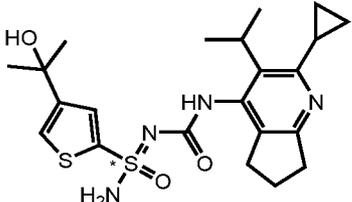
			гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид			
410	181a		(S)- или (R)-N ¹ - ((2- циклопропил-3- этил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	Chiralpak AD, 2 × 25 см 5 мкм	30% IPA в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	449
411	675b		(S)- или (R)-N ¹ - ((2- циклопропил-3- этил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	25% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	450
412	675a		(R)- или (S)-N ¹ - ((2- циклопропил-3- этил-6,7- дигидро-5H-	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	25% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	450

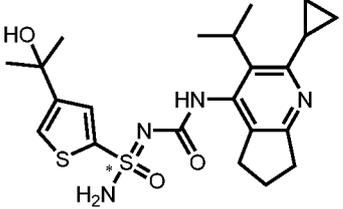
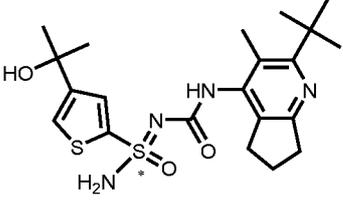
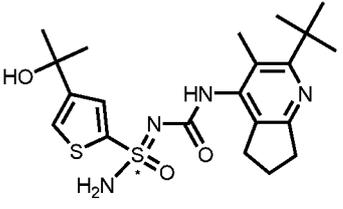
			циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид			
413	681b		(R)- или (S)-4- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((2- изопропил-3- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex:DC M (3:1, 10 мМ NH ₃ - MeOH)	437
414	681a		(S)- или (R)-4- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((2- изопропил-3- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex:DC M (3:1, 10 мМ NH ₃ - MeOH)	437

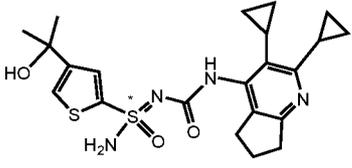
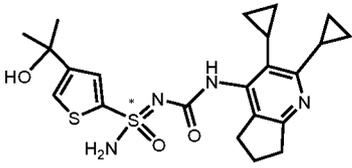
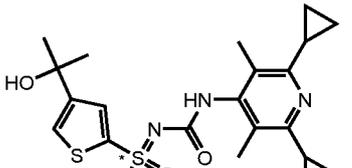
415	669b		(R)- или (S)-4- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((3- метил-2-(1- метилциклопро пил)-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL РАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 449
416	669a		(S)- или (R)-4- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((3- метил-2-(1- метилциклопро пил)-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL РАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 449
417	176b		(R)- или (S)-N'- ((2- циклопропил- 6,7-дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)-	Lux 5 мкм Cellulose- 4, AXIA packed, 2,12 × 25 см	40% EtOH MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH)	в 421

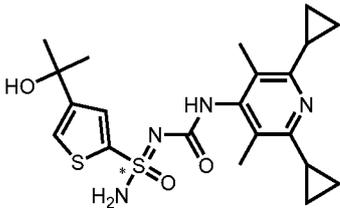
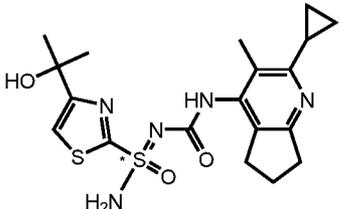
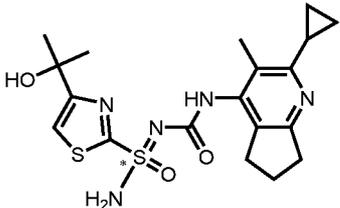
			4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид			
418	176a		(S)- или (R)-N'- ((2- циклопропил- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	Lux 5 мкм Cellulose- 4, AXIA packed, 2,12 × 25 см	40% EtOH в MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH)	421
419	182b		(R)- или (S)-4- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((2- изопропил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	Lux 5 мкм Cellulose- 4, AXIA packed, 2,12 × 25 см	40% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	423
420	182a		(S)- или (R)-4- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((2- изопропил-6,7- дигидро-5H-	Lux 5 мкм Cellulose- 4, AXIA packed, 2,12 × 25 см	40% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	423

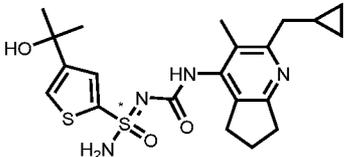
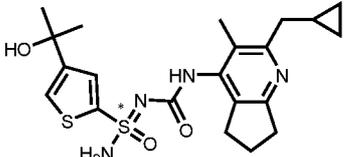
			циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид			
421	678b		(S)- или (R)-4- фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	439
422	678a		(R)- или (S)-4- фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	439
423	658b		(R)- или (S)-N'- ((2-циклобутил- 3-метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п	CHIRAL PAK IG, 5 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	449

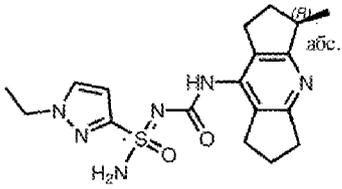
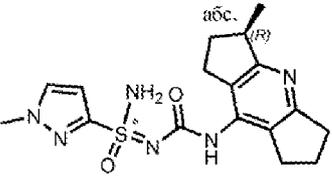
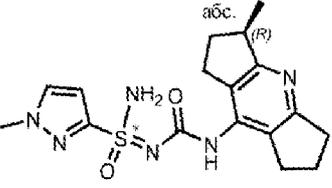
			иридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид			
424	658a		(S)- или (R)-N'-((2-циклобутил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 5 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 449
425	667b		(R)- или (S)-N'-((2-циклопропил-3-изопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	463

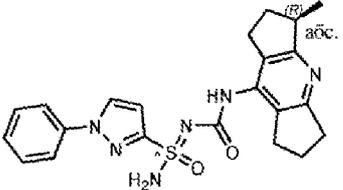
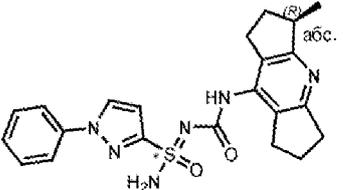
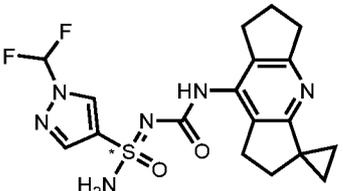
426	667a		(S)- или (R)-N'- ((2- циклопропил-3- изопропил-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL РАК ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	463
427	657b		(R)- или (S)-N'- ((2-(трет-бутил)- 3-метил-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL РАК IF, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	451
428	657a		(S)- или (R)-N'- ((2-(трет-бутил)- 3-метил-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2-	CHIRAL РАК IF, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	451

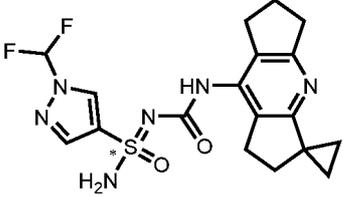
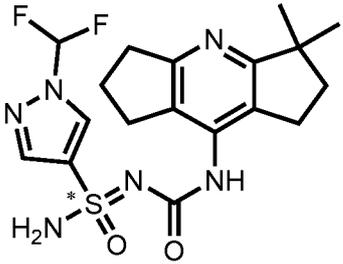
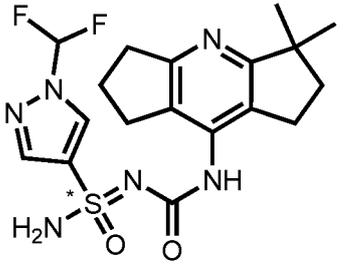
			сульфонимидам ид			
429	670b		(R)- или (S)-N'- ((2,3- дициклопропил- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 461
430	670a		(S)- или (R)-N'- ((2,3- дициклопропил- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 461
431	612b		(R)- или (S)-N'- ((2,6- дициклопропил- 3,5- диметилпириди н-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	10% IPA в Hex:DC M (3:1, 10 мМ NH ₃ - MeOH)	449

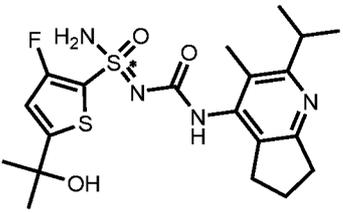
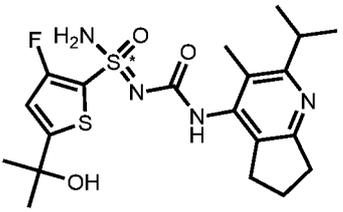
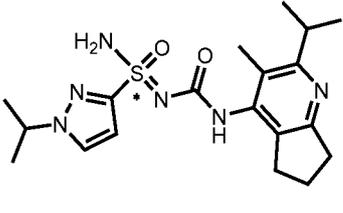
			-2-ил)тиофен-2-сульфонимидам ид			
432	612a		(S)- или (R)-N'-((2,6-дициклопропил-3,5-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидам ид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	10% IPA в Hex:DCM (3:1, 10 мМ NH ₃ -MeOH)	449
433	626b		(R)- или (S)-N'-((2-циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	10% EtOH в MTBE (0,1% FA)	436
434	626a		(S)- или (R)-N'-((2-циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-	CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	10% EtOH в MTBE (0,1% FA)	436

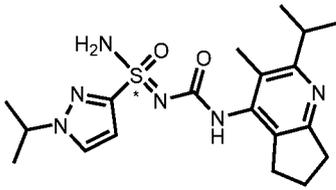
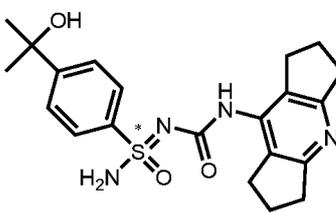
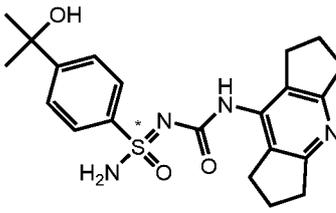
			ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-2- сульфонимидам ид			
435	665b		(R)- или (S)-N'- ((2- (циклопропилме тил)-3-метил- 6,7-дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL РАК IG, 2 × 25 см, 5 МКМ	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 449
436	665a		(S)- или (R)-N'- ((2- (циклопропилме тил)-3-метил- 6,7-дигидро-5Н- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL РАК IG, 2 × 25 см, 5 МКМ	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 449

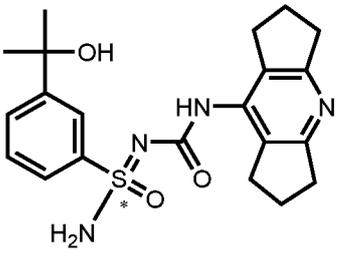
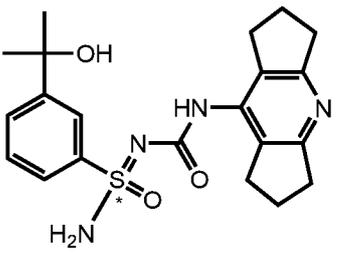
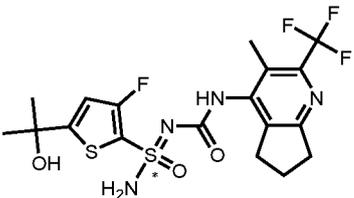
			сульфонимидам ид			
440	634a		(S)- или (R)-1-этил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IЕ, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	389
441	639b		(R)- или (S)-1-метил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IЕ, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	375
442	639a		(S)- или (R)-1-метил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IЕ, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	375

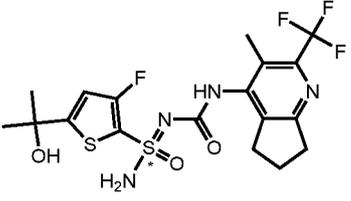
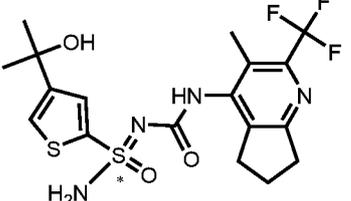
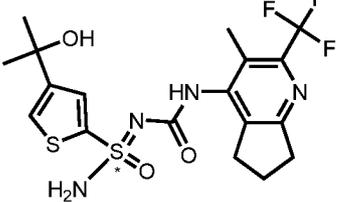
443	700b		(R)- или (S)-N'- (((R)-3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроинди клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-фенил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL РАК IЕ, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	437
444	700a		(S)- или (R)-N'- (((R)-3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроинди клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-фенил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	CHIRAL РАК IЕ, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	437
445	638b		(S)- или (R)-1- (дифторметил)- N'-((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопро пан-1,3'- дидициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)- 1H-пиразол-4- сульфонимидам ид	CHIRAL РАК IG, 5 × 25 см, 5 мкм	5% IPA в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	423

446	638a		(R)- или (S)-1-(дифторметил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пирозол-4-сульфонимидид	CHIRAL ПАК IG, 5 × 25 см, 5 мкм	5% IPA в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	423
447	637b		(S)- или (R)-1-(дифторметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пирозол-4-сульфонимидид	CHIRAL ПАК IG, 5 × 25 см, 5 мкм	3% IPA в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	425
448	637a		(R)- или (S)-1-(дифторметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пирозол-4-сульфонимидид	CHIRAL ПАК IG, 5 × 25 см, 5 мкм	3% IPA в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	425

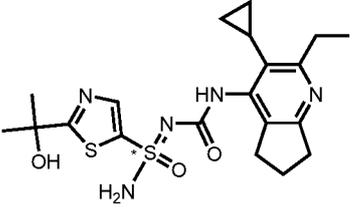
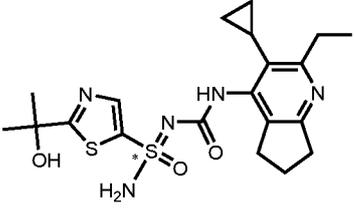
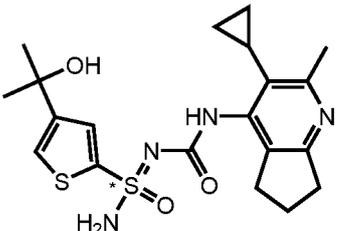
449	645b		<p>(S)- или (R)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	455
450	645a		<p>(R)- или (S)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	455
451	644b		<p>(R)- или (S)-1-изопропил-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>20% EtOH в Hex (8 мМ NH₃·MeO H)</p>	405

			1H-пиразол-3-сульфонимидамид			
452	644a		(S)- или (R)-1-изопропил-N'-((2-изопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH)	405
453	633b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH)	415
454	633a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH)	415

455	625b		<p>онимидамид</p> <p>(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндиоло[1,2-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>50% EtOH в Hex (8 NH₃·MeOH)</p>	415
456	625a		<p>(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндиоло[1,2-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL PAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>50% EtOH в Hex (8 NH₃·MeOH)</p>	415
457	632b		<p>(S)- или (R)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидам</p>	<p>CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>10% IPA в MTBE (0,1% FA)</p>	481

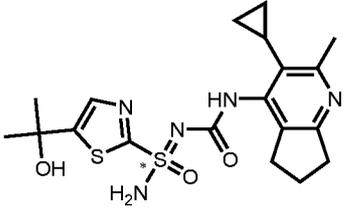
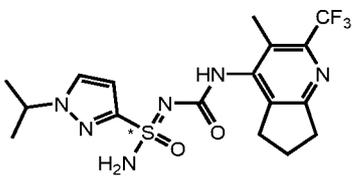
458	632a		<p>(R)- или (S)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL ПАК ID, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>10% IPA в МТВЕ (0,1% ФА)</p>	481
459	624b		<p>(R)- или (S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>20% EtOH в Hex (0,1% ФА)</p>	463
460	624a		<p>(S)- или (R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>20% EtOH в Hex (0,1% ФА)</p>	463

			иридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид			
461	631b		(R)- или (S)-N'-((3-циклопропил-2-этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 467
462	631a		(S)- или (R)-N'-((3-циклопропил-2-этил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 467

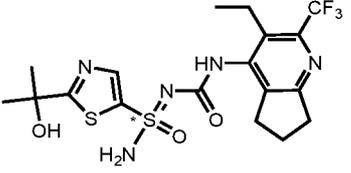
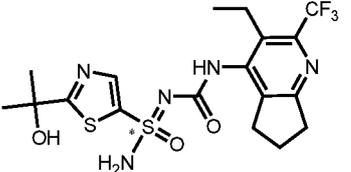
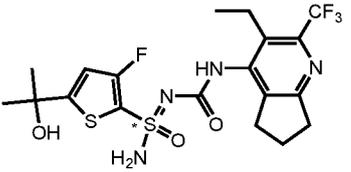
463	630b		<p>(R)- или (S)-N'- ((3- циклопропил-2- этил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL РАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>В 450</p>
464	630a		<p>(S)- или (R)-N'- ((3- циклопропил-2- этил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL РАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>В 450</p>
465	623b		<p>(S)- или (R)-N'- ((3- циклопропил-2- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>10% EtOH MTBE (0,1% FA)</p>	<p>В 435</p>

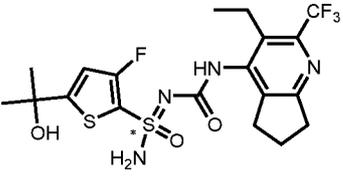
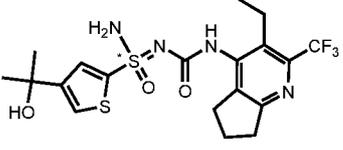
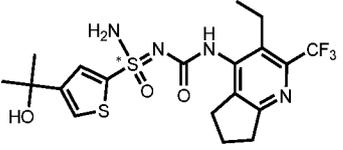
			гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид			
466	623a		(R)- или (S)-N'- ((3- циклопропил-2- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH MTBE (0,1% FA)	в 435
467	622b		(R)- или (S)-4- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((3- изопропил-2- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в MTBE (0,1% FA)	437
468	622a		(S)- или (R)-4- (2- гидроксипропан -2-ил)-N'-((3- изопропил-2- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в MTBE (0,1% FA)	437

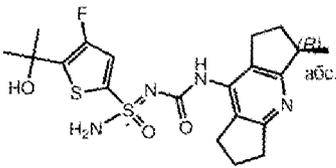
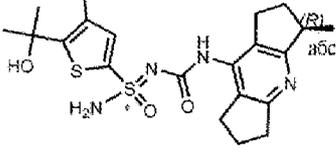
			метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид			
469	621b		(R)- или (S)-1-(дифторметил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	20% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	439
470	621a		(S)- или (R)-1-(дифторметил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	20% MeOH (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	439
471	618b		(R)- или (S)-N'-((3-циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	436

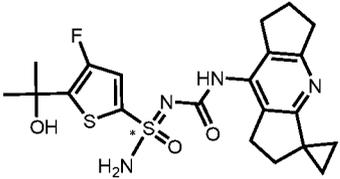
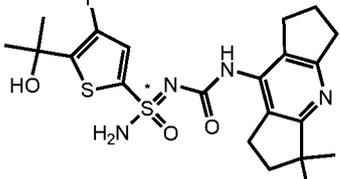
			циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-2- сульфонимидам ид			
472	618a		(S)- или (R)-N'- ((3- циклопропил-2- метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-2- сульфонимидам ид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 436
473	628b		(R)- или (S)-1- изопропил-N'- ((3-метил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 431

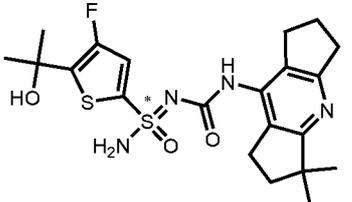
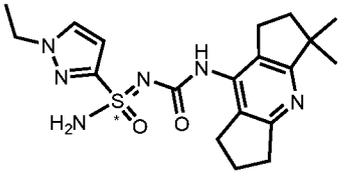
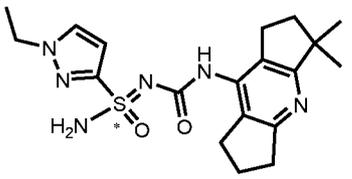
474	628a		(S)- или (R)-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидам ид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	В 431
475	617b		(S)- или (R)-1-(дифторметил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-4-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	25% EtOH Hex (0,1% FA)	В 439
476	617a		(R)- или (S)-1-(дифторметил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-4-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	25% EtOH Hex (0,1% FA)	В 439

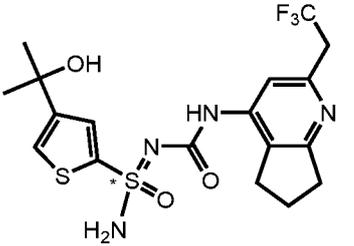
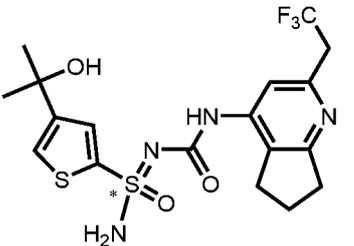
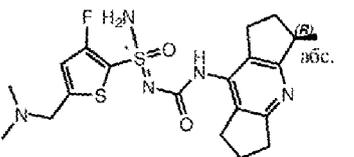
477	610b		(S)- или (R)-N'- ((3-этил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IЕ, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH Hex (0,1% FA)	в 478
478	610a		(R)- или (S)-N'- ((3-этил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 2-(2- гидроксипропан -2-ил)тиазол-5- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IЕ, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH Hex (0,1% FA)	в 478
479	611b		(R)- или (S)-N'- ((3-этил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 3-фтор-5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам	CHIRAL ПАК IF, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	в 495

480	611a		ид (S)- или (R)-N'- ((3-этил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 3-фтор-5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонидам ид	CHIRAL ПАК IF, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	в 495
481	698b		ид (R)- или (S)-N'- ((3-этил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex NH ₃ ·MeO H)	в (8 477
482	698a		ид (S)- или (R)-N'- ((3-этил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]п иридин-4- ил)карбамоил)- 4-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex NH ₃ ·MeO H)	в (8 477

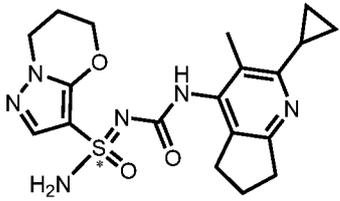
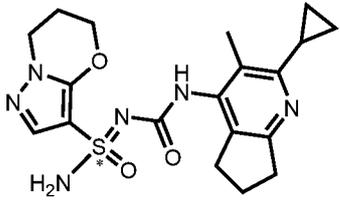
			сульфонимидам ид			
483	616b		(S)- или (R)-4-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)т-иофен-2-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	453
484	616a		(R)- или (S)-4-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)т-иофен-2-сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	453
485	614b		(S)- или (R)-4-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопро	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	465

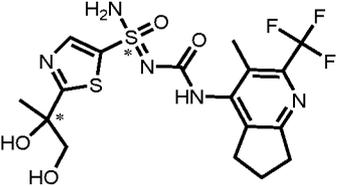
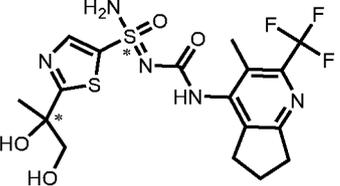
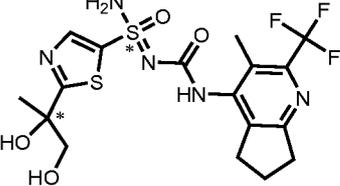
			пан-1,3'- дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид			
486	614a		(R)- или (S)-4- фтор-5-(2- гидроксипропан -2-ил)-N'- ((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопро пан-1,3'- дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	465
487	613b		-N'-((3,3- Диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-фтор-5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (0,1% FA)	467

488	613a		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 4-фтор-5-(2- гидроксипропан -2-ил)тиофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH Hex (0,1% FA)	в 467
489	697b		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-этил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	HIRALP AK ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 403
490	697a		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1-этил-1H- пиразол-3- сульфонимидам ид	HIRALP AK ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 403

491	607b		(R)- или (S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидид	CHIRAL РАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% FA)	463
492	607a		(S)- или (R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидид	CHIRAL РАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% FA)	463
493	636b		(R)- или (S)-5-((диметиламино)метил)-3-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-	CHIRAL РАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex:DC M (3:1, 10 мМ NH ₃ - MeOH)	452

			ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид			
494	636a		(S)- или (R)-5- ((диметиламино)метил)-3-фтор- N'-(((R)-3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex:DC M (3:1, 10 мМ NH ₃ - MeOH)	452
495	304b		(R)- или (S)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 6,7-дигидро-5Н- пиразоло[5,1- b][1,3]оксазин- 3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК ID, 2 × 25 см, 5 мкм	10% IPA в MTBE (0,1% FA)	431
496	304a		(S)- или (R)-N'- ((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 6,7-дигидро-5Н- пиразоло[5,1- b][1,3]оксазин- 3- сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК ID, 2 × 25 см, 5 мкм	10% IPA в MTBE (0,1% FA)	431

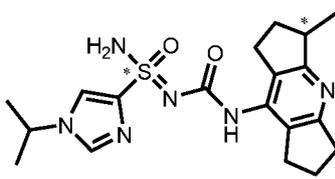
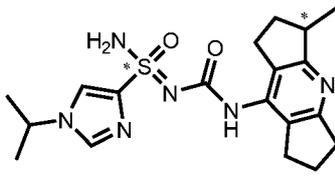
			е]пиридин-8-ил)карбамоил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-б][1,3]оксазин-3-сульфонимидам ид			
497	306b		(R)- или (S)-N'-((2-циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-б][1,3]оксазин-3-сульфонимидам ид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	10% MeOH в MTBE (10 мМ NH ₃ -MeOH)	417
498	306a		(S)- или (R)-N'-((2-циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-б][1,3]оксазин-3-сульфонимидам	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	10% MeOH в MTBE (10 мМ NH ₃ -MeOH)	417

499	605e		<p>ид</p> <p>(R, S)- или (S, S)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидам ид (из пр. 241)</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>в 480</p>
500	605c		<p>(R, R)- или (S, R)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидам ид (из пр. 241)</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>в 480</p>
501	605g		<p>(S, S)- или (R, S)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидам ид (из пр. 241)</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose- SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH Hex (0,1% FA)</p>	<p>в 480</p>

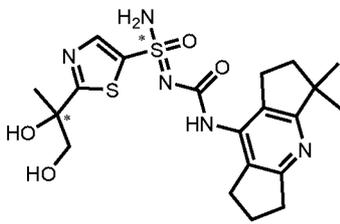
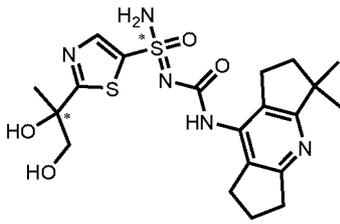
			иридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из пр. 242)			
502	605h		(S, R)- или (R, R)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из пр. 242)	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 480

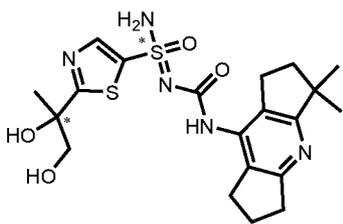
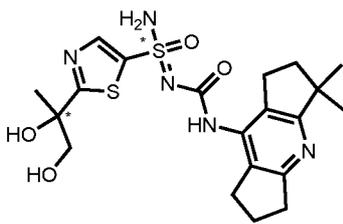
Таблица 39. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических примеров, описанных выше, с помощью хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер, который элюируется быстрее всех, затем энантиомер, который элюируется вторым, и так далее. Символ * при хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия по данному центру не была определена. Присвоенная стереохимия в названиях соединений является предварительной.

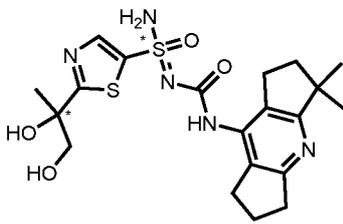
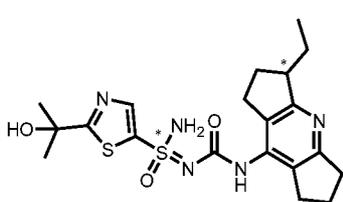
№ пр.	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H] ⁺
503	660d		(R, R)-, или (S, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-1-изопропил-N'-((3-метил-	CHIRAL ПАК 1A, 5 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH :CA N (2:1, 2 mM	403

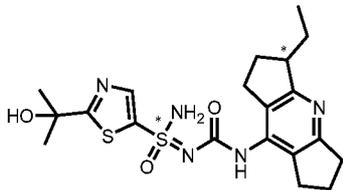
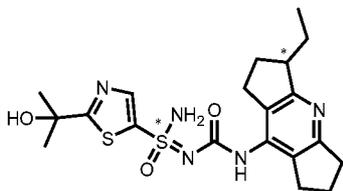
			1,2,3,5,6,7-гексагидродикалопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-имидазол-4-сульфонимидамид		NH ₃ -MeO H) в CO ₂	
504	660c		(S, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (R, R)-1-изопропил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродикалопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-имидазол-4-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IA, 5 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH :CA N (2:1, 2 мМ NH ₃ - MeO H) в CO ₂	403
505	660b		(S, S)-, или (R, S)-, или (S, R)-, или (R, R)-1-изопропил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродикалопента[b	CHIRAL ПАК IA, 5 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH :CA N (2:1, 2 мМ NH ₃ - MeO H) в	403

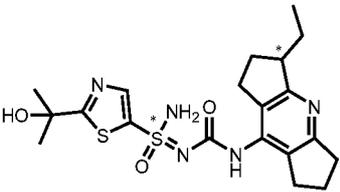
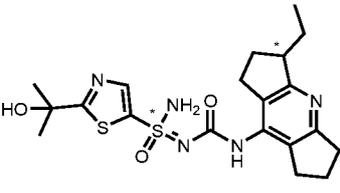
			, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-имидазол-4-сульфонимид амид		CO ₂		
506	660a		(R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-, или (R, R)-1-изопропил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b], е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-имидазол-4-сульфонимид амид	CHIRAL PAK IA, 5 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH :CA N (2:1, 2 mM NH ₃ -MeOH) в CO ₂	403	
507	201f		два диастереомера, наиболее вероятно с одинаковой конфигурацией по атому серы	(R, S)-, и (S, S)-, или (S, R)-, и (R, R)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b], е]пиридин-	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH (2 mM NH ₃ -MeOH) в CO ₂	466

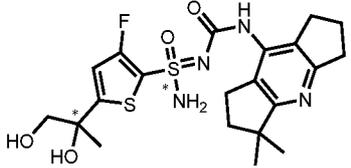
			8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид амид (смесь двух изомеров)			
508	201e	 <p>два диастереомера, наиболее вероятно с одинаковой конфигурацией по атому серы</p>	(R, R)-, и (S, R)- или (R, S)-, и (S, S)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродипиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид амид (смесь двух изомеров)	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH (2 mM NH ₃ -MeOH) в CO ₂	466
509	201d		(R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-, или (R, R)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-	CHIRAL ПАК IF, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	466

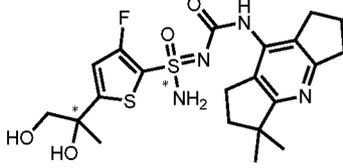
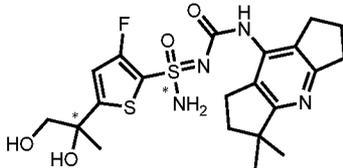
			гексагидроди циклопента[<i>b</i> , <i>e</i>]пиридин- 8- ил)карбамои л)тиазол-5- сульфонимид амид (из пр. 507)			
510	201c		(<i>S</i> , <i>S</i>)-, или (<i>R</i> , <i>S</i>)-, или (<i>S</i> , <i>R</i>)-, или (<i>R</i> , <i>R</i>)-2-(1,2- дигидроксип ропан-2-ил)- N'-((3,3- диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[<i>b</i> , <i>e</i>]пиридин- 8- ил)карбамои л)тиазол-5- сульфонимид амид (из пр. 507)	CHIRAL ПАК IF, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	466
511	201a		(<i>R</i> , <i>R</i>)-, или (<i>S</i> , <i>R</i>)-, или (<i>R</i> , <i>S</i>)-, или (<i>S</i> , <i>S</i>)-2-(1,2- дигидроксип ропан-2-ил)- N'-((3,3- диметил-	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	466

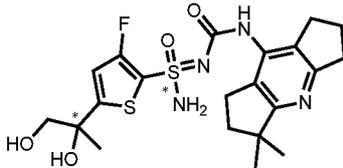
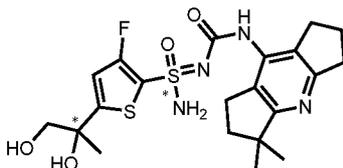
			1,2,3,5,6,7-гексагидродикалопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид амид (из пр. 508)			
512	201b		(S, R)-, или (R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродикалопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид амид (из пр. 508)	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	466
513	662c		(S, S)-, и (S, R)-, или (R, S)-, и (R, R)-N'-((3-этил-1,2,3,5,6,7-гексагидродикалопента[b	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	450

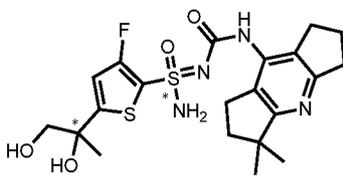
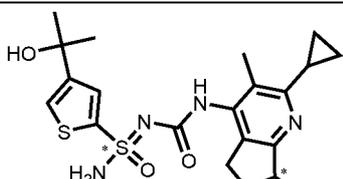
			, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид амид (смесь двух изомеров)			
514	662d		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, R)-, или (S, S)-N'-((3-этил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b], е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид амид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	450
515	662d		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-N'-((3-этил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b], е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид амид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	450

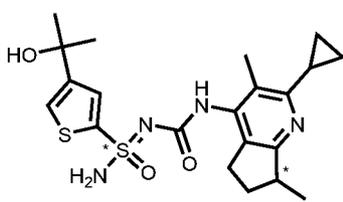
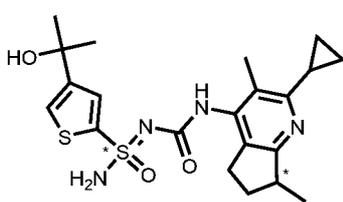
			циклопента[b , e]пиридин- 8- ил)карбамои л)-2-(2- гидроксипро пан-2- ил)тиазол-5- сульфонимид амид			
516	662b		(S, R)-, или (S, S)-, или (R, S)-, или (R, R)-N'-((3- этил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[b , e]пиридин- 8- ил)карбамои л)-2-(2- гидроксипро пан-2- ил)тиазол-5- сульфонимид амид (из пр. 513)	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в MTB E (10 мМ NH ₃ - MeO H)	450
517	662a		(S, S)-, или (S, R)-, или (R, S)-, или (R, R)-N'-((3- этил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в MTB E (10 мМ NH ₃ -	450

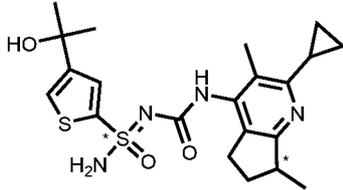
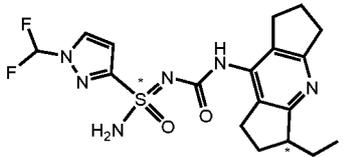
			циклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид амид (из пр. 513)		MeOH	
518	699c	 <p>два диастереомера, наиболее вероятно с одинаковой конфигурацией по атому серы</p>	(R, S)-, и (S, S)- или (S, R)-, и (R, R)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-фтортиофен-2-сульфонимид амид (смесь двух изомеров)	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 %) FA)	483

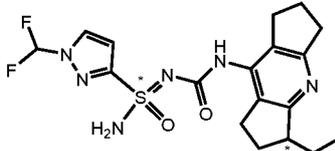
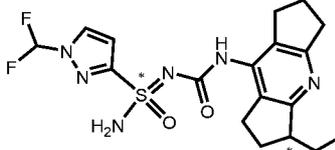
519	699b	 <p>два диастереомера, наиболее вероятно с одинаковой конфигурацией по атому серы</p>	<p>(S, R)-, и (R, R)- или (R, S)-, и (S, S)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b], e]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-фтортиофен-2-сульфонимид амид (смесь двух изомеров)</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (0,1 % FA)</p>	483
520	699a		<p>(S, S)-, или (R, S)-, или (S, R)-, или (R, R)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b], e]пиридин-8-ил)карбамоил</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм</p>	<p>35% MeO H:A CN (2,8, 0,1% NH₃·H₂O) в CO₂</p>	483

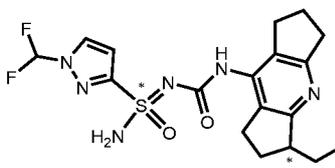
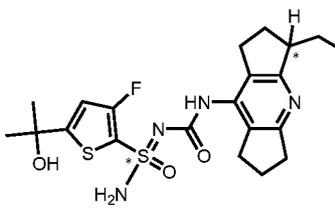
			л)-3-фтортиофен-2-сульфонимид амид (из пр. 518)			
521	640c		(R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-, или (R, R)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b], е]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-фтортиофен-2-сульфонимид амид (из пр. 518)	CHIRAL ПАК IG, 20 × 250 мм, 5 мкм	35% MeO H:A CN (2:8, 0,1% NH ₃ · H ₂ O) в CO ₂	483
522	640b		(S, R)-, или (R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-	CHIRAL ПАК AD, 5 × 25 см, 5 мкм	40% MeO H:A CN (2:8, 0,1% NH ₃ · H ₂ O) в	483

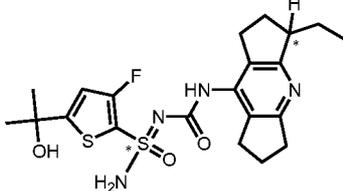
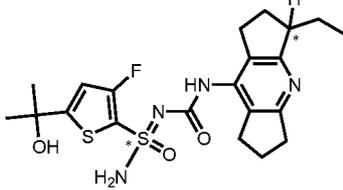
			гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-фтортиофен-2-сульфонимид амид (из пр. 519)		CO ₂	
523	640a		(R, R)-, или (S, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-5-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-фтортиофен-2-сульфонимид амид (из пр. 519)	CHIRAL ПАК AD, 5 × 25 см, 5 мкм	40% MeO H:A CN (2:8, 0,1% NH ₃ · H ₂ O) в CO ₂	483
524	656d		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-N'-((2-	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 ×	20% EtOH в Hex (0,1	449

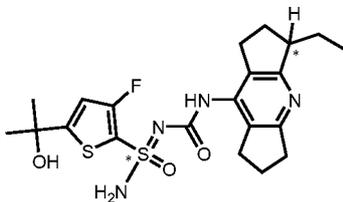
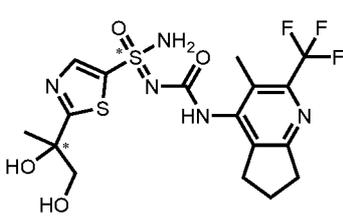
			циклопропил -3,7-диметил- 6,7-дигидро- 5Н- циклопента[b]]пиридин-4- ил)карбамои л)-4-(2- гидроксипро пан-2- ил)тиофен-2- сульфонимид амид	25 см, 5 мкм	5 % FA)	
525	656b		(S, S)-, или (S, R)-, или (R, S)-, или (R, R)-N'-((2- циклопропил -3,7-диметил- 6,7-дигидро- 5Н- циклопента[b]]пиридин-4- ил)карбамои л)-4-(2- гидроксипро пан-2- ил)тиофен-2- сульфонимид амид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1 5 % FA)	449
526	656a		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, R)-, или (S, S)-N'-((2- циклопропил	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5	20% EtOH в Hex (0,1 5 %	449

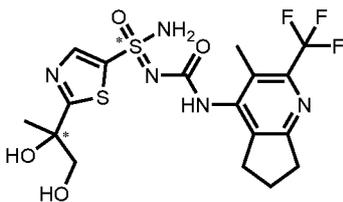
			-3,7-диметил- 6,7-дигидро- 5Н- циклопента[<i>b</i>]]пиридин-4- ил)карбамои л)-4-(2- гидроксипро- пан-2- ил)тиофен-2- сульфонимид амид	мкм	FA)	
527	656c		(S, R)-, или (S, S)-, или (R, S)-, или (R, R)-N'-((2- циклопропил -3,7-диметил- 6,7-дигидро- 5Н- циклопента[<i>b</i>]]пиридин-4- ил)карбамои л)-4-(2- гидроксипро- пан-2- ил)тиофен-2- сульфонимид амид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1 %) FA)	449
528	668c		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, R)-, или (S, S)-1- (дифтормети л)-N'-((3-	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 %) FA)	425

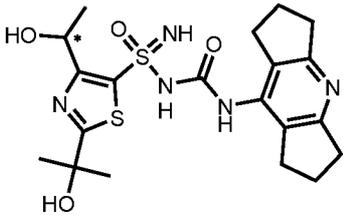
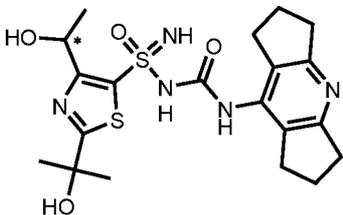
			этил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[<i>b</i> , <i>e</i>]пиридин- 8- ил)карбамои л)-1Н- пиразол-3- сульфонимид амид			
529	668b		(<i>R</i> , <i>S</i>)-, или (<i>R</i> , <i>R</i>)-, или (<i>S</i> , <i>R</i>)-, или (<i>S</i> , <i>S</i>)-1- (дифтормети л)-N'-((3- этил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[<i>b</i> , <i>e</i>]пиридин- 8- ил)карбамои л)-1Н- пиразол-3- сульфонимид амид	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	425
530	668a		(<i>S</i> , <i>S</i>)-, или (<i>S</i> , <i>R</i>)-, или (<i>R</i> , <i>S</i>)-, или (<i>R</i> , <i>R</i>)-1- (дифтормети л)-N'-((3- этил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[<i>b</i> , <i>e</i>]пиридин- 8- ил)карбамои л)-1Н- пиразол-3- сульфонимид амид	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	425

			1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[б , е]пиридин- 8- ил)карбамои л)-1Н- пиразол-3- сульфонимид амид			
531	668d		(S, R)-, или (S, S)-, или (R, S)-, или (R, R)-1- (дифтормети л)-N'-((3- этил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[б , е]пиридин- 8- ил)карбамои л)-1Н- пиразол-3- сульфонимид амид	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	425
532	671d		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, R)-, или (S, S)-N'-((3- этил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[б	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ · MeO H)	467

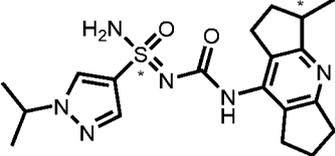
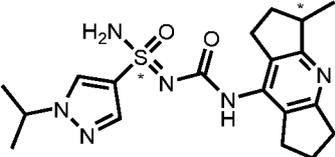
			, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид амид			
533	671c		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-N'-((3-этил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b], е]пиридин-8-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид амид	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeOH)	467
534	671b		(S, R)-, или (S, S)-, или (R, S)-, или (R, R)-N'-((3-этил-1,2,3,5,6,7-гексагидроди	CHIRAL ПАК IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO	467

			циклопента[в е]пиридин- 8- ил)карбамои л)-3-фтор-5- (2- гидроксипро пан-2- ил)тиофен-2- сульфонимид амид		Н)	
535	671a		(S, S)-, или (S, R)-, или (R, S)-, или (R, R)-N'-((3- этил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[в е]пиридин- 8- ил)карбамои л)-3-фтор-5- (2- гидроксипро пан-2- ил)тиофен-2- сульфонимид амид	CHIRAL PAK IG, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ MeO H)	467
536	605d		(R, S)- и (S, S)- или (R, R)- и (S, R)-2- (1,2- дигидроксип ропан-2-ил)-	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1 % FA)	480

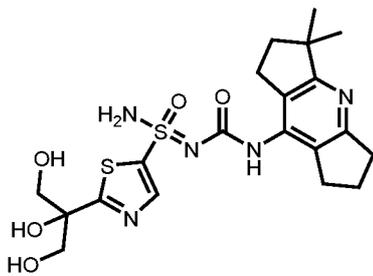
			<p>N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид амид (из пр. 240; смесь двух изомеров)</p>			
537	605b		<p>(R, R)- и (S, R)- или (R, S)- и (S, S)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид амид (из пр. 240; смесь двух изомеров)</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (0,1 % FA)</p>	480

538	643a		<p>(R, R/S)- или (S, R/S)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизина[b], e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(1-гидроксиэтил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид амид (из пр. 237; смесь двух изомеров)</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 0,46 × 10⁶ см, 3 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (0,1 % FA)</p>	466
539	643b		<p>(S, R/S)- или (R, R/S)-N-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизина[b], e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(1-гидроксиэтил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид амид (из пр.</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 0,46 × 10⁶ см, 3 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (0,1 % FA)</p>	466

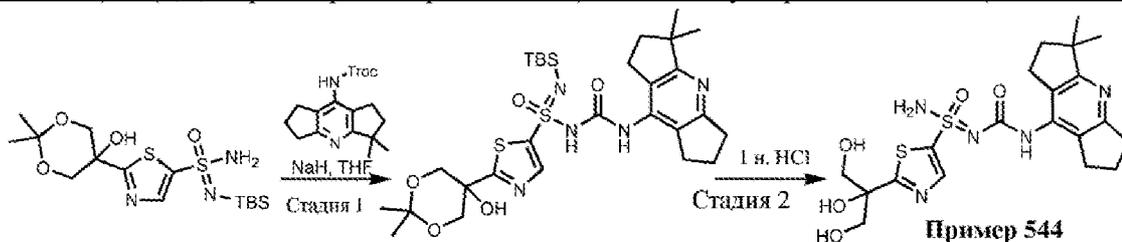
			237; смесь двух изомеров)		
540	171c		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, R)-, или (S, S)-1- изопропил- N'-((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[b , e]пиридин- 8- ил)карбамои л)-1H- пиразол-4- сульфонимид амид	Колонка 2: Reg- AD, 30 × 250 мм, 5 мкм, 20% IPA в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH) для разделения двух совместно быстрее элюированных изомеров из колонки 1, Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм, 30%·MeOH (0,1% DEA) в CO ₂	403
541	171b		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-1- изопропил- N'-((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[b , e]пиридин- 8- ил)карбамои л)-1H- пиразол-4- сульфонимид амид	Колонка 2: Reg- AD, 30 × 250 мм, 5 мкм, 20% IPA в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeOH) для разделения двух совместно быстрее элюированных изомеров из колонки 1, Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм, 30%·MeOH (0,1% DEA) в CO ₂	403

542	171a		<p>(S, R)-, или (S, S)-, или (R, S)-, или (R, R)-1- изопропил- N'-((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[b , e]пиридин- 8- ил)карбамои л)-1H- пиразол-4- сульфонимид амид</p>	<p>Колонка 2: CHIRALPAK AD, 5 × 25 см, 5 мкм, 50% EtOH в CO₂ для разделения двух совместно медленнее элюированных изомеров из колонки 1, Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм, 30% MeOH (0,1% DEA) в CO₂</p>	403
543	171d		<p>(S, S)-, или (S, R)-, или (R, S)-, или (R, R)-1- изопропил- N'-((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидроди циклопента[b , e]пиридин- 8- ил)карбамои л)-1H- пиразол-4- сульфонимид амид</p>	<p>Колонка 2: CHIRALPAK AD, 5 × 25 см, 5 мкм, 50% EtOH в CO₂ для разделения двух совместно медленнее элюированных изомеров из колонки 1, Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм, 30% MeOH (0,1% DEA) в CO₂</p>	403

Пример 544 (соединение 734)



N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(1,2,3-тригидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема VIII)



Стадия 1. N'-((трет-Бутилдиметилсилил)-N-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(5-гидрокси-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

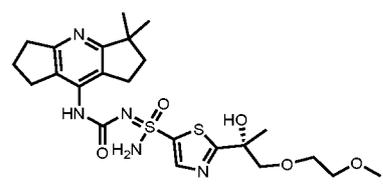
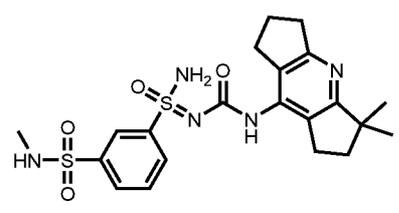
В перемешиваемый раствор N'-((трет-бутилдиметилсилил)-2-(5-гидрокси-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (50 мг, 0,12 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 25 мл в атмосфере азота добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 24 мг, 0,61 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при 0°C. В раствор добавляли порциями 2,2,2-трихлорэтил-(3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамат (46 мг, 0,12 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 35°C. Реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды/льда при 0°C и экстрагировали с помощью 3 × 15 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 15 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc=3:1). В результате этого получали 60 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 636 (M+1).

Стадия 2. N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(1,2,3-тригидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор N'-((трет-бутилдиметилсилил)-N-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(5-гидрокси-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (60 мг, 0,094 ммоль) в THF (5 мл) в круглодонной колбе объемом 25 мл добавляли по каплям HCl в 1,4-диоксане (4 М, 1,25 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В:

ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 25% В за 7 мин.; УФ 254/210 нм; Rt: 4,95 мин. В результате этого получали 17,1 мг (38%) соединения из **примера 544** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 482 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,22 (s, 1H), 3,91-3,83 (m, 4H), 2,98 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,87-2,77 (m, 4H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,40 (s, 6H).

Таблица 40. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **9** и на схеме **2**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
545	736		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндол-8-ил)карбамоил)-2-((R)-2-гидрокси-1-(2-метоксиэтокси)пропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	524
546	735		3-(N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндол-8-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)-N-метилбензолсульфонамид	478

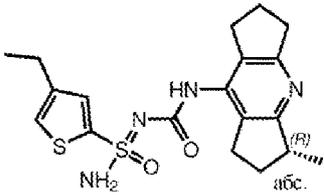
547	721с		4-Этил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидами	405
-----	------	---	---	-----

Таблица 41. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **236** и на схеме **II**, из подходящих исходных материалов.

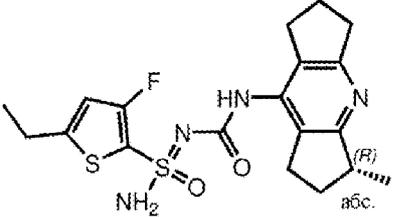
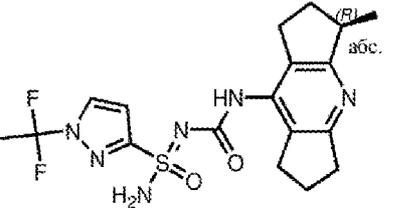
№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
548		5-Этил-3-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	423

Таблица 42. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **252** и на схеме **V**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
549		1-(1,1-Дифторэтил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пирозол-3-сульфонимидамид	425

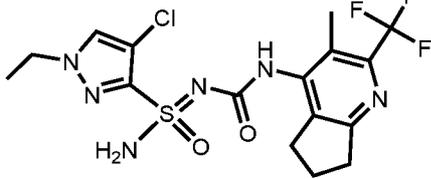
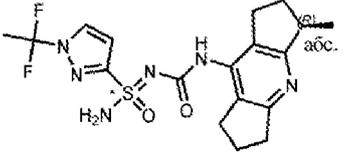
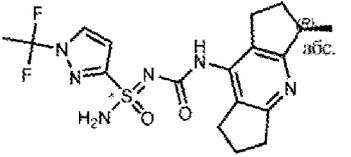
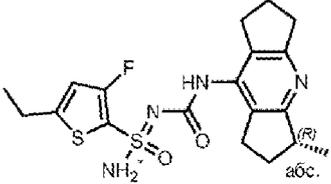
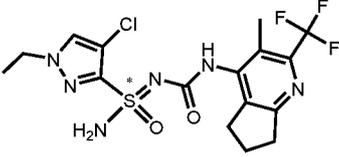
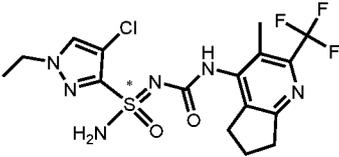
550		4-Хлор-1-этил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	451
-----	---	--	-----

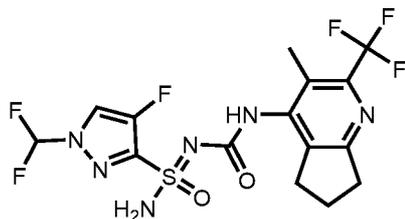
Таблица 43. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических примеров, описанных выше, с помощью хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * при хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия по данному центру не была определена. Присвоенная стереохимия в названиях соединений является предварительной.

№ пр.	Номер конечного целевого соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H] ⁺
553	723b		(R)- или (S)-1-(1,1-дифторэтил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроциклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRALPA KIE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA Hex (0,1% FA)	425
554	723a		(S)- или (R)-1-(1,1-дифторэтил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроциклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRALPA KIE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA Hex (0,1% FA)	425

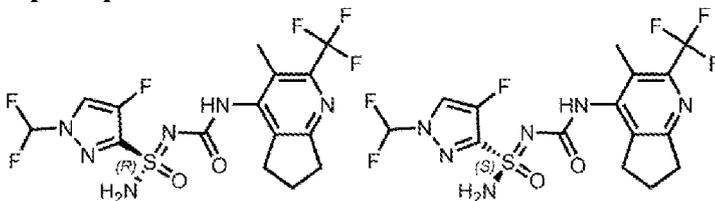
			клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)- 1H-пиразол-3- сульфонимидам ид			
555	721b		(R)- или (S)-4- этил-N'-(((R)-3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIR ALPA К IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·Me OH)	405
556	721a		(S)- или (R)-4- этил-N'-(((R)-3- метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIR ALPA К IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·Me OH)	405
557	720b		(S)- или (R)-5- этил-3-фтор-N'- (((R)-3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8-	CHIR AL ART Cellulo se-SB, 2 × 25 см, 5	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·Me OH)	423

			ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	МКМ		
558	720a		(R)- или (S)-5- этил-3-фтор-N'- (((R)-3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродици клопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)т иофен-2- сульфонимидам ид	CHIR AL ART Cellulo se-SB, 2 × 25 см, 5 МКМ	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·Me OH)	423
559	729b		(R)- или (S)-4- хлор-1-этил-N'- ((3-метил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5Н- циклопента[b]пи ридин-4- ил)карбамоил)- 1Н-пирозол-3- сульфонимидам ид	CHIR ALPA К IЕ, 2 × 25 см, 5 МКМ	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	451
560	729a		(S)- или (R)-4- хлор-1-этил-N'- ((3-метил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5Н- циклопента[b]пи ридин-4- ил)карбамоил)- 1Н-пирозол-3-	CHIR ALPA К IЕ, 2 × 25 см, 5 МКМ	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	451

			сульфонимидам			
			ид			

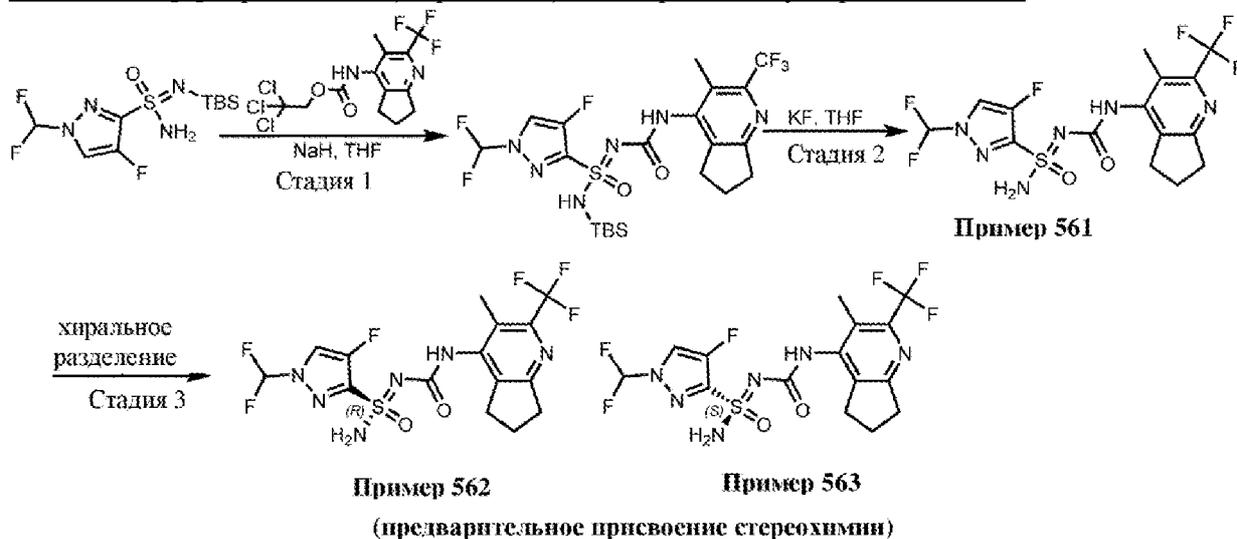
Пример 561

1-(Дифторметил)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид (схема IX)

Примеры 562 и 563**Пример 562****Пример 563**

(предварительное присвоение стереохимии)

(R)- и (S)- 1-(дифторметил)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид



Стадия 1. N-(трет-бутилдиметилсилил)-1-(дифторметил)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор N'-((трет-бутилдиметилсилил)-1-(дифторметил)-4-фтор-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид (150 мг, 0,46 ммоль) в THF (10 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 54,8 мг, 1,37 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем в перемешиваемый раствор добавляли 2,2,2-трихлорэтил-(3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-

ил)карбамат (179 мг, 0,46 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 1,0 мл MeOH. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 250 мг (96%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 571(M+1).

Стадия 2. 1-(Дифторметил)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-1-(дифторметил)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамида (250 мг, 0,45 ммоль) в THF (5,0 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл добавляли KF (131 мг, 2,25 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 8% В до 28% В за 7 мин.; УФ 210/254 нм; Rt: 5,32 мин. В результате этого получали 155 мг (74%) соединения из **примера 561** в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 457 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,04 (br s, 2H), 7,86 (t, *J*=58,4 Гц, 1H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H).

Стадия 3. Хиральное разделение

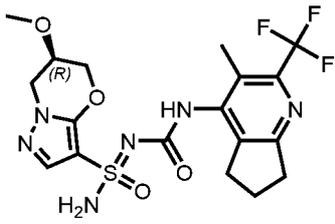
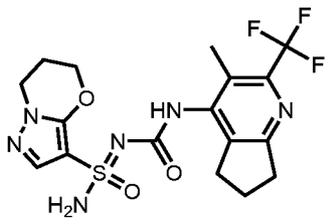
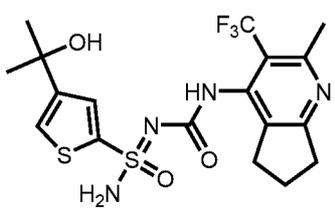
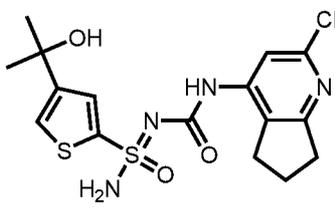
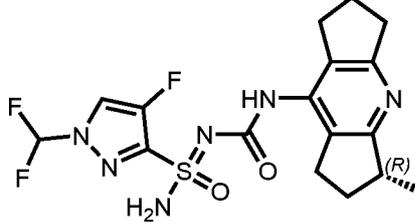
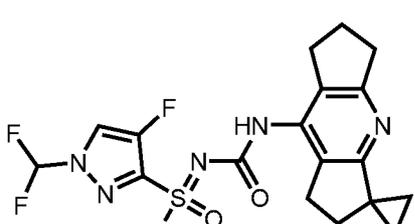
Соединение из **примера 561** (150 мг) выделяли с помощью препаративной хиральной HPLC с применением следующих условий: CHIRALPAK IG, 20 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (0,1% FA), подвижная фаза В: EtOH; расход: 20 мл/мин.; градиент: 20% В; 220/254 нм; Rt₁: 6,505 мин. (пример 562); Rt₂: 8,721 мин. (пример 563); в результате этого получали 37,0 мг соединения из **примера 562** с последующим получением 42,4 мг соединения из **примера 563**, обоих в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 562: MS-ESI: 457 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,11 (br s, 2H), 7,86 (t, *J*=58,4 Гц, 1H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H).

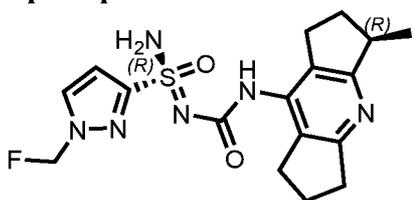
Пример 563: MS-ESI: 457 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,11 (br s, 2H), 7,86 (t, *J*=58,4 Гц, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H).

Таблица 49. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **561** и на схеме **IX**, из подходящих исходных материалов.

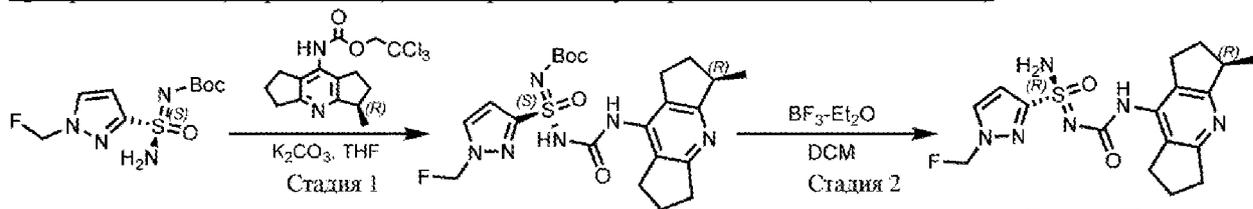
№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺

564		(6R)-6-Метокси-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфонимидамид	475
565		N'-((3-Метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфонимидамид	445
566		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	463
567		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	449
568		1-(Дифторметил)-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	429
569		1-(Дифторметил)-4-фтор-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	441

570		N'-((2,3-Дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	479
571		N'-((2,3-Дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	437
572		1-(Дифторметил)-N'-((3-этил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимид	471

Пример 573

(R)-1-(Фторметил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид (схема X)

**Пример 573**

Стадия 1. трет-Бутил-((R)-(1-(фторметил)-1H-пиразол-3-ил)-3-((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)уреидо)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат

В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-(амино-(1-(фторметил)-1H-пиразол-3-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (10 мг, 0,036 ммоль) в THF (1,0 мл) в закрытой пробирке объемом 8 мл добавляли K₂CO₃ (24,8 мг, 0,18 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтил-(R)-(3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамат (13 мг, 0,036 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 20 мл EtOAc. Твердые

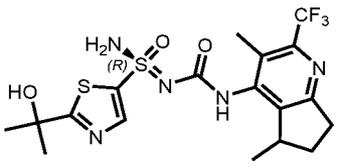
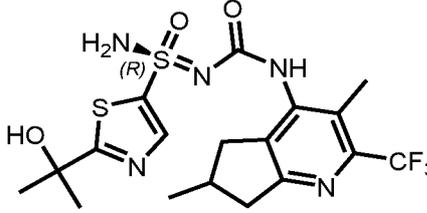
вещества отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате этого получали 11 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 493 (M+1).

Стадия 2. (R)-1-(Фторметил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид

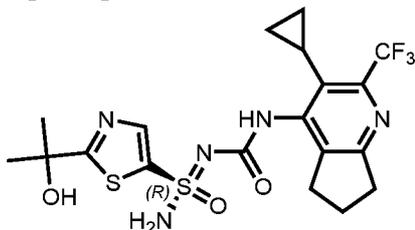
В перемешиваемый раствор трет-бутил-((R)-1-(фторметил)-1H-пиразол-3-ил)-(3-((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)уреидо)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (10 мг) в DCM (10 мл) в закрытой пробирке объемом 20 мл добавляли по каплям $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (47 вес. %, 0,050 мл, 0,40 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 90 мин. при к. т. Полученный раствор гасили с помощью 2,0 мл MeOH. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и ACN (от 3% до 30% за 7 мин.); УФ 254/220 нм; Rt: 6,13 мин. В результате этого получали 0,80 мг (5,7% за 2 стадии) соединения из примера 573 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 393 (M+1).

Таблица 50. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 573 и на схеме X, из подходящих исходных материалов. Структуры из примеров 575 и 576 обозначали на основании их протонного ЯМР при сравнении с подобными соединениями из литературы (*Journal of Organic Chemistry*. 2013, 78(11), 5349-5356).

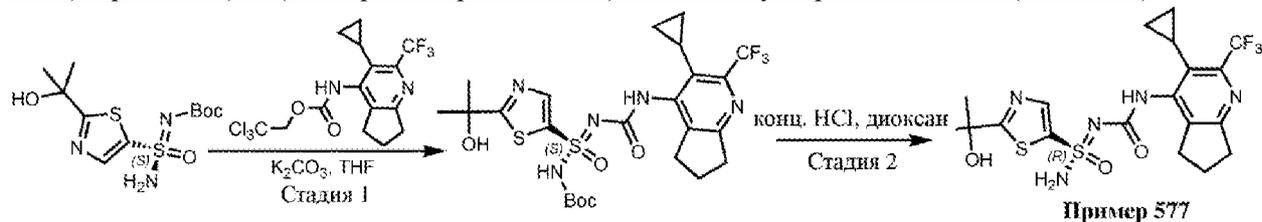
№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
574		Смесь (R)-N'-((3,5-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимида и (R)-N'-((3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимида	478

575		(R)-N'-((3,5-Диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	478
576		(R)-N'-((3,6-Диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	478

Пример 577



(R)-N'-((3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид (схема XI)



Пример 577

Стадия 1. трет-Бутил-(S)-(N-((3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат

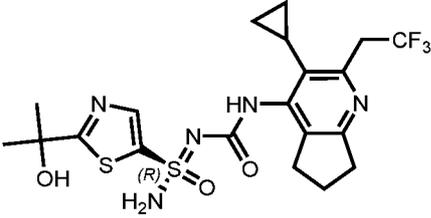
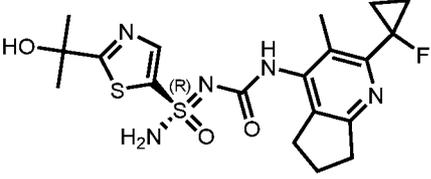
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-(амино-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (90 мг, 0,28 ммоль) в THF (10 мл) в закрытой пробирке объемом 20 мл добавляли K₂CO₃ (193 мг, 1,4 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтил-(3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамат (117 мг, 0,28 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Полученный раствор разбавляли с помощью 50 мл EtOAc. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. В результате этого получали 100 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 590 (M+1).

Стадия 2. (R)-N'-((3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-

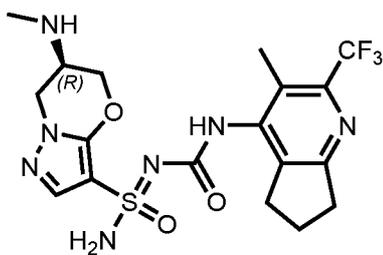
циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

Перемешивали раствор трет-бутил-(S)-(N-((3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид)карбамата (100 мг, 0,17 ммоль) в смеси 4 М HCl/диоксан (4 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 7% В до 20% В за 10 мин.; УФ 210/254 нм; Rt₁: 11,03 мин. В результате этого получали 30 мг (22% за 2 стадии) соединения из **примера 577** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 490 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (br s, 2H), 6,28 (s, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 0,93-0,80 (m, 2H), 0,44-0,30 (m, 2H).

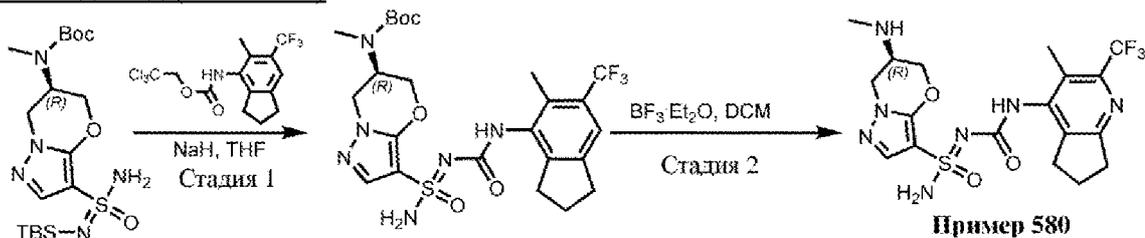
Таблица 51. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 577 и на схеме XI, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
578		(R)-N'-((3-Циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	504
579		(R)-N'-((2-(1-Фторциклопропил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	454

Пример 580



(6R)-N'-((3-Метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-6-(метиламино)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфонимид (схема XII)



Стадия 1. трет-Бутилметил-((6R)-3-(N'-((5-метил-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-6-ил)карбамат

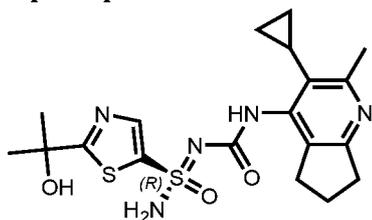
В перемешиваемый раствор трет-бутил-((6R)-3-(N'-((трет-бутилдиметилсилил)сульфамидимидоил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-6-ил)(метил)карбамата (100 мг, 0,22 ммоль) в THF (5,0 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли NaH (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 18 мг, 0,44 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой, с последующим добавлением порциями 2,2,2-трихлорэтил-(5-метил-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамата (88 мг, 0,22 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 30 мл EtOAc, объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 100 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 573 (M+1).

Стадия 2. (6R)-N'-((3-Метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-6-(метиламино)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфонимид

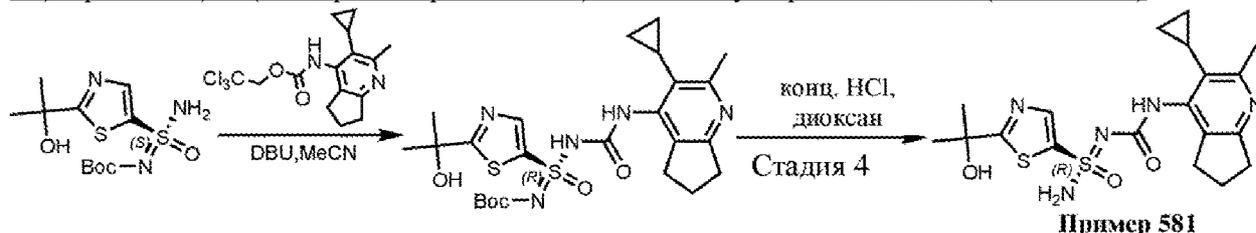
В перемешиваемый раствор трет-бутилметил-((6R)-3-(N'-((5-метил-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-6-ил)карбамата (80 мг, 0,14 ммоль) в DCM (3 мл) в круглодонной колбе объемом 25 мл добавляли по каплям BF₃·Et₂O (47 вес. %, 0,05 мл, 0,40 ммоль) при перемешивании при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 1,0 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 10 мл EtOAc и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали.

Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 16% В до 31% В за 7 мин.; 210/254 нм; R_{t1}: 6,05 мин. В результате этого получали 50 мг (48%, за две стадии) соединения из **примера 580** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 474 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 4,40-4,19 (m, 3H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,92 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,84 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13-1,99 (m, 2H).

Пример 581



(R)-N'-((3-Циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид (схема XIII)



Стадия 1. трет-Бутил-(R)-((3-(3-циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)уреидо)-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат

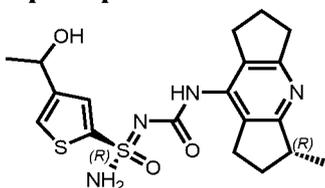
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(S)-(амино-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата (71 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (10 мл) в круглодонной колбе объемом 25 мл добавляли DBU (100 мг, 0,66 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтил-(3-циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат (80 мг, 0,22 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 35°C на масляной бане. Затем реакцию гасили путем добавления 6,0 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 5 × 20 мл EtOAc и органические слои объединяли и концентрировали. В результате этого получали 160 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 536 (M+1).

Стадия 2. (R)-N'-((3-Циклопропил-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид

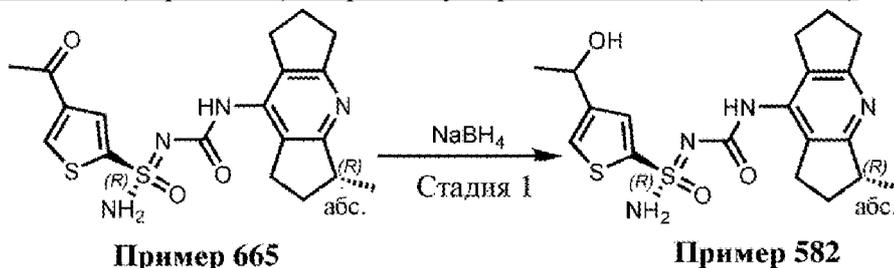
В перемешиваемый раствор трет-бутил-(R)-((3-(3-циклопропил-2-метил-6,7-

дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)уреидо)-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамата (120 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли по каплям конц. HCl (12 М, 0,10 мл, 1,2 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Регулировали значение pH смеси до pH 7 с помощью насыщ. NaHCO₃ (водн.), затем ее экстрагировали с помощью 5 × 20 мл EtOAc и органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 5% фазы В до 28% за 7 мин.); УФ 210/254 нм; Rt₁: 6,05 мин. В результате этого получали 45 мг (46% за две стадии) соединения из **примера 581** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 436 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (br s, 2H), 6,28 (s, 1H), 2,81-2,64 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 0,88-0,77 (m, 2H), 0,32-0,25 (m, 2H).

Пример 582



(R)-4-(1-Гидроксиэтил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид (схема XIV)

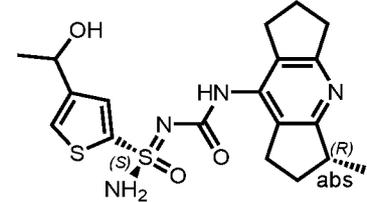


Стадия 1. (R)-4-(1-Гидроксиэтил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид

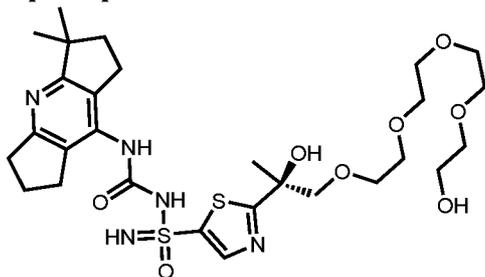
В перемешиваемый раствор (R)-4-ацетил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамида (200 мг, 0,48 ммоль) в MeOH (20 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли порциями NaBH₄ (54 мг, 1,43 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл 1 М HCl. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2 × 50 мл EtOAc и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 5% фазы В до 25% за 7 мин.); УФ 210/254 нм, Rt: 6,63 мин. В результате этого получали 160 мг (80%) соединения из **примера 582** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 421 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s,

1H), 7,71 (br s, 2H), 7,60 (s, 2H), 5,33 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,85-2,60 (m, 6H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,35 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,20 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

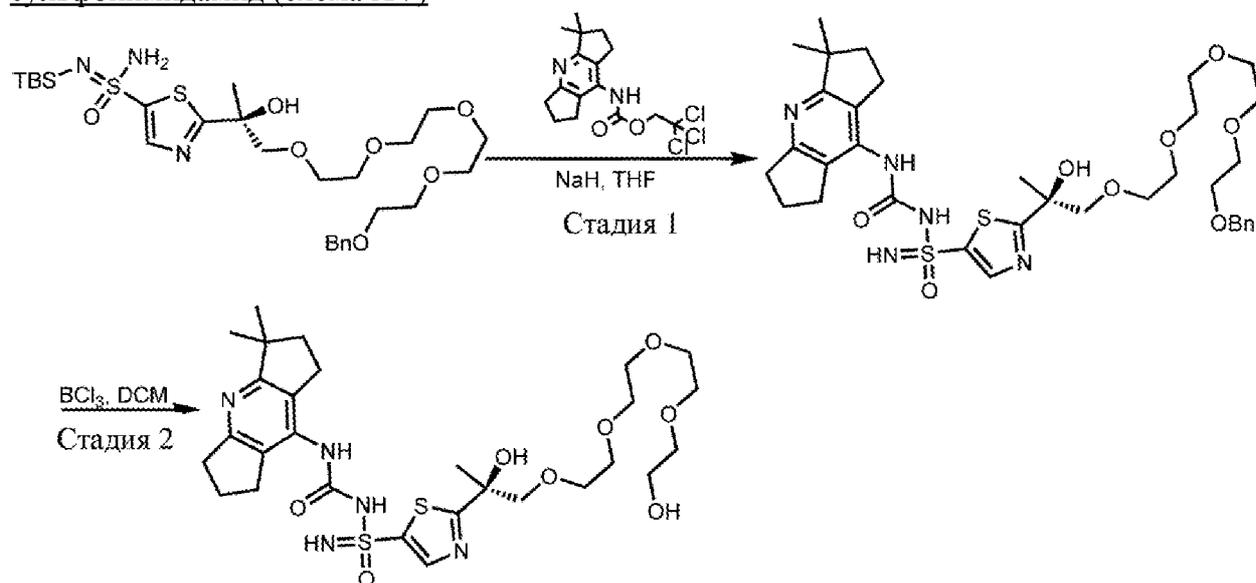
Таблица 52. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 582 и на схеме XIV, из соединения из примера 666.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
583		(S)-4-(1-Гидроксиэтил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	421

Пример 584



2-(((S)-1,14-Дигидрокси-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-14-ил)-N-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема XV)



Пример 584

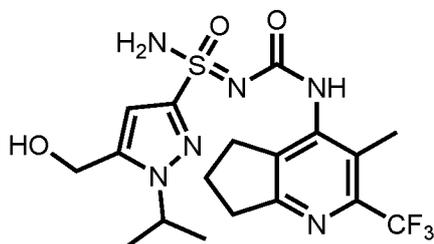
Стадия 1. N-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-((S)-16-гидрокси-1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагептадекан-16-ил)тиазол-5-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор N'-((трет-бутилдиметилсилил)-2-((S)-16-гидрокси-1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагептадекан-16-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (100 мг, 0,16 ммоль) в THF (5,0 мл) в круглодонной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота добавляли 2,2,2-трихлорэтил-(3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]-пиридин-8-ил)карбамат (60 мг, 0,16 ммоль) и NaN (60 вес. % дисперсия в минеральном масле, 13 мг, 0,32 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3 × 30 мл EtOAc и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток элюировали из силикагеля смесью DCM/MeOH (10:1). В результате этого получали 100 мг (85%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 732 (M+1).

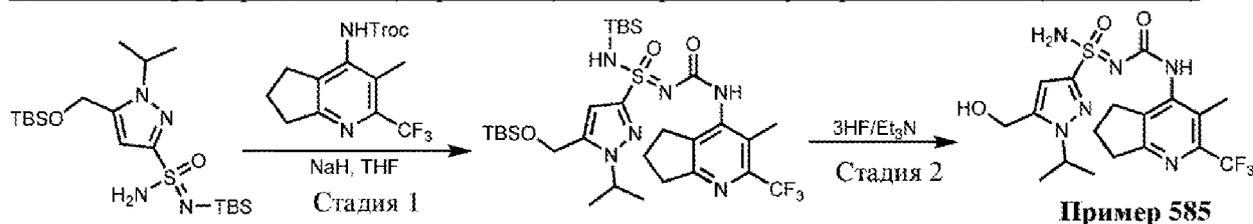
Стадия 2. 2-((S)-1,14-Дигидрокси-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-14-ил)-N-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор N-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-((S)-16-гидрокси-1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагептадекан-16-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (80 мг, 0,11 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли по каплям BCl₃ в DCM (1 M, 0,46 мл, 0,46 ммоль) при 0°C на бане со льдом/водой в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (10 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (80 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 18% В до 28% В за 7 мин.; УФ 210/254 нм; Rt₁: 6,20 мин. В результате этого получали 18,7 мг (27%) соединения из **примера 584** в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 642 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 8,19 (s, 1H), 3,90-3,48 (m, 18H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,89-2,72 (m, 4H), 2,20-2,01 (m, 2H), 2,01-1,80 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Пример 585



5-(Гидроксиметил)-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид (схема XVI)



Стадия 1. N-(трет-Бутилдиметилсилил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

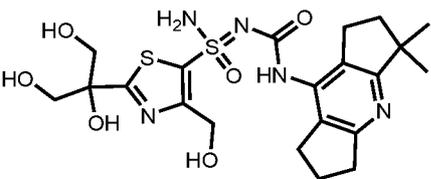
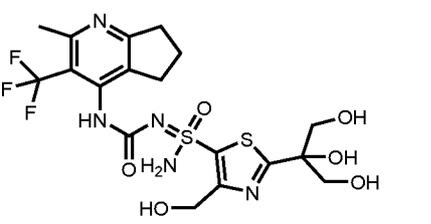
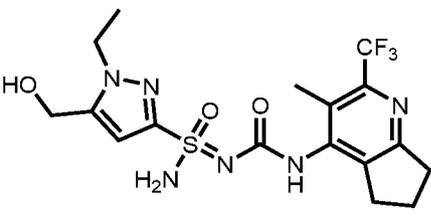
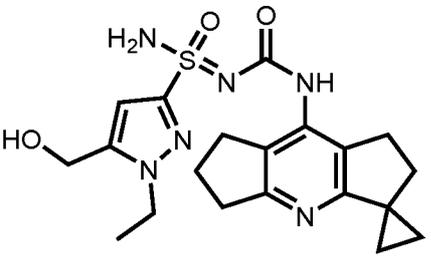
В перемешиваемый раствор N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамида (300 мг, 0,67 ммоль) в THF (5,0 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. %, дисперсия в минеральном масле, 80,4 мг, 2,01 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при 0°C. В вышеуказанную смесь добавляли по каплям 2,2,2-трихлорэтил-(3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат (263 мг, 0,67 ммоль) в THF (3,0 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью воды/льда (10 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC со смесью PE/EtOAc (4:1). В результате этого получали 375 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 689 (M+1).

Стадия 2. 5-(Гидроксиметил)-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамида (370 мг, 0,54 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли порциями тригидрофторид триэтиламина (0,33 мл, 2,03 ммоль, 4,50 экв.) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% В до 35% В за 7 мин.; УФ 254/210 нм; Rt₁: 6,22 мин. В результате этого получали 100 мг (40%) соединения из примера 585 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 461 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,41 (br s, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,46 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,75-4,61 (m, 1H), 4,55 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,90 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,80 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,39 (t, J=6,6 Гц,

6Н).

Таблица 53. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 544 и на схеме VIII, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
586		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(1,2,3-тригидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	512
587		4-(Гидроксиметил)-N'-((2-метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(1,2,3-тригидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	526
588		1-Этил-5-(гидроксиметил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	447
589		1-Этил-5-(гидроксиметил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b, е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	431

590		1-Этил-5-(гидроксиметил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	419
591		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-1-этил-5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	433

Таблица 54. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **250** и на схеме **III**, из подходящих исходных материалов.

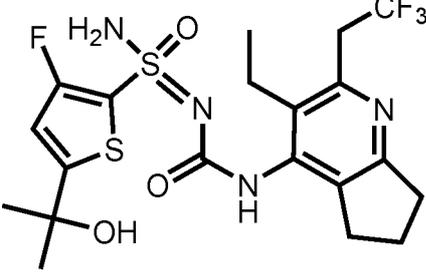
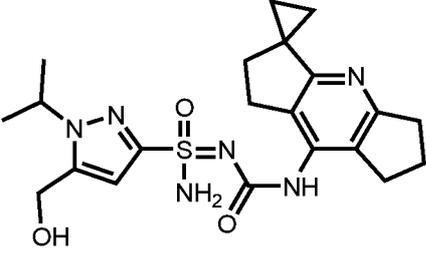
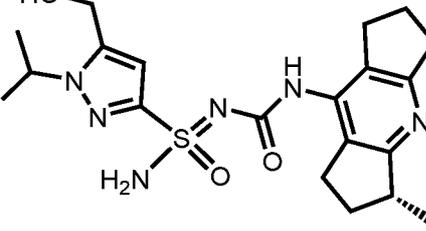
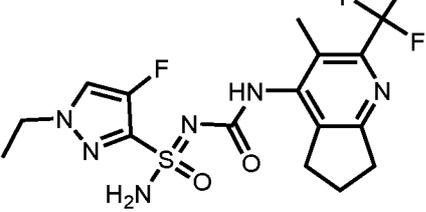
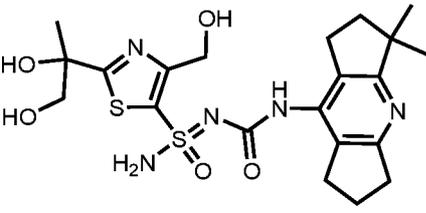
№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
592		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-4-((диметиламино)метил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	507

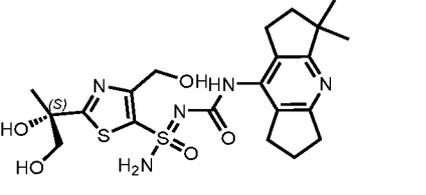
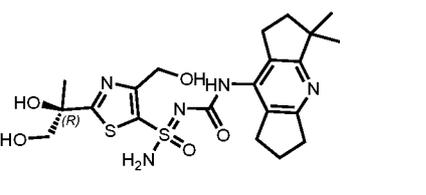
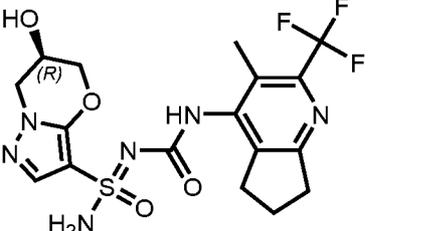
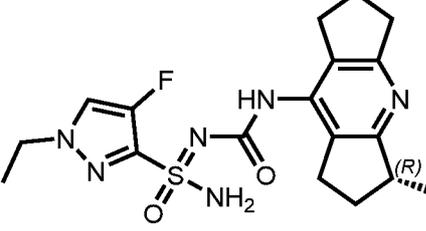
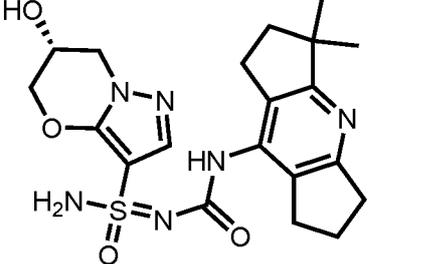
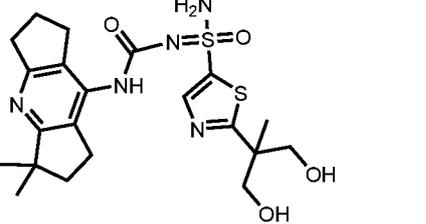
Таблица 55. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **49** и на схеме **3**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
593		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	436

Таблица 56. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **236** и на схеме **II**, из подходящих

исходных материалов.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
594		N'-((3-Этил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	509
595		5-(Гидроксиметил)-1-изопропил-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дипиридин[b, e]]-8'-ил)карбамоил)-1H-пирозол-3-сульфонимидамид	445
596		5-(Гидроксиметил)-1-изопропил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродипиридин[b, e]]-8-ил)карбамоил)-1H-пирозол-3-сульфонимидамид	433
597		1-Этил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пирозол-3-сульфонимидамид	435
598		2-(1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродипиридин[b, e]]-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)тиазол-5-сульфонимидамид	496

599		2-((S)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)тиазол-5-сульфонимидамид	496
600		2-((R)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)тиазол-5-сульфонимидамид	496
601		(6R)-6-Гидрокси-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфонимидамид	461
602		1-Этил-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	407
603		(6R)-N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-6-гидрокси-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-сульфонимидамид	447
604		2-(1,3-Дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	480

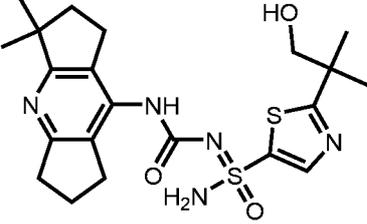
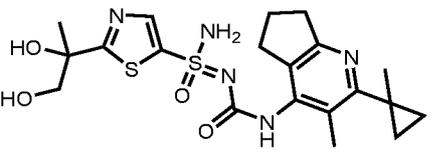
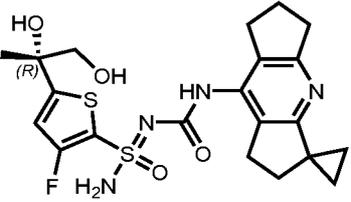
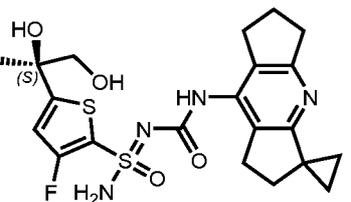
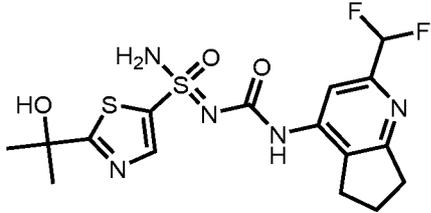
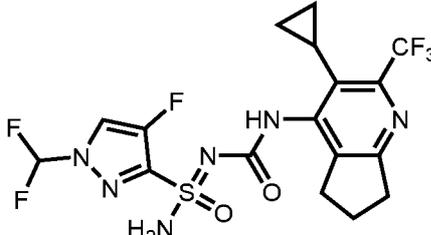
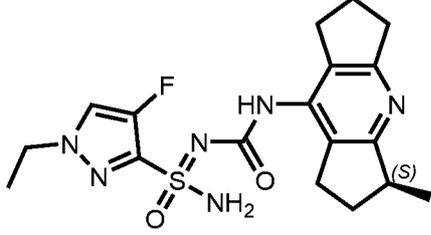
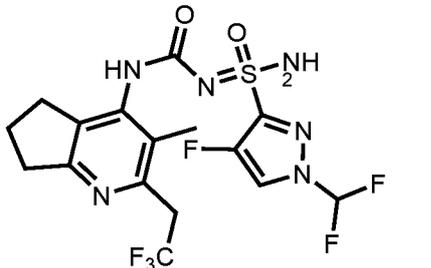
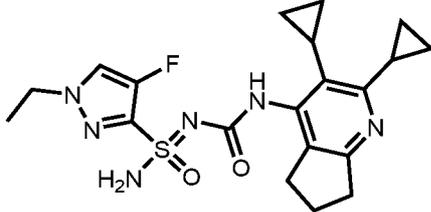
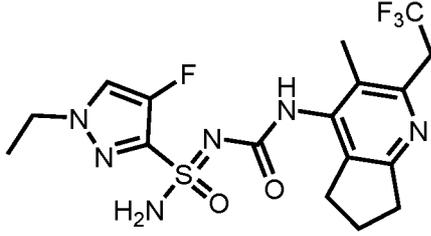
		сульфонимидамид	
605		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	464
606		2-(1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(1-метилциклопропил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	466
607		5-((R)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-3-фтор-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b, е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	481
608		5-((S)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-3-фтор-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b, е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	481

Таблица 57. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **252** и на схеме **V**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
-----------	-----------	---------------------------------	---------------------------------

609		N'-((3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	489
610		N'-((3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	507
611		N'-((2-(1-Фторциклопропил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	453
612		3-Фтор-N'-((2-(1-фторциклопропил)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	471
613		Этил-4-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)амино)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-16-сульфанилиден)уреидо)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-2-карбоксилат	582

614		N'-((2-(Дифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	432
615		N'-((3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимид	483
616		1-Этил-4-фтор-N'-(((S)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b],e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	407
617		1-(Дифторметил)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	471
618		N'-((2,3-Дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимид	433
619		1-Этил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	449

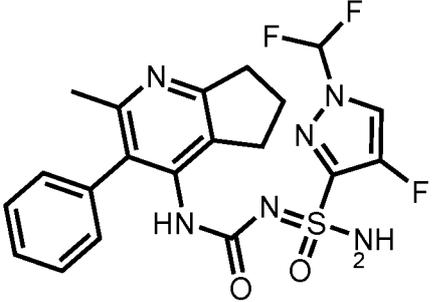
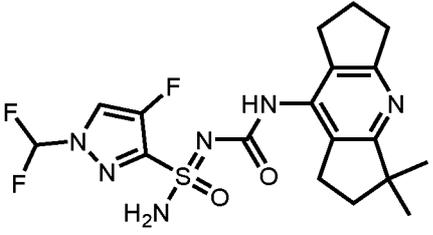
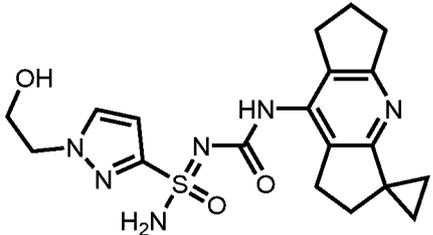
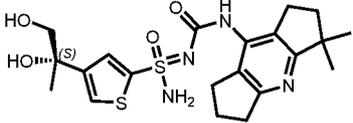
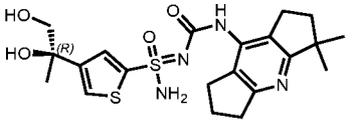
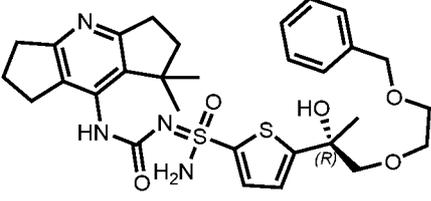
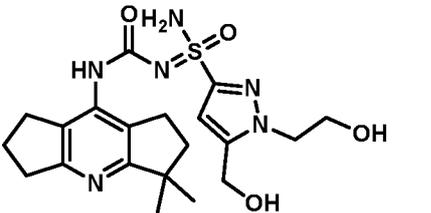
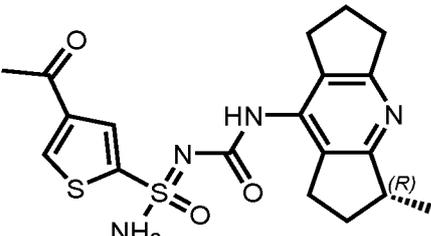
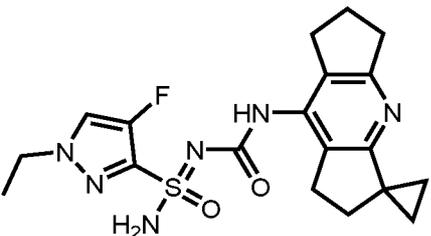
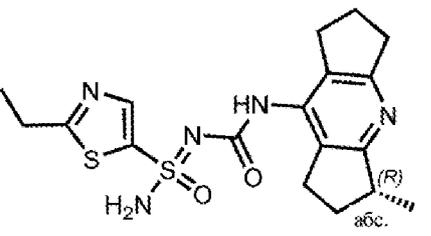
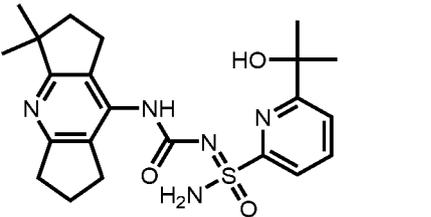
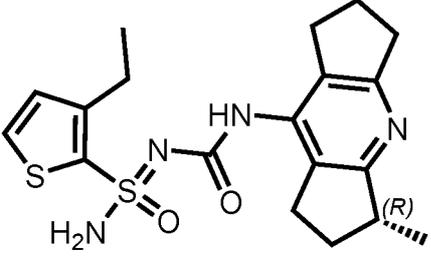
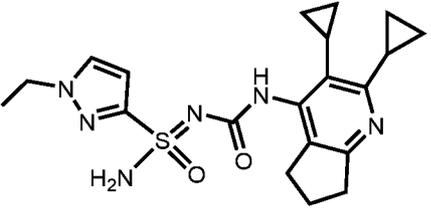
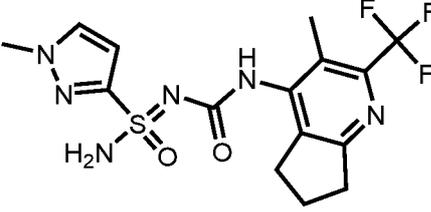
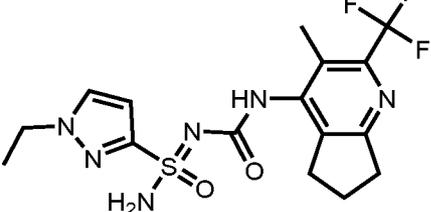
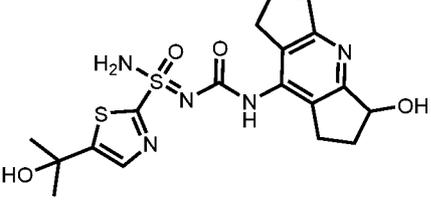
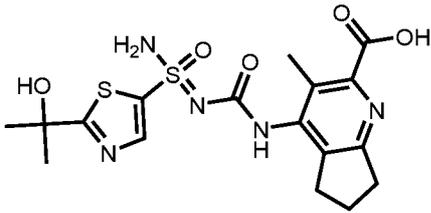
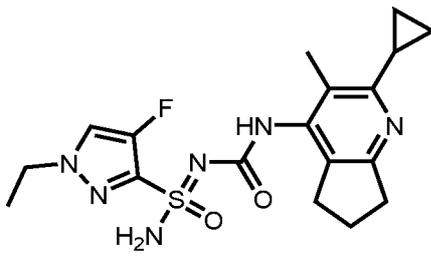
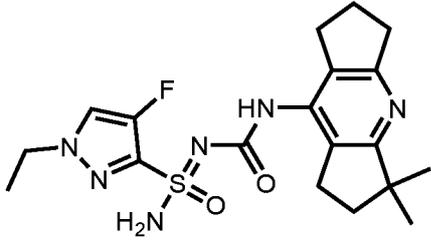
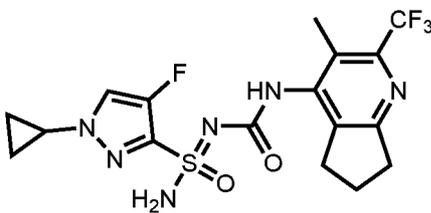
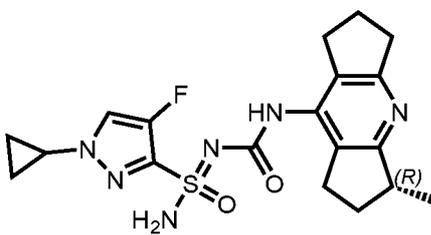
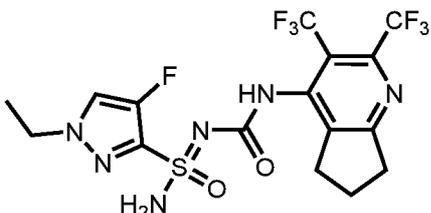
620		1-(Дифторметил)-4-фтор-N'-((2-метил-3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидаид	465
621		1-(Дифторметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,6-b]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидаид	443

Таблица 58. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 9 и на схеме 2, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
622		1-(2-Гидроксиэтил)-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b, e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидаид	417
623		4-((S)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,6-b]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидаид	465
624		4-((R)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,6-b]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-	465

		сульфонимидамид	
625		5-((R)-1-(2-(Бензилокси)этокси)-2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1,1-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	599
626		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	449
627		4-Ацетил-N'-((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	419
628		1-Этил-4-фтор-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b, е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	419
629		2-Этил-N'-((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	406

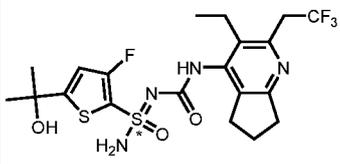
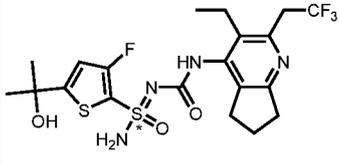
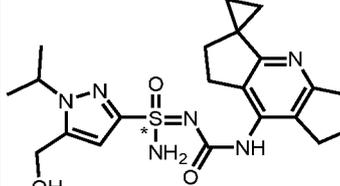
630		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-сульфонимидамид	444
631		3-Этил-N'-((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	404
632		N'-((2,3-Дициклопропил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	415
633		1-Метил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	403
634		1-Этил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	417
635		N'-((3-Гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	438

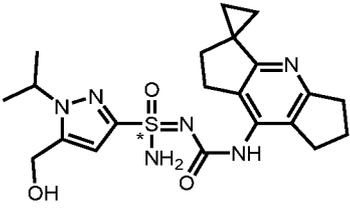
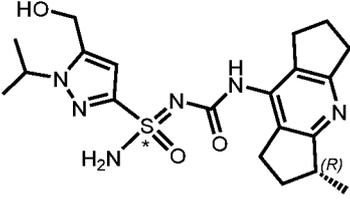
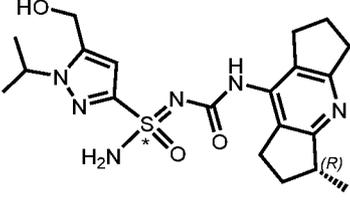
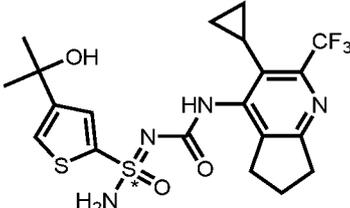
636		4-(3-(Амино(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-16-сульфанилиден)уреидо)-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-2-карбоновая кислота	440
637		N'-((2-Циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	407
638		N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	421
854		1-Циклопропил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	447
855		1-Циклопропил-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	419
856		N'-((2,3-бис(Трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	489

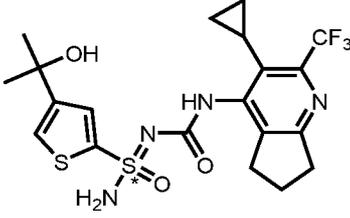
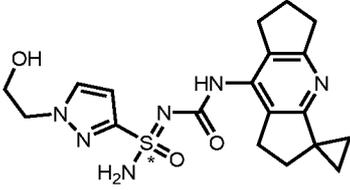
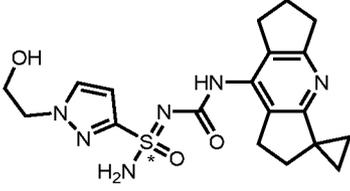
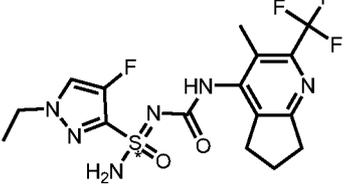
857		1-Циклопропил-4-фтор-N'- ((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H- спиро[циклопропан-1,3'- дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)-1H-пиразол-3- сульфонимидамид	431
858		1-Циклопропил-4-фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H- пиразол-3-сульфонимидамид	405
859		1-Циклопропил-N'-((3-метил-2- (трифторметил)-6,7-дигидро- 5H-циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-1H-пиразол-3- сульфонимидамид	429
860		1-Циклопропил-N'-(((R)-3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H- пиразол-3-сульфонимидамид	401
861		1-Циклопропил-N'-((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопропан-1,3'- дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)-1H-пиразол-3- сульфонимидамид	413
862		1-Циклопропил-N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H- пиразол-3-сульфонимидамид	387

Таблица 59. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических и смесей диастереомерных примеров, описанных выше, с помощью хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в

таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * при хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия по данному центру не была определена. Присвоенная стереохимия в названиях соединений является предварительной. Некоторые стереоцентры атомов углерода обозначали произвольно для целей регистрации, такие как спиртовые центры в примерах 661-664.

№ пр.	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H] ⁺
639		(R)- или (S)-N'-((3-этил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IA, 4,6 × 50 мм; 3 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	509
640		(S)- или (R)-N'-((3-этил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IA, 4,6 × 50 мм; 3 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	509
641		(R)- или (S)-5-(гидроксиметил)-1-изопропил-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b],e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	445

642		(S)- или (R)-5- (гидроксиметил)-1- изопропил-N'-((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопропан-1,3'- дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)-1H-пиразол- 3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	445
643		(R)- или (S)-5- (гидроксиметил)-1- изопропил-N'-(((R)-3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-1H-пиразол- 3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	433
644		(S)- или (R)-5- (гидроксиметил)-1- изопропил-N'-(((R)-3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-1H-пиразол- 3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	433
645		(S)- или (R)-N'-((3- циклопропил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,2% DEA)	489

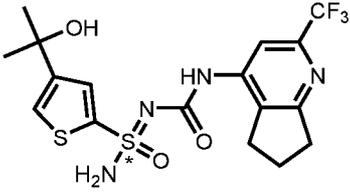
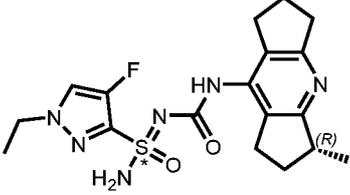
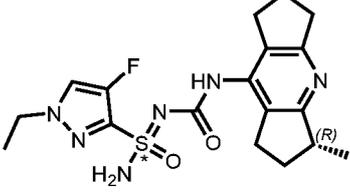
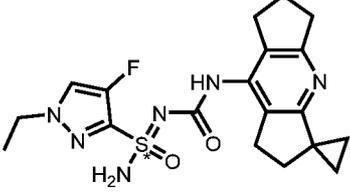
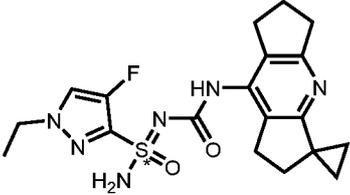
646		(R)- или (S)-N'-((3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,2% DEA)	489
647		(R)- или (S)-1-(2-гидроксиэтил)-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	417
648		(S)- или (R)-1-(2-гидроксиэтил)-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	417
649		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм;	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	435

650		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор- N'-((3-метил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-1H-пиразол- 3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм;	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	435
651		(R)-4-((S)-1,2- Дигидроксипропан-2-ил)- N'-((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	465
652		(S)-4-((S)-1,2- Дигидроксипропан-2-ил)- N'-((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	465
653		(R)-4-((R)-1,2- Дигидроксипропан-2-ил)- N'-((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 4,6 × 50 мм,3 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	465
654		(S)-4-((R)-1,2- Дигидроксипропан-2-ил)- N'-((3,3-диметил- 1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 4,6 × 50 мм,3 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	465

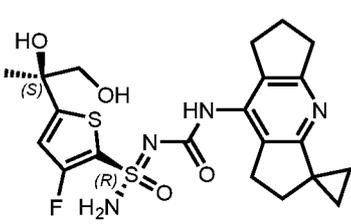
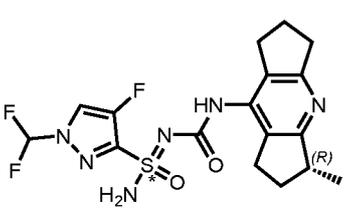
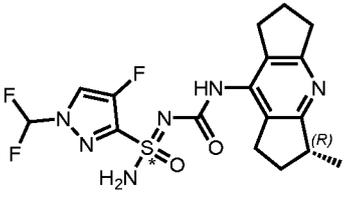
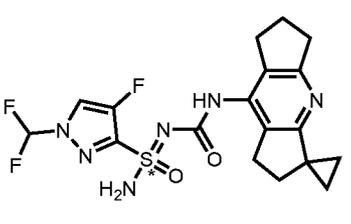
		гексагидродициклопента[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид			
655		(S)- или (R)-(6R)-6- метокси-N'-((3-метил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-6,7- дигидро-5Н-пиразоло[5,1- b][1,3]оксазин-3- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	475
656		(R)- или (S)-(6R)-6- метокси-N'-((3-метил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-6,7- дигидро-5Н-пиразоло[5,1- b][1,3]оксазин-3- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	475
657		(R)- или (S)-N'-((3-метил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-6,7- дигидро-5Н-пиразоло[5,1- b][1,3]оксазин-3- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (0,1% FA)	445
658		(S)- или (R)-N'-((3-метил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-6,7-	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (0,1% FA)	445

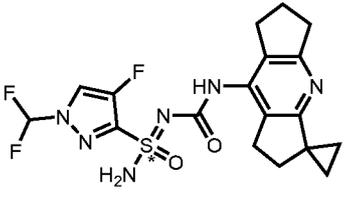
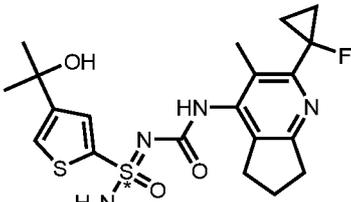
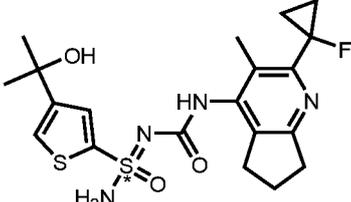
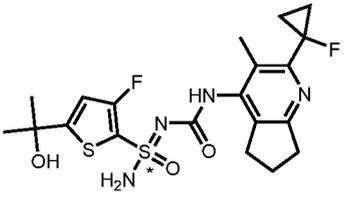
		дигидро-5Н-пиразоло[5,1- b][1,3]оксазин-3- сульфонимидамид			
659		(R)- или (S)-N'-((3- циклопропил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IF, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	507
660		(S)- или (R)-N'-((3- циклопропил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5Н- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IF, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	507
661		(S)-4-((R)- или -(S)-1- гидроксиэтил)-N'-(((R)-3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидроиндолизино[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	35% MeOH (8 мМ NH ₃ -MeO H) в CO ₂	421
662		(S)-4-((S)- или -(R)-1- гидроксиэтил)-N'-(((R)-3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидроиндолизино[b, e]пиридин-8- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	35% MeOH (8 мМ NH ₃ -MeO H) в CO ₂	421

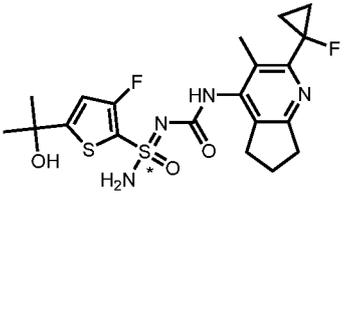
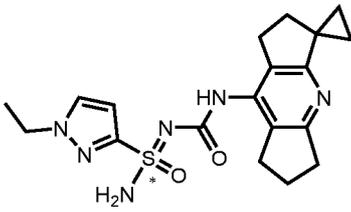
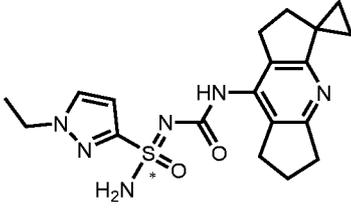
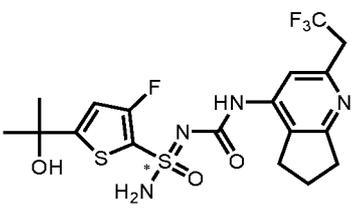
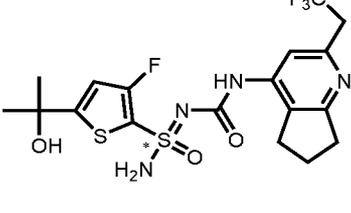
663		(R)-4-((R)- или -(S)-1-гидроксиэтил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	Reg-AD, 3 × 25 см, 5 мкм	45% MeOH (8 мМ NH ₃ ·MeO H) в CO ₂	421
664		(R)-4-((S)- или -(R)-1-гидроксиэтил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	Reg-AD, 3 × 25 см, 5 мкм	45% MeOH (8 мМ NH ₃ ·MeO H) в CO ₂	421
665		(R)- или (S)-4-ацетил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	40% MeOH (8 мМ NH ₃ ·MeO H) в CO ₂	419
666		(S)- или (R)-4-ацетил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	40% MeOH (8 мМ NH ₃ ·MeO H) в CO ₂	419
667		(R)- или (S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(((2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% FA)	449

668		(S)- или (R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% FA)	449
669		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	407
670		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	407
671		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	419
672		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	419

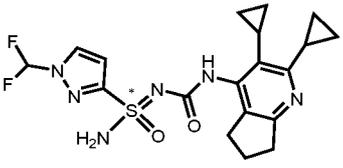
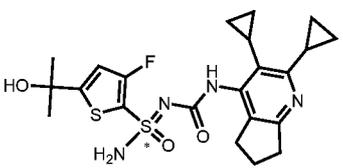
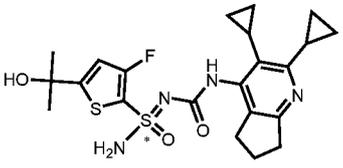
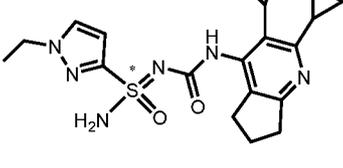
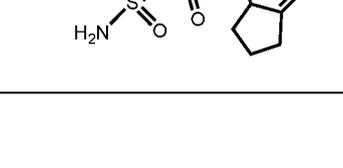
673		(S)- или (R)-2-этил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 3 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	406
674		(R)- или (S)-2-этил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-б]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 3 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	406
675		(S)-5-(((R)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-3-фтор-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[б,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ -MeO H)	481
676		(R)-5-(((R)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-3-фтор-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[б,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ -MeO H)	481
677		(S)-5-(((S)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-3-фтор-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ -MeO	481

		дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	мкм	Н)	
678		(R)-5-((S)-1,2- Дигидроксипропан-2-ил)-3- фтор-N'-((1',5',6',7'- тетрагидро-2'H- спиро[циклопропан-1,3'- дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO Н)	481
679		(R)- или (S)-1- (дифторметил)-4-фтор-N'- (((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-1H-пиразол- 3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	70% EtOH в Hex (0,1% ФА)	429
680		(S)- или (R)-1- (дифторметил)-4-фтор-N'- (((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8- ил)карбамоил)-1H-пиразол- 3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	70% EtOH в Hex (0,1% ФА)	429
681		(R)- или (S)-1- (дифторметил)-4-фтор-N'- (((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H- спиро[циклопропан-1,3'- дициклопента[b, е]пиридин]-8'- ил)карбамоил)-1H-пиразол- 3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% ФА)	441

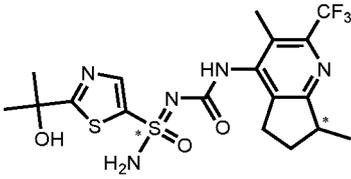
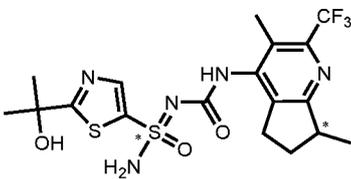
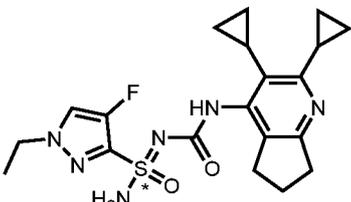
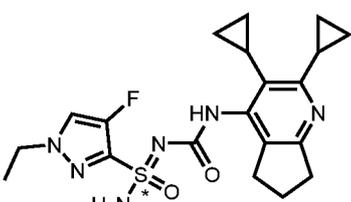
682		(S)- или (R)-1-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,е]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	441
683		(R)- или (S)-N'-((2-(1-фторциклопропил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	CHIRAL ПАК IG, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	453
684		(S)- или (R)-N'-((2-(1-фторциклопропил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	CHIRAL ПАК IG, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	453
685		(R)- или (S)-3-фтор-N'-((2-(1-фторциклопропил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	CHIRAL ПАК IE, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	471

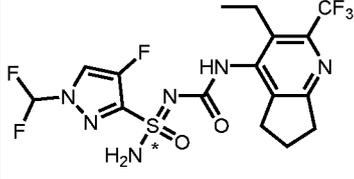
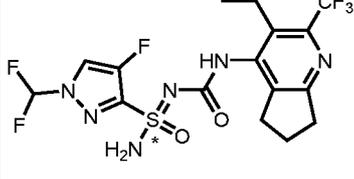
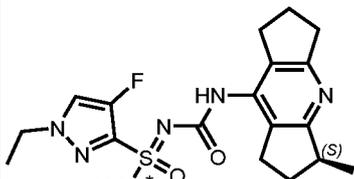
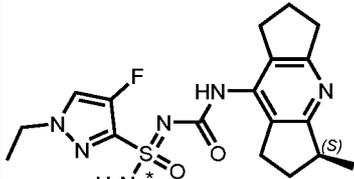
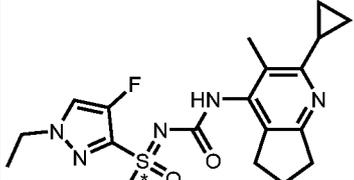
686		(S)- или (R)-3-фтор-N'-((2-(1-фторциклопропил)-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	471
687		(R)- или (S)-1-этил-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b],e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пирозол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	401
688		(S)- или (R)-1-этил-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b],e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пирозол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мм NH ₃ ·MeO H)	401
689		(R)- или (S)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(((2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	Колонка: CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	481
690		(S)- или (R)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(((2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	481

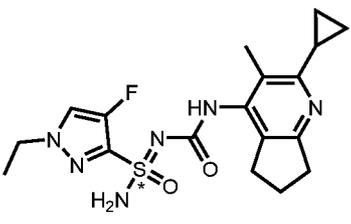
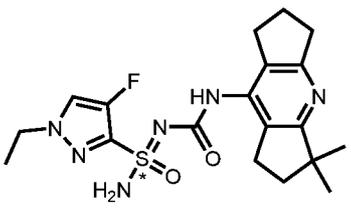
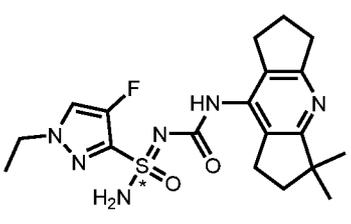
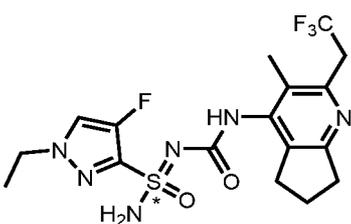
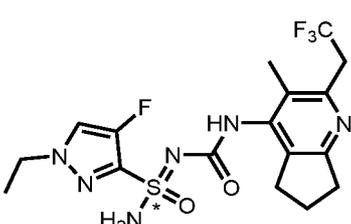
		сульфонимидамид			
691		(R)- или (S)-1-этил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК ID, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	417
692		(S)- или (R)-1-этил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК ID, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	417
693		(R)- или (S)-1-метил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	403
694		(S)- или (R)-1-метил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	403
695		(R)- или (S)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК ID, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	437

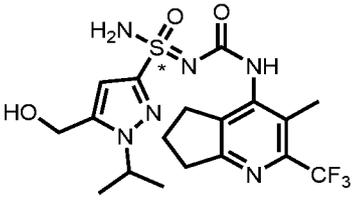
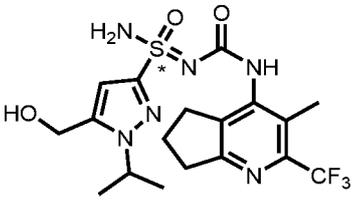
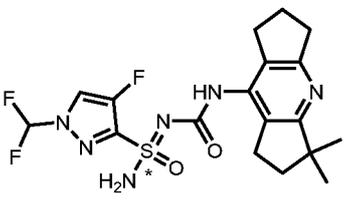
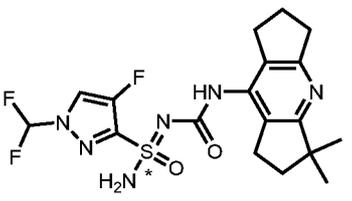
696		(S)- или (R)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2,0 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	437
697		(R)- или (S)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2,0 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	479
698		(S)- или (R)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2,0 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	479
699		(R)- или (S)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex:DCM =3:1 (10 мМ NH ₃ - MeOH)	415
700		(S)- или (R)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex:DCM =3:1 (10	415

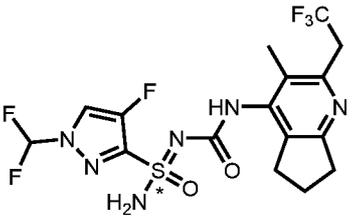
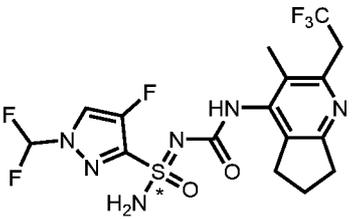
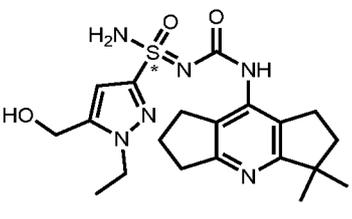
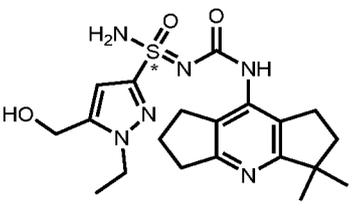
		ил)карбамоил)-1-этил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид		мМ NH ₃ -MeOH)	
701		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	424
702		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-изопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	424
703		(R/S, S)- или (R/S, R)-N'-((3,7-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 273)	Chiralpak IA, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,1% FA)	478
704		(R/S, R)- или (R/S, S)-N'-((3,7-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 273)	Chiralpak IA, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,1% FA)	478

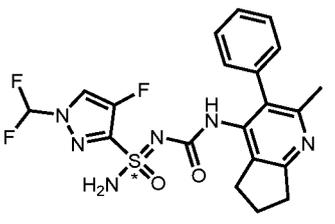
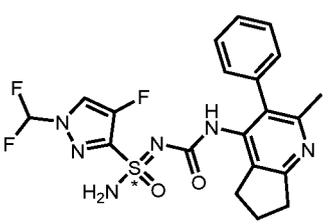
705		<p>(S, R)- или (S, S)-N'-((3,7- диметил-2-(трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид (из примера 704)</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>20% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	478
706		<p>(R, R)- или (R, S)-N'-((3,7- диметил-2-(трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид (из примера 704)</p>	<p>CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>20% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	478
707		<p>(R)- или (S)-N'-((2,3- дициклопропил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-1-этил-4- фтор-1H-пиразол-3- сульфонимидамид</p>	<p>Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	433
708		<p>(S)- или (R)-N'-((2,3- дициклопропил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-1-этил-4- фтор-1H-пиразол-3- сульфонимидамид</p>	<p>Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>30% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	433

709		(R)- или (S)-1- (дифторметил)-N'-((3-этил- 2-(трифторметил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-4-фтор-1H- пиразол-3- сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,1% FA)	471
710		(S)- или (R)-1- (дифторметил)-N'-((3-этил- 2-(трифторметил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-4-фтор-1H- пиразол-3- сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,1% FA)	471
711		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор- N'-(((S)-3-метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b], е]пиридин-8- ил)карбамоил)-1H-пиразол- 3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	407
712		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор- N'-(((S)-3-метил-1,2,3,5,6,7- гексагидродициклопента[b], е]пиридин-8- ил)карбамоил)-1H-пиразол- 3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	407
713		(R)- или (S)-N'-((2- циклопропил-3-метил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-1-этил-4- фтор-1H-пиразол-3- сульфонимидамид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (0,1% FA)	407

714		(S)- или (R)-N'-((2-циклопропил-3-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (0,1% FA)	407
715		(R)- или (S)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (0,1% FA)	421
716		(S)- или (R)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (0,1% FA)	421
717		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	449
718		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	449

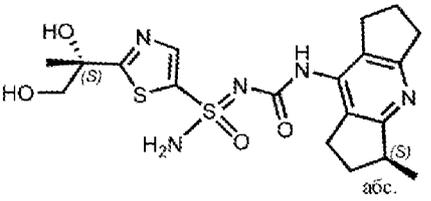
719		<p>(S)- или (R)-5-(гидроксиметил)-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL ПАК IC, 4,6 × 50 мм, 3 мкм</p>	<p>15% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	461
720		<p>(R)- или (S)-5-(гидроксиметил)-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL ПАК IC, 4,6 × 50 мм, 3 мкм</p>	<p>15% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	461
721		<p>(R)- или (S)-1-(дифторметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>15% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	443
722		<p>(S)- или (R)-1-(дифторметил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид</p>	<p>CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см, 5 мкм</p>	<p>15% EtOH в Hex (0,1% FA)</p>	443

723		(R)- или (S)-1-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоло[1,2- <i>b</i>]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	471
724		(S)- или (R)-1-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоло[1,2- <i>b</i>]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	471
725		(S)- или (R)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоло[1,2- <i>b</i>]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-этил-5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК AS, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH (8 мМ NH ₃ ·MeO H) в CO ₂	433
726		(R)- или (S)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндоло[1,2- <i>b</i>]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-этил-5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК AS, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH (8 мМ NH ₃ ·MeO H) в CO ₂	433

727		(R)- или (S)-1-(дифторметил)-4-фтор-N'-((2-метил-3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	465
728		(S)- или (R)-1-(дифторметил)-4-фтор-N'-((2-метил-3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	465

Соединения 908а, 952а, 983а - 984, и 986-1041а в таблице 1Е можно получать с применением одного или нескольких способов, применяемых для синтеза соединений из примеров 1-728.

Таблица 64. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 585 и на схеме XVI, из подходящих исходных материалов. Стереосенстры атомов углерода третичного спирта при тиазоле в примерах 729-732 обозначали произвольно для целей регистрации соединения.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
729		2-((S)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-(((S)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид (из хирального промежуточного соединения 117А и промежуточного соединения 262)	452

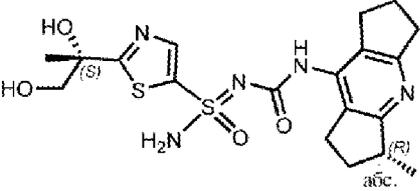
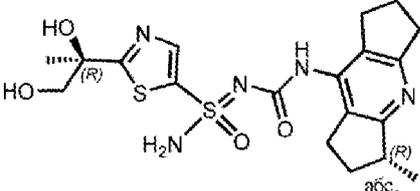
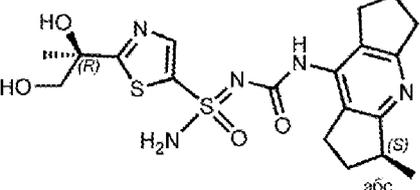
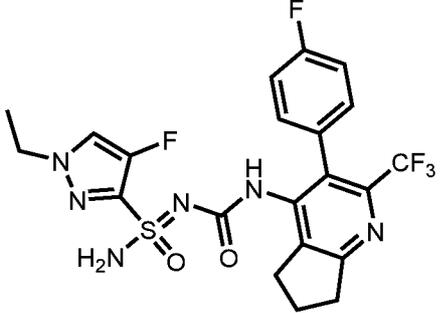
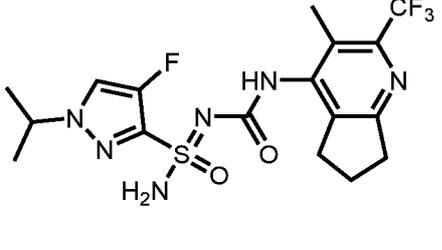
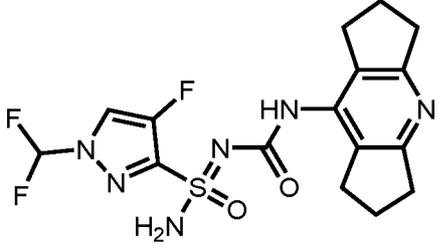
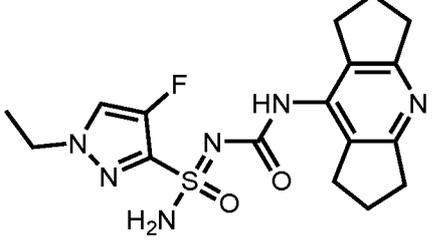
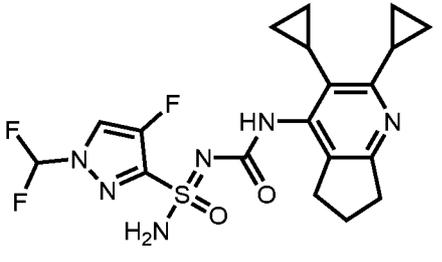
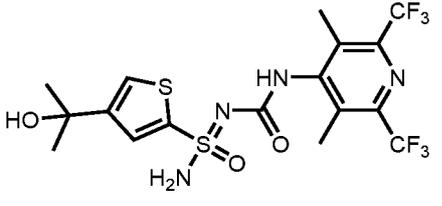
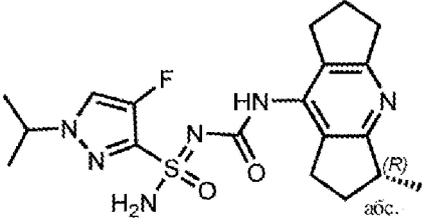
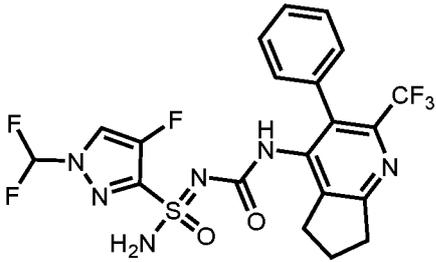
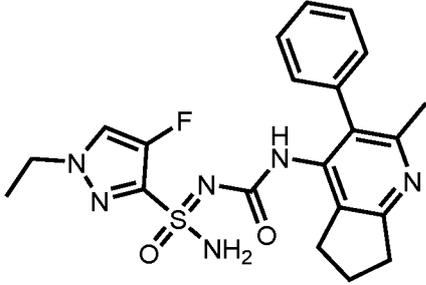
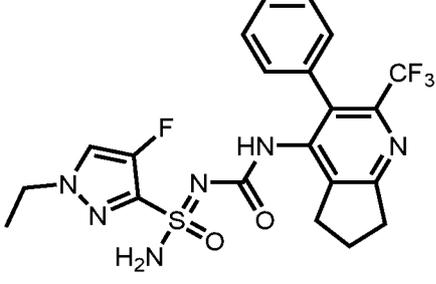
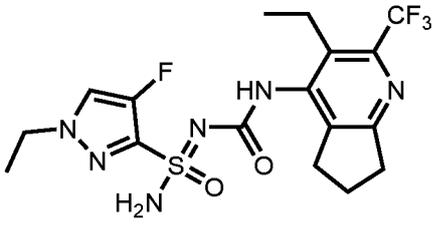
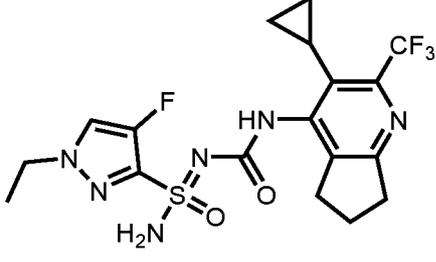
730		2-((S)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из хирального промежуточного соединения 117А и промежуточного соединения 161)	452
731		2-((R)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из хирального промежуточного соединения 117В и промежуточного соединения 161)	452
732		2-((R)-1,2-Дигидроксипропан-2-ил)-N'-(((S)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из хирального промежуточного соединения 117В и промежуточного соединения 262)	452

Таблица 65. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **252** и на схеме **V**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
-----------	-----------	---------------------------------	---------------------------------

733		1-Этил-4-фтор-N'-((3-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидаид	515
734		4-Фтор-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидаид	449
735		1-(Дифторметил)-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидаид	415
736		1-Этил-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидаид	393
737		N'-((2,3-Дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидаид	455
738		N'-((3,5-Диметил-2,6-бис(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидаид	505

739		4-Фтор-1-изопропил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид (из хирального промежуточного соединения 161)	421
740		1-(Дифторметил)-4-фтор-N'-((3-фенил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	519
741		1-Этил-4-фтор-N'-((2-метил-3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	443
742		1-Этил-4-фтор-N'-((3-фенил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимид	497
743		1-Этил-N'-((3-этил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимид	449
744		N'-((3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимид	461

745		1-Этил-4-фтор-N'-((3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	429
746		1-Этил-4-фтор-N'-((3-(2-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	515
747		1-Этил-4-фтор-N'-((3-(3-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	515
748		4-Фтор-N'-((((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндиоло[1,2-b]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	455
749		4-Фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	483
750		4-Фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндиоло[1,2-b]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	407

Таблица 66. Соединения из примеров в следующей таблице получали с

применением условий, подобных описанным в примере 9 и на схеме 2, из подходящих исходных материалов.

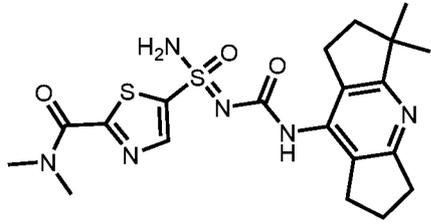
№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
751		5-(N'-((3,3-Диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)-N, N-диметилтиазол-2-карбоксамид	463

Таблица 67. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 28 и на схеме 2А, из подходящих исходных материалов.

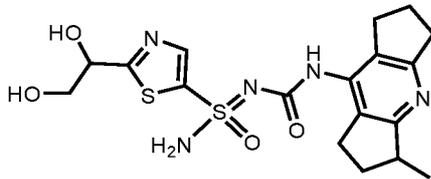
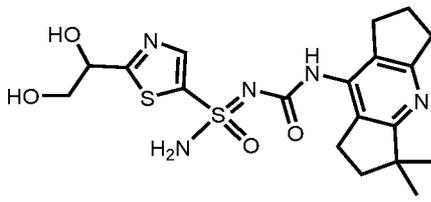
№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
752		2-(1,2-Дигидроксиэтил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	438
753		2-(1,2-Дигидроксиэтил)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b, е]пиридин-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	452

Таблица 68. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 251 и на схеме IV, из подходящих исходных материалов.

№ примера	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
-----------	-----------	---------------------------------	---------------------------------

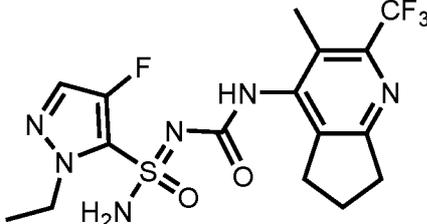
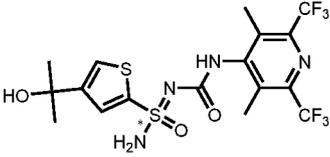
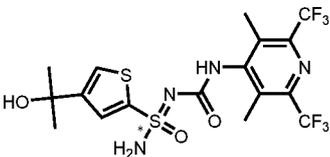
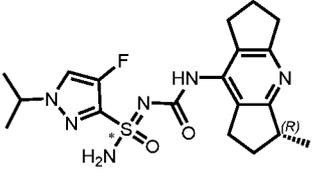
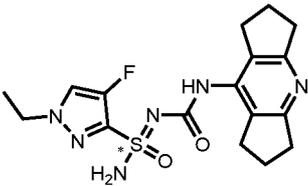
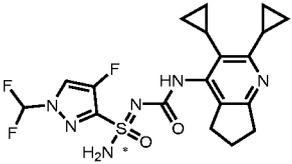
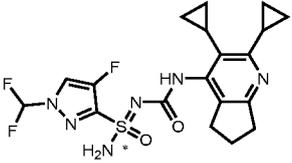
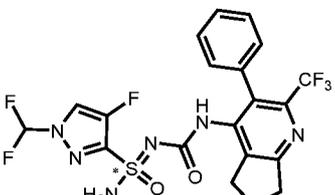
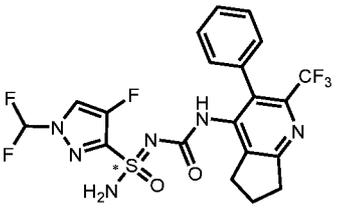
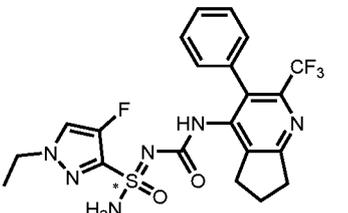
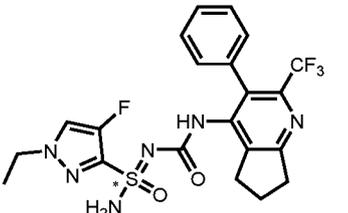
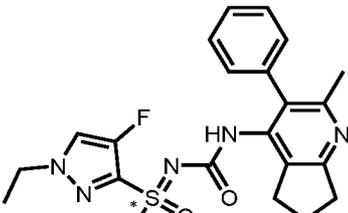
754		1-Этил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пирозол-5-сульфонимидамид	435
-----	---	--	-----

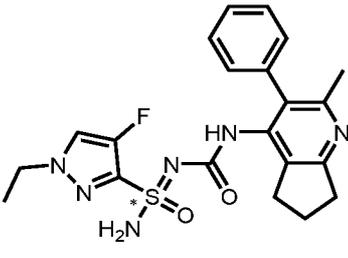
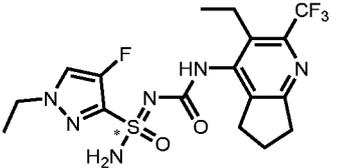
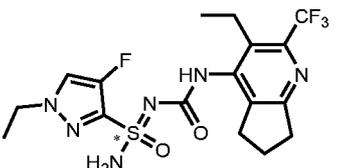
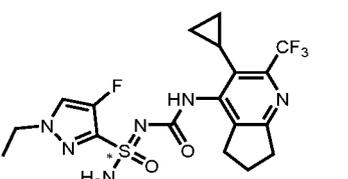
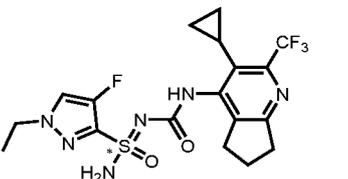
Таблица 69. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических и смесей диастереомерных примеров, описанных выше, с помощью хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * при хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия по данному центру не была определена. Присвоенная стереохимия в названиях соединений является предварительной.

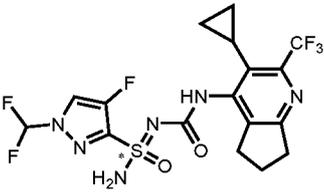
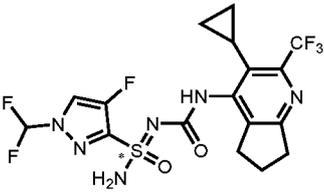
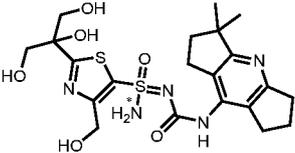
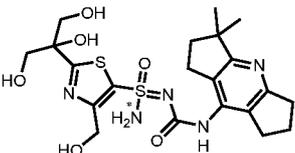
№ пр.	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H] ⁺
755		(R)- или (S)-N'-((3,5-диметил-2,6-бис(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IF, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,1% FA)	505
756		(S)- или (R)-N'-((3,5-диметил-2,6-бис(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IF, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,1% FA)	505
757		(R)- или (S)-4-фтор-1-изопропил-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 mM NH ₃ ·MeO H)	421

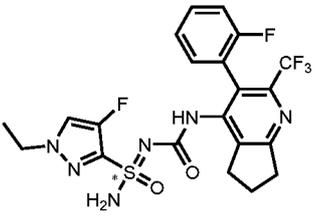
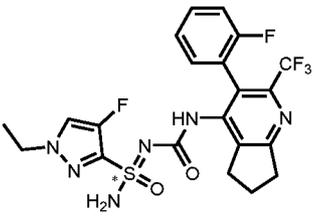
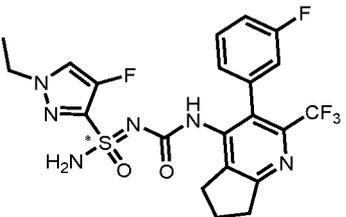
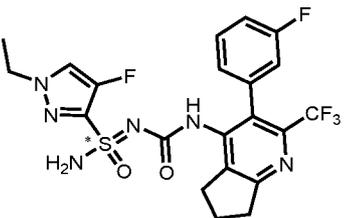
		пиразол-3-сульфонимидамид			
758		(S)- или (R)-4-фтор-1-изопропил-N'-((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	421
759		(R)- или (S)-1-(дифторметил)-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (0,1% FA)	415
760		(S)- или (R)-1-(дифторметил)-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex (0,1% FA)	415
761		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[5,1-б]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 3 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	393

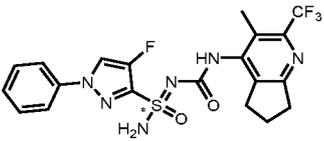
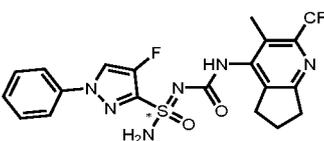
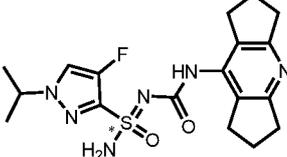
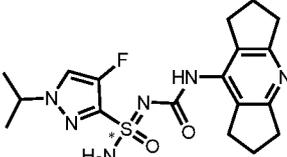
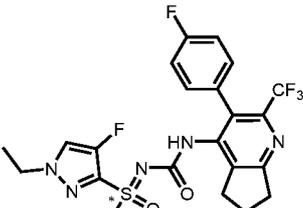
762		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин[5,6- <i>b</i>]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 3 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ ·MeO H)	393
763		(R)- или (S)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[<i>b</i>]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpa k IC, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% FA)	455
764		(S)- или (R)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[<i>b</i>]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpa k IC, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% FA)	455
765		(R)- или (S)-1-(дифторметил)-4-фтор-N'-((3-фенил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[<i>b</i>]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,1% FA)	519

766		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-((3-фенил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,1% FA)	519
767		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((3-фенил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpa k IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	497
768		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-((3-фенил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpa k IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	497
769		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((2-метил-3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	443

770		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор- N'-((2-метил-3-фенил-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-1H- пиразол-3- сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	443
771		(R)- или (S)-1-этил-N'-((3- этил-2-(трифторметил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-4-фтор-1H- пиразол-3- сульфонимидамид	Chiralpa k IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	449
772		(S)- или (R)-1-этил-N'-((3- этил-2-(трифторметил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-4-фтор-1H- пиразол-3- сульфонимидамид	Chiralpa k IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	449
773		(R)- или (S)-N'-((3- циклопропил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-1-этил-4- фтор-1H-пиразол-3- сульфонимидамид	Chiralpa k IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	461
774		(S)- или (R)-N'-((3- циклопропил-2- (трифторметил)-6,7- дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-4- ил)карбамоил)-1-этил-4-	Chiralpa k IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	461

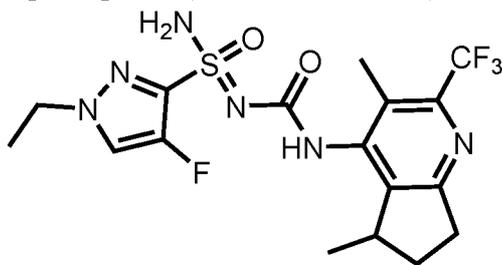
		фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид			
775		(R)- или (S)-N'-((3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,3% FA)	483
776		(S)- или (R)-N'-((3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-(дифторметил)-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	10% EtOH в Hex (0,3% FA)	483
777		(R)- или (S)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[b],e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(1,2,3-тригидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	512
778		(S)- или (R)-N'-((3,3-диметил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[b],e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(1,2,3-	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	512

		тригидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид			
779		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((3-(2-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	515
780		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-((3-(2-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	515
781		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((3-(3-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 3 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	515
782		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-((3-(3-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IC, 3 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	515

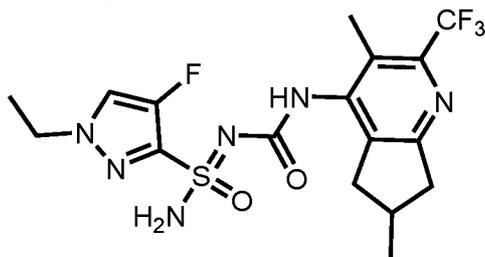
783		(R)- или (S)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	в 483
784		(S)- или (R)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	в 483
785		(R)- или (S)-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRALPAK IG, 3 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH Hex NH ₃ ·MeOH	в (8) 407
786		(S)- или (R)-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRALPAK IG, 3 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH Hex NH ₃ ·MeOH	в (8) 407
787		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((3-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH Hex (0,1% FA)	в 515

		сульфонимидамид			
788		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-((3-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% FA)	515
789		(R)- или (S)-4-фтор-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRALPAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	449
790		(S)- или (R)-4-фтор-1-изопропил-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRALPAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% FA)	449
791		(R)- или (S)-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндо[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRALPAK IE, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	455

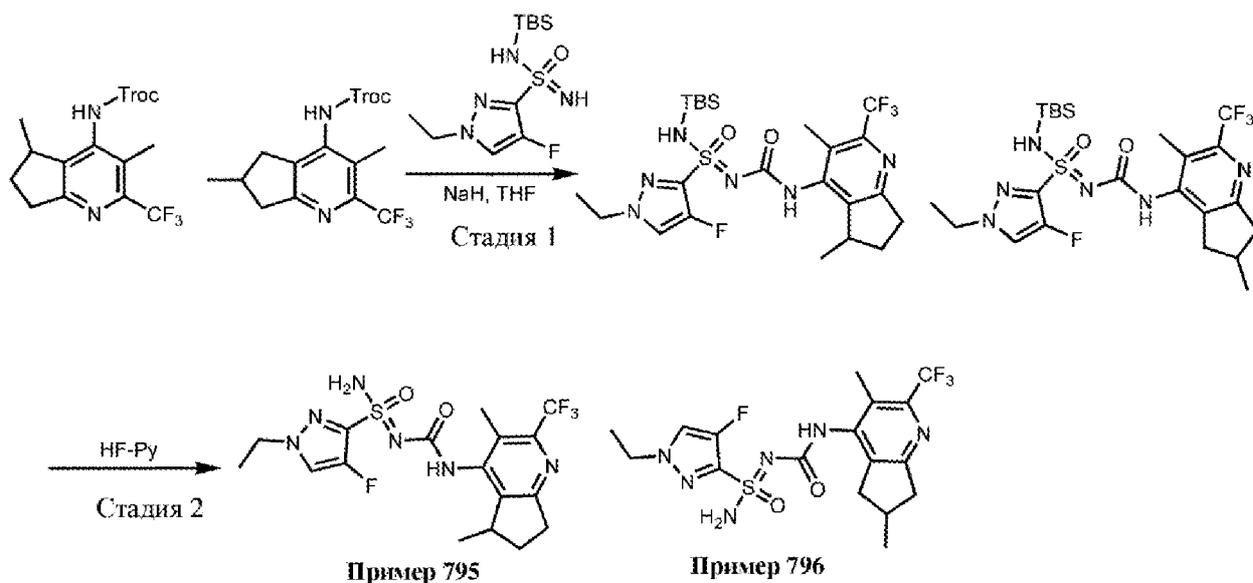
792		(S)- или (R)-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	455
793		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	429
794		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-((3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	429

Пример 795 (соединение 1100)

N'-((3,5-Диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид (схема 2)

Пример 796 (соединение 1101)

N'-((3,5-Диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид (схема 2)



Стадия 1. Смесь N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((3,5-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимида и N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимида

В перемешиваемый раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимида (240 мг, 0,78 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере азота добавляли порциями NaH (60 вес. %, 62,8 мг, 1,57 ммоль) при 0°C и затем в вышеуказанный раствор добавляли порциями 2,2,2-трихлорэтил-(3,5-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат и 2,2,2-трихлорэтил-(3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамат (смесь ~1:1, 349 мг, 0,86 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем реакцию смесь гасили с помощью 10 мл воды и экстрагировали с помощью 3 × 10 мл EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. В результате этого получали 600 мг (неочищенной смеси) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 563 (M+1).

Стадия 2. N'-((3,5-Диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимида и N'-((3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимида

В перемешиваемый раствор смеси N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((3,5-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимида и N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимида (600 мг, неочищенные, с последней стадии) в DCM (10 мл) добавляли по каплям HF-пиридин (70%wt, 0,1 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка: колонка Xselect CSH OBD 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: АСN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 15% В до 25% В за 10 мин.; 254/210 нм; Rt₁: 8,82 мин. (**пример 795**), Rt₂: 9,26 мин. (**пример 796**). В результате этого получали 19,3 мг (5,5% за две стадии) соединения из **примера 795** и 19,5 мг (5,5% за две стадии) соединения из **примера 796**, обоих в виде белого твердого вещества. MS-ESI: оба 449 (M+1).

Пример 795 (соединение 1100): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,61 (br s, 2H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 4H), 1,76-1,52 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1,5H), 1,09 (d, *J*=6,9 Гц, 3H).

Пример 796 (соединение 1101): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,53 (br s, 2H), 4,12 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,34-3,05 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,58-2,38 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,38 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,09 (d, *J*=6,4 Гц, 3H).

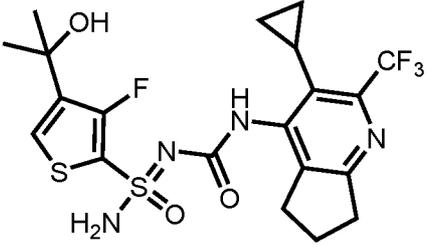
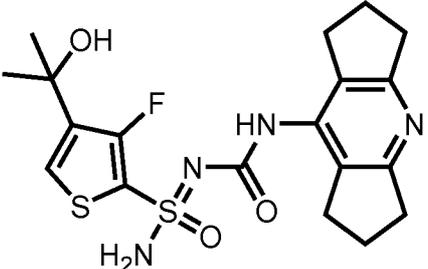
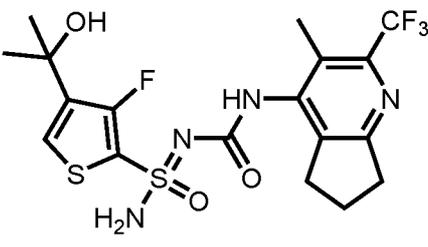
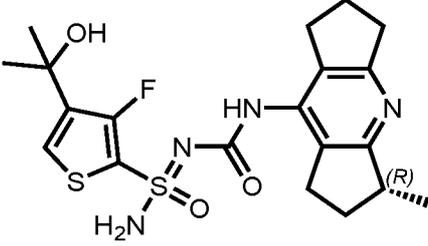
Таблица 70. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере 9 и на схеме 2, из подходящих исходных материалов.

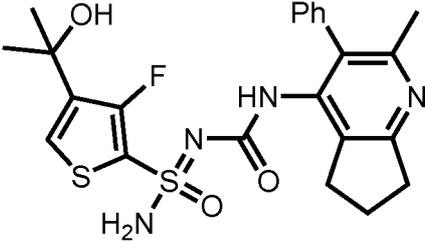
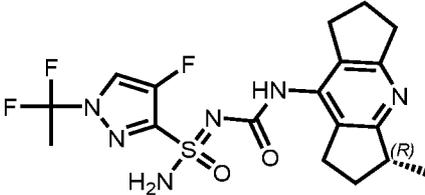
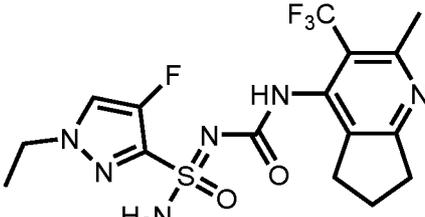
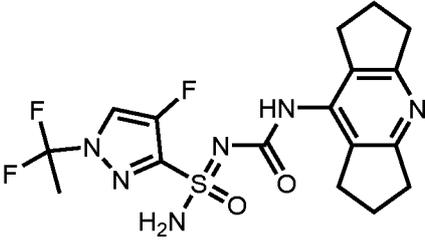
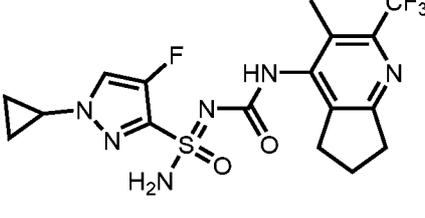
№ примера	№ соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
797	1102		4-Фтор-1-изопропил-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	433
798	1103		N'-((2,3-Дидипропропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	447

799	1104		N'-((3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	475
800	1007		2-(Дифторметил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	456

Таблица 71. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **252** и на схеме **V**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	№ соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
801	1106		N'-((2,3-Дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	479
802	1004		1-(1,1-Дифторэтил)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	471

803	1105		N'-((3-Циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	507
804	1107		3-Фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	439
805	1108		3-Фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	481
806	1109		3-Фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[1,2-а]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	453

807	1110		3-Фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-метил-3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	489
808	1111		1-(1,1-Дифторэтил)-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	443
809	1012		1-Этил-4-фтор-N'-((2-метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	435
810	1112		1-(1,1-Дифторэтил)-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизино[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	429
811	1114		1-Циклопропил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-	446

			пиразол-3-сульфонимидамид	
--	--	--	---------------------------	--

Таблица 72. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **68** и на схеме **6**, из подходящих исходных материалов.

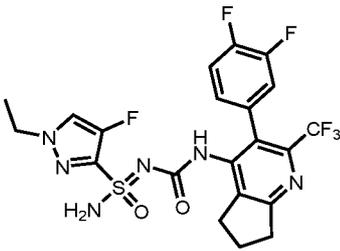
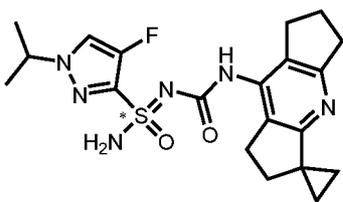
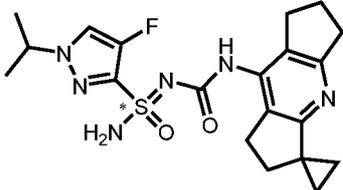
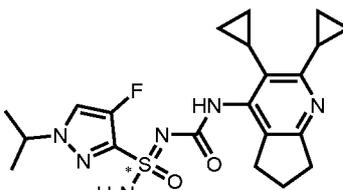
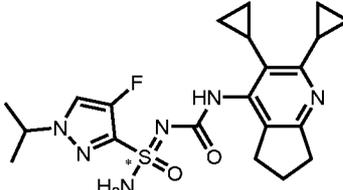
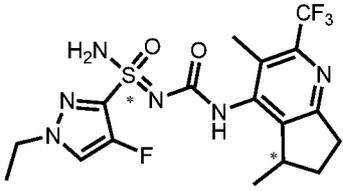
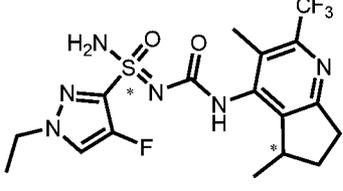
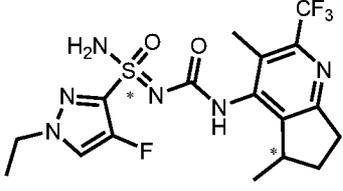
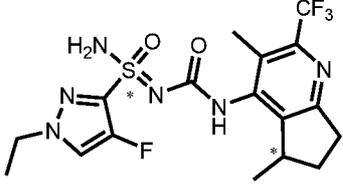
№ примера	№ соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
812	1113		N'-((3-(3,4-Дифторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	533

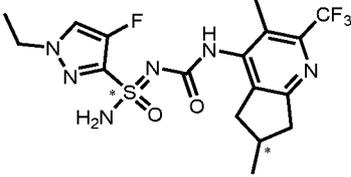
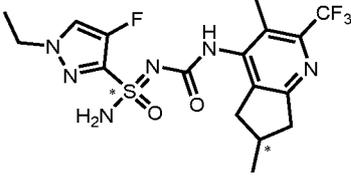
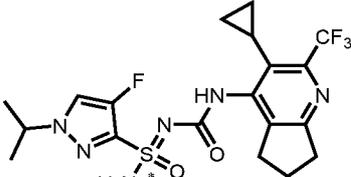
Таблица 73. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических и смесей диастереомерных примеров, описанных выше, с помощью хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * при хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия по данному центру не была определена. Присвоенная стереохимия в названиях соединений является предварительной.

№ пр.	№ соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H] ⁺
813	1102a		(R)- или (S)-4-фтор-1-изопропил-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% FA)	433

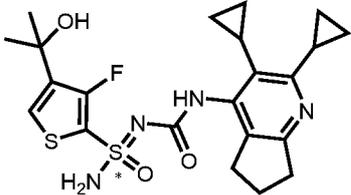
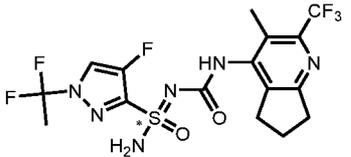
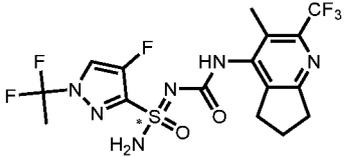
			сульфонимидамид			
814	1102 b		(S)- или (R)-4-фтор-1-изопропил-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропа н-1,3'-дициклопента[b,e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH Hex (0,1% FA)	в 433
815	1103a		(R)- или (S)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пириндин-4-ил)карбамоил)-4-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 447
816	1103 b		(S)- или (R)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пириндин-4-ил)карбамоил)-4-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IC, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 447

817	1100a		(R, R)- или (R, S)- N'-((3,5-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	В 449
818	1100b		(R, S)- или (R, R)- N'-((3,5-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	В 449
819	1100c		(S, R)- или (S, S)- N'-((3,5-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	В 449
820	1100d		(S, S)- или (S, R)- N'-((3,5-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	В 449

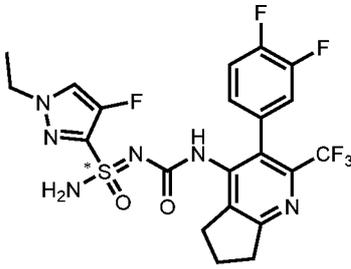
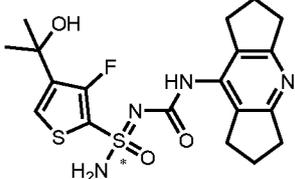
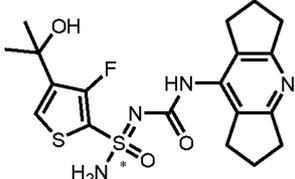
			дин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид			
821	1101a		(R, R/S)-N'-((3,6-Диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	1-й пик и 2-й пик, Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	В 449
822	1101b		(S, R)- или (S, S)-N'-((3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	3-й пик, Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	В 449
823	1101c		(S, S)- или (S, R)-N'-((3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	4-й пик, Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH Hex (0,1% FA)	В 449

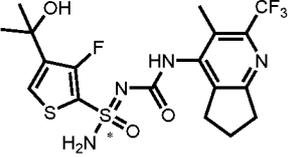
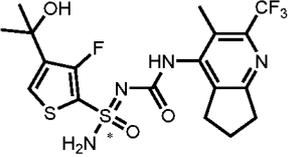
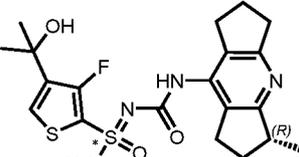
824	1101 d		(R, R)- или (R, S)- N'-((3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид (отделяли от соединения из примера 821)	CHIRAL ART Amylose-C NEO, 3 × 25 см, 5 мкм 30% EtOH:Hex=1:1 (2 mM NH ₃ ·MeOH) в CO ₂	449
825	1101e		(R, S)- или (R, R)- N'-((3,6-диметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид (отделяли от соединения из примера 821)	CHIRAL ART Amylose-C NEO, 3 × 25 см, 5 мкм 30% EtOH:Hex=1:1 (2 mM NH ₃ ·MeOH) в CO ₂	449
826	1104a		(R)- или (S)-N'-((3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-3-	CHIRAL 30% PAK ID, EtOH в 4,6 × 50 Hex мм, 3 (0,1% мкм FA)	475

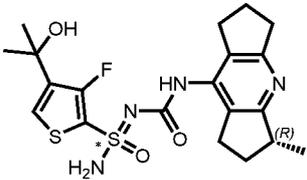
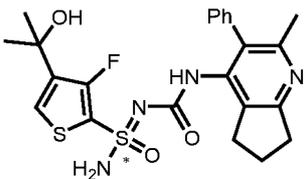
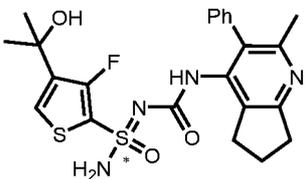
			сульфонимидамид			
827	1104 b		(S)- или (R)-N'-((3-циклопропил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-4-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 4,6 × 50 мм, 3 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 475
828	1007 b		(S)- или (R)-2-(дифторметил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IA, 3 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH Hex (0,1% FA)	в 456
829	1007a		(R)- или (S)-2-(дифторметил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IA, 3 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH Hex (0,1% FA)	в 456
830	1106a		(R)- или (S)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-	CHIRAL PAK ID, 2,0 × 25 см, 5 мкм	40% IPA Hex (0,1% FA)	в 479

			циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид			
831	1106 b		(S)- или (R)-N'-((2,3-дициклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2,0 × 25 см, 5 мкм	40% IPA в Hex (0,1% FA)	479
832	1004a		(R)- или (S)-1-(1,1-дифторэтил)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% IPA в Hex (0,1% FA)	471
833	1004 b		(S)- или (R)-1-(1,1-дифторэтил)-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% IPA в Hex (0,1% FA)	471

			ил)карбамоил)-1H- пиразол-3- сульфонимидамид			
834	1105a		(R)- или (S)-N'-((3- циклопропил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)-3- фтор-4-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID 4,6 × 50 мм, 3 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	507
835	1105 b		(S)- или (R)-N'-((3- циклопропил-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)-3- фтор-4-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID 4,6 × 50 мм, 3 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	507
836	1113a		(S)- или (R)-N'-((3- (3,4- дифторфенил)-2- (трифторметил)- 6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пири дин-4- ил)карбамоил)-1- этил-4-фтор-1H- пиразол-3-	CHIRAL PAK IG, 2 × 25 см,5 мкм	20% IPA в Hex (0,1% FA)	533

			сульфонимидамид			
837	1113 b		(R)- или (S)-N'-((3-(3,4-дифторфенил)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG, 2 × 25 см,5 мкм	20% IPA в Hex (0,1% FA)	533
838	1107a		(R)- или (S)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,3% FA)	439
839	1107 b		(S)- или (R)-3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ПАК IG 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,3% FA)	439

840	1108a		(R)- или (S)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH Hex (0,1% FA)	B 481
841	1108b		(S)- или (R)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH Hex (0,1% FA)	B 481
842	1109a		(R)- или (S)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,e]пиридин-8-ил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,3% FA)	B 453

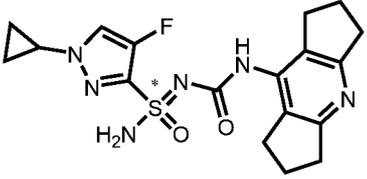
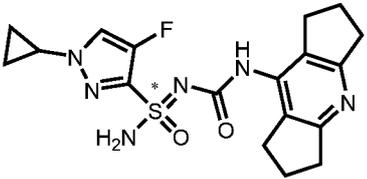
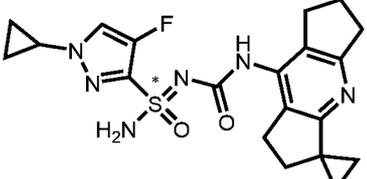
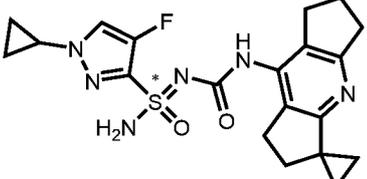
843	1109 b		(S)- или (R)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоилтиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IG 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,3% FA)	в 453
844	1110a		(S)- или (R)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-метил-3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоилтиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH Hex (0,3% FA)	в 489
845	1110 b		(R)- или (S)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2-метил-3-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоилтиофен-2-сульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose -SB, 2 × 25 см, 5 мкм	15% EtOH Hex (0,3% FA)	в 489

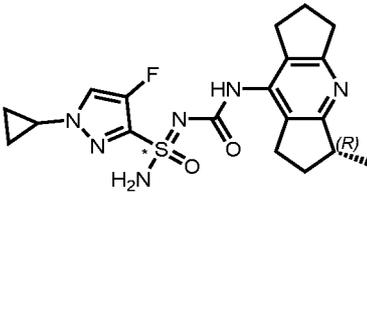
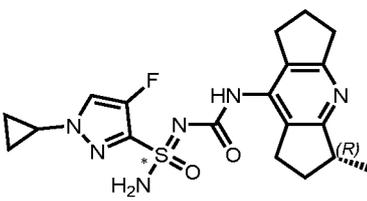
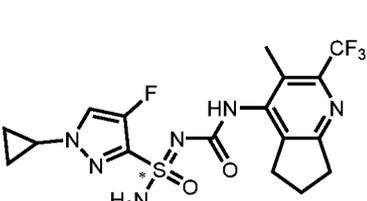
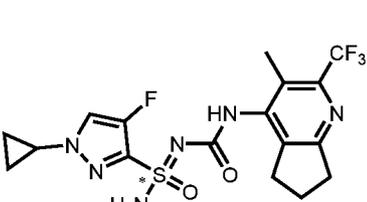
846	1115a		(R)- или (S)-1-(1,1-дифторэтил)-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL РАК IG 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH Hex (0,1% FA)	В 429
847	1115b		(S)- или (R)-1-(1,1-дифторэтил)-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL РАК IG 2 × 25 см, 5 мкм	40% EtOH Hex (0,1% FA)	В 429
848	1116a		(R)- или (S)-1-этил-4-фтор-N'-((2-метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL РАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH Hex:DC M= 3:1 (10 mM NH ₃ :MeO H)	В 435
849	1116b		(S)- или (R)-1-этил-4-фтор-N'-((2-метил-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL РАК IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% EtOH Hex:DC M= 3:1 (10 mM	В 435

			циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид		NH ₃ ·MeOH	
850	1117a		(R)- или (S)-1-(1,1-дифторэтил)-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизинопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	443
851	1117b		(S)- или (R)-1-(1,1-дифторэтил)-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизинопента[b,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% FA)	443

Таблица 73А. Примеры из следующей таблицы получали в результате разделения рацемических и смесей диастереомерных примеров, описанных выше, с помощью хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * при хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия по данному центру не была определена. Присвоенная стереохимия в названиях соединений является предварительной.

№ пр.	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H] ⁺
-------	-----------	---------------------------------	---------	---------	--------------------------

863		(R)- или (S)-1-циклопропил-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex:DC M=3:1 (10 mM NH ₃ ·MeOH)	405
864		(S)- или (R)-1-циклопропил-4-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex:DC M=3:1 (10 mM NH ₃ ·MeOH)	405
865		(R)- или (S)-1-циклопропил-4-фтор-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex:DC M=3:1 (10 mM NH ₃ ·MeOH)	431
866		(S)- или (R)-1-циклопропил-4-фтор-N'-((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b,e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	Chiralpak ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex:DC M=3:1 (10 mM NH ₃ ·MeOH)	431

867		(R)- или (S)-1-циклопропил-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex:DC M=3:1 (10 мМ NH ₃ ·MeO H)	419
868		(S)- или (R)-1-циклопропил-4-фтор-N'-(((R)-3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидроиндолизин-8-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK ID, 2 × 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex:DC M=3:1 (10 мМ NH ₃ ·MeO H)	419
869		(R)- или (S)-1-циклопропил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	447
870		(S)- или (R)-1-циклопропил-4-фтор-N'-((3-метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% FA)	447

871		(R)- или (S)-N'-((2,3-бис(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 489
872		(S)- или (R)-N'-((2,3-бис(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-сульфонимидамид	CHIRAL PAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм	30% EtOH Hex (0,1% FA)	в 489

Таблица 74. Соединения из примеров в следующей таблице получали с применением условий, подобных описанным в примере **252** и на схеме **V**, из подходящих исходных материалов.

№ примера	№ соединения	Структура	Название в соответствии с IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
852	1118		N'-((3-Метил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)карбамоил)-2-(трифторметил)тиазол-5-сульфонимидамид	474
853	1119		4-Фтор-1-((R)-2-гидроксипропил)-N'-(((1',5',6',7'-тетрагидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-дициклопента[b],e]пиридин]-8'-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-	449

			сульфонимидамид	
--	--	--	-----------------	--

Следующий протокол подходит для проведения испытания на активность соединений, раскрытых в данном документе.

Процедура 1. Получение IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1, которые стимулировали с помощью грамицидина.

Клетки THP-1 приобретали из Американской коллекции типовых культур и пассировали в соответствии с инструкциями поставщика. Клетки культивировали в полной RPMI 1640 (содержащей 10% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)) и поддерживали в log-фазе до применения в экспериментальной модели. Перед экспериментом соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с получением 30 мМ исходного раствора. Исходный раствор соединений сначала предварительно разбавляли с помощью DMSO до получения промежуточных концентраций, составляющих 3, 0,34, 0,042 и 0,0083 мМ, и последовательно вносили по каплям с применением жидкостного манипулятора Echo550 в пустой 384-луночный аналитический планшет для достижения требуемой конечной концентрации (например, 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 мкМ). Планшет заполняли посредством DMSO для достижения конечной концентрации DMSO для проведения анализа, составляющей 0,37%. Затем планшет герметизировали и хранили при комнатной температуре, пока он не потребуется.

Клетки THP-1 обрабатывали с помощью PMA (форбол-12-миристан-13-ацетата) (20 нг/мл) в течение 16-18 часов. В день эксперимента среду удаляли и прикрепившиеся клетки отделяли с помощью трипсина в течение 5 минут. Затем клетки собирали, промывали полной RPMI 1640, центрифугировали и повторно суспендировали в RPMI 1640 (содержащей 2% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)). Клетки высевали в 384-луночный аналитический планшет, содержащий внесенные по каплям соединения при плотности, составляющей 50000 клетки/лунка (конечный аналитический объем 50 мкл). Клетки инкубировали с соединениями в течение 1 часа и затем стимулировали грамицидином (5 мкМ) (Enzo) в течение 2 часов. Затем планшеты центрифугировали при 340 g в течение 5 мин. Надосадочную жидкость, не содержащую клеток (40 мкл), собирали с применением 96-канального PlateMaster (Gilson), и продуцирование IL-1 β оценивали посредством HTRF (cisbio). Планшеты инкубировали в течение 18 ч. при 4°C и считывали с применением предварительно установленной программы HTRF (излучение донора при 620 нм, излучение акцептора при 668 нм) на спектрофотометре SpectraMax i3x (Molecular Devices, программное обеспечение SoftMax 6). Контроль, содержащий только среду-носитель, и титрованную дозу CRID3 (100-0,0017 мкМ) прогоняли одновременно с каждым экспериментом. Данные нормализовали по образцам, обработанным средой-носителем (эквивалентным 0% подавлению), и CRID3 при 100 мкМ (эквивалентным 100%

подавлению). Соединения демонстрировали зависимое от концентрации подавление продуцирования IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1.

Процедура 2. Получение IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1, которые стимулировали с помощью грамицидина.

Клетки THP-1 приобретали из Американской коллекции типовых культур и пассировали в соответствии с инструкциями поставщика. Перед проведением экспериментов клетки культивировали в полной RPMI 1640 (содержащей 10% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)) и поддерживали в log-фазе до применения в экспериментальной модели. Перед экспериментом THP-1 обрабатывали с помощью PMA (форбол-12-миристан-13-ацетата) (20 нг/мл) в течение 16-18 часов. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с получением 30 мМ исходного раствора. В день эксперимента среду удаляли и прикрепившиеся клетки отделяли с помощью трипсина в течение 5 минут. Затем клетки собирали, промывали полной RPMI 1640, центрифугировали, повторно суспендировали в RPMI 1640 (содержащей 2% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)). Клетки высевали в 384-луночный планшет при плотности, составляющей 50000 клетки/луночка (конечный аналитический объем 50 мкл). Соединения сначала растворяли в аналитической среде с получением 5x максимальной концентрации 500 мкМ. Затем осуществляли 10-стадийные разбавления (1:3) в аналитической среде, содержащей 1,67% DMSO. 5x-растворы соединений добавляли в культуральную среду для достижения требуемой конечной концентрации (например, 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 мкМ). Конечная концентрация DMSO составляла 0,37%. Клетки инкубировали с соединениями в течение 1 часа и затем стимулировали грамицидином (5 мкМ) (Enzo) в течение 2 часов. Затем планшеты центрифугировали при 340 g в течение 5 мин. Надосадочную жидкость, не содержащую клеток (40 мкл), собирали с применением 96-канального PlateMaster (Gilson), и продуцирование IL-1 β оценивали посредством HTRF (cisbio). Контроль, содержащий только среду-носитель, и титрованную дозу CRID3 (100-0,0017 мкМ) прогоняли одновременно с каждым экспериментом. Данные нормализовали по образцам, обработанным средой-носителем (эквивалентным 0% подавлению), и CRID3 при 100 мкМ (эквивалентным 100% подавлению). Соединения демонстрировали зависимое от концентрации подавление продуцирования IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1.

В таблицах **B1**, **B2**, **B3** и **B4** показана биологическая активность соединений в анализе с применением hTHP-1 в среде, содержащей 2% фетальной бычьей сыворотки. В таблицах **B5** и **B6** показана биологическая активность соединений в анализе с применением hTHP-1 в среде, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки. Принцип: <0,008 мкМ = "++++++"; $\geq 0,008$ и <0,04 мкМ = "+++++"; $\geq 0,04$ и <0,2 мкМ = "++++"; $\geq 0,2$ и <1 мкМ = "+++"; ≥ 1 и <5 мкМ = "++"; ≥ 5 и <30 мкМ = "+". Н. о. = не определено

Таблица B1. Среднее значение IC₅₀ для соединений в анализе с применением hTHP-

1

№ примера	Номер соединения	IC50 в анализе с применением hTNP-1
1	165	++
2	165a	+++
3	165b	+
4	163	+++
5	128	+++
6	110	+
7	164	++
8	167	++
9	159	++
10	135	++
11	119	++
12	122	+++
13	125	++
14	126	++++
15	101	++++
16	114	++++
17	117	+
18	116	+
19	130	+
20	170	++
21	171	++
22	172	+++
23	173	+++
24	174	+++
25	175	+++
26	176	+
27	177	+
28	118	++
29	150	++
30	121	+++

31	178	+
32	179	++
33		
34	107	+++
35	155	++++
36	166	+
37	149	+++
38	105	++++
39	141	++++
40	103	++++
41	127	++++
42	102	++++
43	131	+++
44	123	++
45	180	++
46	113	> 30
47	181	+++
48	182	> 14
49	183	+
50	154	+++
51	120	+++
52	162	++++
53	104	+++
54	168	+++
55	158	++
56	157	+
57	156	> 30
58	160	+
59	129	+++
60	161	++
61	153	++++
62	152	+++

63	151	+++
64	147	+
65	146	+
66	133	> 14
67	112	> 30
68	115	++
69	106	++++
70	148	++++
71	132	> 27
72	140	++++
73	139	+++
74	134	++
75	145	+
76	144	> 30
77	143	> 30
78	142	> 30
79	138	+
80	137	> 30
81	136	++++
82	124	+++
83	128a	+++
84	128b	+
85	150a	+
86	150b	+++
87	163a	++++
88	163b	+
91	167a	+
92	167b	+++
93	164b	+
94	164a	++
95	161a	+
96	161b	++

97	159a	++
98	159b	+
99	158a	++
100	158b	> 30
101	157a	> 30
102	157b	+
103	160a	++
104	160b	+
105	162ab	++
106	162aa	+
107	162bb	++++
108	162ba	+++
109	156a	> 30
110	156b	++
111	155a	++++
112	155b	++
113	149a	+++
114	149b	> 30
115	106a	++++
116	106b	++
117	148a	+++
118	148b	++
119	147a	> 30
120	147b	++
121	107a	+++
122	107b	+
123	145a	+++
124	145b	++
125	105a	++++
126	105b	++
127	153a	+
128	153b	++++

129	133a	> 30
130	133b	> 30
131	137a	> 10
132	137b	> 30
133	136a	++
134	136b	++++
135	140a	++++
136	140b	+
137	140aa	++++
138	140ab	++
139	140ba	+
140	140bb	> 30
141	129aa	++++
142	129ab	> 30
143	129ba	++
144	129bb	+
145	127a	++
146	127b	++++
147	130a	> 30
148	130b	++
149	126a	++++
150	126b	+
151	168a	+
152	168b	+++
153	141b	++++
154	141a	++
155	141aa	+++++
156	141ab	+++
157	141ba	++
158	141bb	+
159	104a	+++
160	104b	+

161	168aa	+
162	168ab	> 30
163	168ba	+++
164	168bb	++
165	122a	++++
166	122b	+
167	103aa	++
168	103ab	+
169	103ba	+++++
170	103bb	+++
171	102a	++
172	102b	+++++
173	101a	++
174	101b	+++++
175	125a	> 30
176	125b	++
177	132a	+
178	132b	> 30
179	131b	+
180	131a	+++
181	131aab	+++
182	131c	+
183	131d	+
184	131e	+
185	131f	++
186	131g	+++
187	121a	++++
188	121b	+
189	169a	+
190	169b	++++
191	119a	++
192	119b	> 30

193	118a	+++
194	118b	> 24
195	134aa	> 30
196	134ab	> 30
197	134ba	++
198	134bb	+
199	117a	> 30
200	117b	+
201	172a	+
202	172b	+++
203	173a	+++
204	173b	> 20
205	183a	++
206	183b	> 30
207	183c	+
208	183d	> 30
209	116a	> 30
210	116b	+
211	114a	++++
212	114b	++
213	124a	+
214	124b	+++
215	154a	++
216	154b	> 28
217	120a	> 30
218	120b	> 30
219	142a	> 30
220	142b	> 30
221	143a	> 30
222	143b	> 30
223	184a	++++
224	184b	+

225	184c	+
226	184d	++
227	174a	+
228	174b	++++
229	175a	+
230	175b	+++
231	180a	+++
232	180b	> 30
33	111	> 30
	185b	> 30
	185a	+
	185	> 30
	201a	++++

Таблица В2

№ примера	№ соединения	IC50 в анализе с применением hTNP-1 (мкМ)
233	652	++
234	652b	> 30
235	652a	+++
236	695	+
237	643	+
238	201	+++
239	640	+++
240	605	+++
241	605f	+++
242	605a	+++
243	691	++
244	688	++
245	676	++
246	669	+

247	612	++
248	627	+++
249	607	++
250	665	> 30
251	693	++
252	645	++++
253	672	+
254	702	++
255	692	++
256	656	++
257	681	++++
258	668	+
259	658	+
260	667	+++
261	703	+
262	664	++
263	632	+++
264	624	++++
265	631	++++
266	630	+++
267	623	+++
268	621	++
269	629	++
270	610	+
271	611	+++
272	609	++
273	608	++
274	616	++++
275	604	+++
276	603	++++
277	304	++
278	306	+

279	677	++
280	661	++
281	647	++
282	619	+
283	618	++
284	626	++++
285	696	+
286	682	++
287	653	H. o.
288	641	+
289	694	++
290	687	+
291	660	+
292	140c	+++
293	635	+
294	689	++
295	642	++++
296	686	+++
297	680	++
298	674	++
299	684	+++
300	683	++
301	679	+
302	673	+
303	704	++
304	664	+
305	663	++
306	651	+
307	659	++
308	662	+
309	649	+
310	650	+++

311	648	++
312	615	++
313	620	+
314	185	> 30
315	690	++
316	675	++
317	678	++
318	671	++
319	657	+
320	670	+++
321	655	+
322	654	+++
323	634	++++
324	639	++
325	646a	++
326	638	+
327	637	+
328	633	> 30
329	625	+
330	622	+
331	628	+++
332	617	+
333	614	+++
334	613	+++
335	602	++
336	636c	+++
337	601	+
338	685	++
339	685b	++
340	685a	> 30
341	694b	++
342	694a	> 30

343	687b	+
344	687a	> 30
345	689b	+
346	689a	> 30
347	642b	++++
348	642a	+
349	686b	+
350	686a	+++
351	170b	+
352	170a	+++
353	680b	++
354	680a	+
355	682b	++
356	682a	> 30
357	653b	> 30
358	653a	+
359	674b	++
360	674a	> 30
361	684b	+
362	684a	++++
363	683b	+
364	683a	+++
365	673b	> 30
366	673a	++
367	705b	++
368	705a	+
369	664b	++
370	664a	> 30
371	663b	++
372	663a	> 30
373	651b	++
374	651a	+

375	659b	+++
376	659a	+
377	649b	> 30
378	649a	+
379	650b	+
380	650a	++++
381	648b	> 30
382	648a	+++
383	615b	++
384	615a	> 30
385	620b	++
386	620a	> 30
387	185a	+
388	185b	> 30
389	115b	++
390	115a	+
391	701b	> 30
392	701a	+
393	692b	++
394	692a	+
395	695b	+
396	695a	> 30
397	691b	++
398	691a	+
399	688b	+
400	688a	+++
401	690b	++
402	690a	> 30
403	661b	+
404	661a	+++
405	647b	> 30
406	647a	++

407	676b	++
408	676a	> 30
409	181b	++++
410	181a	++
411	675b	+
412	675a	++
413	681b	+++
414	681a	++
415	669b	+
416	669a	> 30
417	176b	++
418	176a	> 30
419	182b	+
420	182a	> 30
421	678b	> 30
422	678a	++
423	658b	++
424	658a	> 30
425	667b	+++
426	667a	+
427	657b	+
428	657a	> 30
429	670b	++++
430	670a	+
431	612b	++
432	612a	> 30
433	626b	++++
434	626a	+
435	665b	++
436	665a	> 30
437	654b	+++
438	654a	++

439	634b	++++
440	634a	+
441	639b	+++
442	639a	> 30
443	700b	+++
444	700a	> 30
445	638b	> 30
446	638a	++
447	637b	> 30
448	637b	++
449	645b	+
450	645a	++++
451	644b	++
452	644a	> 30
453	633b	+
454	633a	> 30
455	625b	++
456	625a	> 30
457	632b	+
458	632a	++++
459	624b	++++
460	624a	++
461	631b	++++
462	631a	+
463	630b	+++
464	630a	+
465	623b	+
466	623a	++++
467	622b	+
468	622a	+
469	621b	++
470	621a	+

471	618b	+++
472	618a	> 30
473	628b	+++
474	628a	> 30
475	617b	> 30
476	617a	+
477	610b	+
478	610a	++
479	611b	+++
480	611a	+
481	698b	+++
482	698a	++
483	616b	+
484	616a	++++
485	614b	++
486	614a	++++
487	613b	++
488	613a	++++
489	697b	++++
490	697a	+
491	607b	++
492	607a	> 30
493	636b	++++
494	636a	+
495	304b	++
496	304a	> 30
497	306b	+
498	306a	+
499	605e	+
500	605c	+++
501	605g	+
502	605h	+++

503	660d	+
504	660c	> 30
505	660b	> 30
506	660a	> 30
507	201f	+
508	201e	++++
509	201d	+
510	201c	+
511	201a	+++++
512	201b	++++
513	662c	H. o.
514	662e	++
515	662d	+
516	662b	> 30
517	662a	> 30
518	699c	+
519	699b	+++++
520	699a	> 30
521	640c	++
522	640b	++++
523	640a	+++++
524	656d	++
525	656b	+
526	656a	+++
527	656c	+
528	668c	+
529	668b	+
530	668a	> 30
531	668d	> 30
532	671d	+++
533	671c	++
534	671b	+

535	671a	> 30
536	605d	> 30
537	605b	+++
538	643a	+
539	643b	+
540	171c	++
541	171b	+
542	171a	> 30
543	171d	> 30
544	734	+++
545	736	++
546	735	++
547	721c	++++
548	720c	+++
549	723c	+++
550	729	+++
553	723b	++++
554	723a	+
555	721b	++++
556	721a	+
557	720b	+
558	720a	+++
559	729b	++++
560	729a	+
	601a	+++
	601b	+
	602a	> 30,0000
	602b	++
	604a	+
	604b	+++
	608a	+++
	608b	+

	608c	+++
	608d	++
	706	> 30,000
	707	> 30,000
	708	> 30,000
	709	> 30,000
	710	> 30,000
	711	> 30,000
	712	> 30,000
	713	++
	716a	++++
	716b	+++
	717	+++
	718a	++++
	719	+++
	722	++
	724	+++
	725a	++
	726	++
	726a	> 30,000
	726b	+++
	727	+++
	727a	++
	727b	++++
	728	++
	728a	+
	728b	+++
	730	+
	730a	+
	730b	++
	731	++
	731a	+

	731b	+++
	733	++
	737	+++
	738	> 30,0000

Таблица В3

№ примера	IC ₅₀ (МКМ)
561	+++
562	+++
563	+
564	++
565	+
566	+++
567	+
568	++++
569	+++
570	+++
571	++
572	++
573	++
574	++
575	++
576	+++
577	++
578	++
579	++
580	++
581	> 30
582	++++
583	++
584	> 30
585	++
586	+++

587	+
588	++
589	++
590	++
591	++
592	> 30
593	> 30
594	++
595	++
596	++
597	++++
598	+++
599	++
600	+++
601	+
602	+++++
603	++
604	++++
605	+++
606	> 30
607	+++
608	++++
609	+++
610	+++
611	++
612	++
613	> 30
614	> 30
615	+++
616	+++
617	+
618	++++

619	++
620	+++
621	++++
622	++
623	+++
624	+++
625	++
626	+++
627	+++
628	++++
629	+++
630	+
631	++
632	++
633	+
634	++
635	> 30
636	> 30
637	+++
638	+++++
639	+++
640	+
641	++
642	> 30
643	++
644	> 30
645	+
646	++++
647	+++
648	+
649	++++
650	++

651	++++
652	+
653	++++
654	+
655	> 30
656	++
657	++
658	> 30
659	+++
660	+
661	++
662	+
663	++++
664	++++
665	+++
666	+
667	++
668	> 30
669	+++++
670	++
671	+++++
672	++
673	+
674	+++
675	+
676	+++
677	+
678	+++++
679	++++
680	+
681	++++
682	++

683	++
684	> 30
685	+++
686	> 30
687	+++
688	+
689	++
690	> 30
691	+++
692	+
693	++
694	> 30
695	++
696	+
697	++++
698	++
699	+++
700	+
701	+
702	> 30
703	++
704	+++
705	+
706	+++
707	+++++
708	+
709	++
710	+
711	++++
712	+
713	++++
714	++

715	++++++
716	++
717	++
718	> 30
719	++
720	~30
721	++++
722	++
723	++
724	> 30
725	> 30
726	+++
727	++++
728	++
Соединение 984a	+
Соединение 984b	++++
Соединение 983	++++
Соединение 985a	++
Соединение 985b	+++

Таблица В4

№ примера	IC₅₀ в анализе с применением hTNP-1
729	++
730	+++
731	++++
732	++
733	++++
734	+++
735	+++
736	+++
737	+++
738	++
739	+++++
740	++++

741	++++
742	+++++
743	++
744	++++
745	++
746	+++++
747	+++++
748	+++
749	++
750	+++
751	++
752	++
753	+++
754	++
755	+++
756	+
757	+++++
758	++
759	+++
760	>30
761	++++
762	+
763	+++
764	+
765	+++++
766	++
767	+++++
768	+++
769	+
770	++++
771	+++
772	+
773	++++
774	+

775	++++
776	+
777	+++
778	++
779	+++++
780	+++
781	+++++
782	+++
783	++
784	+
785	++++
786	+
787	+++++
788	++
789	++++
790	+
791	+++
792	>30
793	+++
794	+

Таблица В5

№ примера	IC₅₀ в анализе с применением hTNP-1 в среде, содержащей 2% FBS	IC₅₀ в анализе с применением hTNP-1 в среде, содержащей 10% FBS
795	++	++
796	+++++	+++
797	+++++	+++++
798	++++	++++
799	+++	Н. о.
800	Н. о.	+
801	Н. о.	++++
802	Н. о.	+++
803	Н. о.	++++
804	Н. о.	++++

805	Н. о.	++++
806	Н. о.	+++++
807	Н. о.	++++
808	Н. о.	+++++
809	Н. о.	++++
810	Н. о.	Н. о.
811	Н. о.	++++
812	Н. о.	++++
813	+++++	+++++
814	++	++
815	++++	+++++
816	+	++
817	+	++
818	+++	++++
819	+	+
820	>30 мкм	>30 мкм
821	++++	Н. о.
822	++	++
823	+	+
824	Н. о.	+++
825	Н. о.	+++++
826	Н. о.	++++
827	Н. о.	++
828	Н. о.	+
829	Н. о.	++
830	Н. о.	++++
831	Н. о.	++
832	Н. о.	++++
833	Н. о.	++
834	Н. о.	++++
835	Н. о.	+++
836	Н. о.	+++
837	Н. о.	+++++
838	Н. о.	++++

839	Н. о.	++
840	Н. о.	++++
841	Н. о.	++
842	Н. о.	+++++
843	Н. о.	+++
844	Н. о.	+++
845	Н. о.	+++++
846	Н. о.	+++
847	Н. о.	+
848	Н. о.	+++++
849	Н. о.	++
850	Н. о.	+++++
851	Н. о.	+++
852	Н. о.	+
853	Н. о.	+++++

Таблица В6

№ примера	IC ₅₀ в анализе с применением hTNP-1 в среде, содержащей 10% FBS
854	++++
855	+++++
856	++++
857	++++
858	++++
861	++++
863	++++
864	+++
865	++++
866	++++
867	+++++
868	+++
869	+++++
870	++

Пример исследования 1

Ген CARD8 расположен в пределах 6 области сцепления, связанной с

воспалительным заболеванием кишечника (IBD), на хромосоме 19. CARD8 взаимодействует с NLRP3 и апоптоз-ассоциированным белком, обуславливающим крапчатость, с образованием комплекса, активирующего каспазу-1, называемого инфламмасомой NLRP3. Инфламмасома NLRP3 опосредует выработку и секрецию интерлейкина-1 β путем процессирования pro-IL-1 β в зрелый секретируемый IL-1 β . В дополнение к его роли в обеспечении инфламмасы CARD8 также является сильным ингибитором ядерного фактора NF- κ B. Активация NF- κ B необходима для выработки pro-IL-1 β . Поскольку избыточная выработка IL-1 β и нарушение регуляции NF- κ B являются признаками болезни Крона, в данном документе считается, что CARD8 представляет собой ген, связанный с риском развития воспалительного заболевания кишечника. В двух британских исследованиях была обнаружена значимая связь CARD8 с болезнью Крона, при этом риск был связан с минорным аллелем, представляющим несинонимичный однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в виде C-аллеля в rs2043211. Данный SNP вводит преждевременный стоп-кодон, что приводит к экспрессии сильно усеченного белка. Данный вариант белка CARD8 неспособен подавлять активность NF- κ B, что ведет к нерегулируемой выработке pro-IL-1 β , который является субстратом для инфламмасы NLRP3. Полагают, что мутация с приобретением функции в гене NLRP3 (например, любая из мутаций с приобретением функции, описанных в данном документе, например, любая из мутаций с приобретением функции в гене NLRP3, описанных в данном документе) в комбинации с мутацией с потерей функции в гене CARD8 (например, C-аллель в rs2043211) приводят к развитию заболеваний, связанных с повышенной экспрессией и/или активностью инфламмасы NLRP3. Прогнозируется, что пациенты, имеющие, например, мутацию с приобретением функции в гене NLRP3 и/или мутацию с потерей функции в гене CARD8, демонстрируют улучшенный терапевтический ответ на лечение с помощью антагониста NLRP3.

Разработано исследование для определения того: могут ли антагонисты NLRP3 ингибировать функцию и воспалительную активность инфламмасы в клетках и биоптатах от пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом; и можно ли с помощью конкретных генетических вариантов идентифицировать пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, которые с наибольшей вероятностью будут демонстрировать ответ на лечение с помощью антагониста NLRP3.

Вторичными целями данного исследования являются: определение того, может ли антагонист NLRP3 снижать активность инфламмасы в образцах биопсии от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом (сравнивая результаты для пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом с результатами для контрольных пациентов); определение того, может ли антагонист NLRP3 снижать экспрессию РНК и белка воспалительных цитокинов в образцах от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом; определение того, являются ли более высокими уровни РНК NLRP3, ASC и IL-1 β в начальный момент времени (без обработки *ex vivo*) в образцах биопсии от пациентов со статусом резистентности к средству, подавляющему TNF α ; и стратификация результатов в

соответствии с наличием специфических генетических мутаций в генах, кодирующих ATG16L1, NLRP3 и CARD8 (например, любой из мутаций в гене ATG16L1, гене NLRP3 и гене CARD8, описанных в данном документе).

Способы

Оценка экспрессии РНК NLRP3 в начальный момент времени и количественное определение ингибирования активности инфламмосомы под действием антагониста NLRP3 в биоптатах пораженных тканей от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

Определение того, снижает ли обработка антагонистом NLRP3 воспалительный ответ в биоптатах пораженных тканей от пациентов с болезнью Крона на основании снижения экспрессии РНК воспалительного гена, измеренного с помощью Nanostring.

Секвенирование ДНК пациента для определения специфических генетических мутаций в гене ATG16L1, гене NLRP3 и гене CARD8 (например, любой из иллюстративных мутаций в данных генах, описанных в данном документе) и последующая стратификация результатов функциональных анализов в соответствии с присутствием данных генетических мутаций.

Дизайн эксперимента

Субъекты-люди и образцы ткани человека:

исследуют биоптаты пораженных областей, полученных при эндоскопическом или хирургическом вмешательстве от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, которые или не получали лечение с помощью средств, подавляющих TNF α , или обладают резистентностью к нему; а также биоптаты, полученные от контрольных пациентов (полученные при плановой колоноскопии или из областей, не демонстрирующих признаки воспаления, от пациентов с колоректальным раком).

Модель обработки *ex vivo*:

орган или культура LPMC, определенные как подходящие.

Конечные точки для измерения:

перед обработкой ex vivo - уровень РНК NLRP3;

после обработки ex vivo - активность инфламмосомы (или подвергшийся процессингу IL-1 β , или подвергшаяся процессингу каспаза-1, или секретируемый IL-1 β); РНК воспалительных цитокинов (Nanostring); количество жизнеспособных Т-клеток и/или апоптоз Т-клеток.

План проведения анализа данных

Определение того, снижает ли обработка антагонистом NLRP3 уровни подвергшегося процессингу IL-1 β , подвергшейся процессингу каспазы-1 или секретируемого IL-1 β и РНК воспалительного цитокина.

Стратификация данных ответа в соответствии со статусом обработки в биоптате и присутствия генетических мутаций в гене NLRP3, гене CARD8 и гене ATG16L1 (например, любой из иллюстративных генетических мутаций данных генов, описанных в данном документе).

Пример исследования 2 Лечение пациентов с резистентностью к средствам,

подавляющим TNF α , с применением антагонистов NLRP3

В публикации PLoS One 2009 Nov 24;4(11):e7984, описано получение путем эндоскопии биоптатов слизистой оболочки из участков слизистой оболочки с активным воспалением от пациентов с язвенным колитом, резистентных к лечению кортикостероидами и/или иммуносупрессорами, перед первой инфузией инфликсимаба (средства, подавляющего TNF α) и через 4-6 недель после нее, а также из интактной слизистой оболочки от контрольных пациентов. В данном исследовании пациентов классифицировали по ответу на лечение инфликсимабом на основе данных эндоскопического и гистологического исследования через 4-6 недель после первого курса лечения инфликсимабом как пациентов с ответом на терапию или без ответа на терапию. Уровни экспрессии транскриптомной РНК в данных биоптатах оценивали авторы настоящего изобретения, раскрытого в данном документе, на основании GSE 16879 в находящейся в общем доступе Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/?acc=GSE16879>). Уровни экспрессии РНК, кодирующей NLRP3 и IL-1 β , определяли с применением GEO2R (инструмента, доступного на том же веб-сайте) на основе наборов зондов 207075_at и 205067_at соответственно. Неожиданно обнаружили, что для пациентов с болезнью Крона, не отвечающих на инфликсимаб (средство, подавляющее TNF α), характерна более высокая экспрессия РНК NLRP3 и IL-1 β по сравнению с отвечающими пациентами (фигуры 1 и 2). Подобные неожиданные результаты, заключающиеся в более высокой экспрессии РНК NLRP3 и IL-1 β , обнаружили у пациентов с UC, не отвечающих на инфликсимаб (средство, подавляющее TNF α), по сравнению с пациентами, отвечающими на инфликсимаб (средство, подавляющее TNF α) (фигуры 3 и 4).

В данном документе высказана гипотеза, что упомянутые более высокие уровни экспрессии РНК NLRP3 и IL-1 β у пациентов без ответа на терапию средством, подавляющим TNF α , ведут к активации NLRP3, что, в свою очередь, приводит к высвобождению IL-1 β , который индуцирует выработку IL-23, что приводит к упомянутой резистентности к средствам, подавляющим TNF α . Следовательно, лечение пациентов с болезнью Крона и UC, характеризующихся отсутствием ответа на терапию средствами, подавляющими TNF α , с помощью антагониста NLRP3 будет предотвращать данный каскад, и, таким образом, будет предотвращать развитие отсутствия ответа на средства, подавляющие TNF α . Действительно, резистентность к средствам, подавляющим TNF α , является частым явлением при других воспалительных или аутоиммунных заболеваниях. Следовательно, применение антагониста NLRP3 для лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний будет блокировать механизм, приводящий к отсутствию реактивности на средства, подавляющие TNF α . Следовательно, применение антагонистов NLRP3 будет повышать чувствительность к средствам, подавляющим TNF α , у пациентов с воспалительными или аутоиммунными заболеваниями, что будет приводить к снижению дозы средств, подавляющих TNF α , требуемой для лечения данных заболеваний. Следовательно, комбинацию антагониста NLRP3 и средства, подавляющего TNF α , можно

применять в лечении заболеваний, характеризующихся сверхэкспрессией TNF α , таких как воспалительные или аутоиммунные заболевания, чтобы избежать развития у пациентов такого отсутствия ответа на средства, подавляющие TNF α . Предпочтительно данное комбинированное лечение можно применять при лечении IBD, например болезни Крона и UC.

Более того, применение антагонистов NLRP3 обеспечивает альтернативу средствам, подавляющим TNF α , для лечения заболеваний, характеризующихся сверхэкспрессией TNF α . Таким образом, антагонисты NLRP3 обеспечивают альтернативу средствам, подавляющим TNF α , при лечении воспалительных или аутоиммунных заболеваний, таких как IBD (например, болезнь Крона и UC).

Также известно, что системные средства, подавляющие TNF α , повышают риск развития инфекции. При этом, антагонисты NLRP3, действие которых ограничено кишечником, обеспечивают лечение, целенаправленно воздействующее на кишечник (т. е. лечение, отличное от системного), предупреждающее развитие таких инфекций. Следовательно, лечение заболеваний кишечника, связанных с TNF α , таких как IBD (т. е. болезнь Крона и UC), с помощью антагонистов NLRP3, действие которых ограничено кишечником, обладает дополнительным преимуществом, заключающимся в снижении риска развития инфекции, по сравнению со средствами, подавляющими TNF α .

Предлагаемый эксперимент

Определить экспрессию NLRP3 и каспазы-1 в LPMC и эпителиальных клетках у пациентов с неактивным заболеванием, у пациентов с активным заболеванием, у пациентов с активным заболеванием, резистентных к кортикостероидам, у пациентов с активным заболеванием, резистентных к TNF-блокирующим средствам. Экспрессию NLRP3 и каспазы-1 в LPMC и эпителиальных клетках будут анализировать с применением технологии RNAScore. Экспрессию активных сигнатурных генов NLRP3 будут анализировать с применением технологии Nanostring. Пилотный анализ для определения выполнимости будут проводить с 5 образцами, полученными от контроля, 5 образцами, полученными из активных очагов CD, и 5 образцами, полученными из активных очагов UC.

Пример исследования 3

Представлено, что антагонисты NLRP3 приводят к обращению резистентности к истощению/апоптозу Т-клеток, индуцируемому средствами, подавляющими TNF, в образцах биопсии от пациентов с IBD, заболевание которых считается резистентным или не отвечающим на терапию, направленную на подавление TNF, на основании клинических данных.

Разработано исследование для определения того: могут ли антагонисты NLRP3 ингибировать функцию и воспалительную активность инфламмосомы в клетках и биоптатах от пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом; и будет ли антагонист NLRP3 действовать синергически с терапией с применением средств, подавляющих TNF α , у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом.

Вторичными целями данного исследования являются: определение того, может ли

антагонист NLRP3 снижать активность инфламмосомы в образцах биопсии от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом (сравнивая результаты для пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом с результатами для контрольных пациентов); определение того, может ли антагонист NLRP3 снижать экспрессию РНК и белка воспалительных цитокинов в образцах от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом; определение того, может ли антагонист NLRP3 в отсутствие совместной обработки с помощью антитела к TNF α индуцировать истощение Т-клеток в образцах биопсии от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом и определение того, являются ли более высокими уровни РНК NLRP3, ASC и IL-1 β в начальный момент времени (без обработки *ex vivo*) в образцах биопсии от пациентов со статусом резистентности к средству, подавляющему TNF α .

Способы

Оценка экспрессии РНК NLRP3 в начальный момент времени и количественное определение ингибирования активности инфламмосомы под действием антагониста NLRP3 в биоптатах пораженных тканей от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

Определение того, имеется ли синергия между антагонистом NLRP3 и антителом к TNF касательно воздействий на истощение/апоптоз Т-клеток в биоптатах пораженных тканей от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

Определение того, снижает ли обработка антагонистом NLRP3 воспалительный ответ в биоптатах пораженных тканей от пациентов с болезнью Крона на основании снижения экспрессии РНК воспалительного гена, измеренного с помощью Nanostring.

Дизайн эксперимента

Субъекты-люди и образцы ткани человека:

исследуют биоптаты пораженных областей, полученных при эндоскопическом или хирургическом вмешательстве от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, которые или не получали лечение с помощью средств, подавляющих TNF α , или обладают резистентностью к нему; а также биоптаты, полученные от контрольных пациентов (полученные при плановой колоноскопии или из областей, не демонстрирующих признаки воспаления, от пациентов с колоректальным раком).

Модель обработки *ex vivo*:

орган или культура LPMC, определенные как подходящие.

Виды обработки *ex vivo*:

антагонист NLRP3 (в 2 концентрациях), отрицательный контроль (среда-носитель), положительный контроль (ингибитор каспазы-1), каждый в присутствии или в отсутствие антитела к TNF в концентрации, подходящей для определения отличий в количестве апоптозных Т-клеток в биоптатах от пациентов с болезнью Крона, резистентных к средствам, подавляющим TNF, и чувствительных к средствам, подавляющим TNF. Оценку образцов для каждого из условий обработки проводили в как минимум двух повторностях.

Конечные точки для измерения:

перед обработкой ex vivo - уровень РНК NLRP3;

после обработки ex vivo - активность инфламмосомы (или подвергшийся

процессингу IL-1 β , или подвергшаяся процессингу каспаза-1, или секретируемый IL-1 β); РНК воспалительных цитокинов (Nanostring); количество жизнеспособных Т-клеток и/или апоптоз Т-клеток.

- План проведения анализа данных
- Определение того, увеличивается ли апоптоз/истощение Т-клеток в ответ на применение средств, подавляющих TNF, при совместной обработке антагонистом NLRP3.
- Определение того, является ли более высоким уровень экспрессии РНК NLRP3 в образцах от TNF-резистентных пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом по сравнению с образцами от пациентов, не получавших лечения средствами, подавляющими TNF.
- Определение того, снижает ли обработка антагонистом NLRP3 уровни подвергшегося процессингу IL-1 β , подвергшейся процессингу каспазы-1 или секретируемого IL-1 β и РНК воспалительного цитокина.

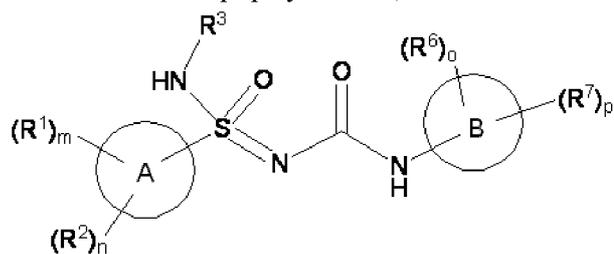
Биологический анализ. Анализ секреции IL-1 β , стимулированной нигерицином, в клетках THP-1

Моноцитарные клетки THP-1 (ATCC: TIB-202) поддерживали в соответствии с инструкциями производителя в среде RPMI (RPMI/Нерес +10% фетальной бычьей сыворотки+пируват натрия+0,05 мМ бета-меркаптоэтанола (1000х исходный раствор) + пенициллин-стрептомицин). Клетки дифференцировали в нерасфасованном виде с помощью 0,5 мкМ форбол-12-миристан-13-ацетата (PMA; № по каталогу Sigma P8139) в течение 3 часов, среду заменяли и клетки высевали из расчета 50000 клеток на лунку в плоскодонные 384-луночные планшеты для культивирования (Greiner, № 781986) и оставляли для дифференцировки в течение ночи. Соединение в виде серии последовательных разведений 1:3,16 в DMSO добавляли при соотношении 1:100 к клеткам и инкубировали в течение 1 часа. Инфламмасому NLRP3 активировали с помощью добавления 15 мкМ (конечная концентрация) нигерицина (Enzo Life Sciences, #BML-SA421-0005) и клетки инкубировали в течение 3 часов. 10 мкл супернатанта удаляли и уровни IL-1 β отслеживали с применением анализа HTRF (CisBio, № 62IL1PEC) в соответствии с инструкциями производителя. Жизнеспособность и пироптоз отслеживали с помощью добавления реагента для определения жизнеспособности клеток PrestoBlue (Life Technologies, № A13261) непосредственно в лунки планшета для культивирования.

Было описано множество вариантов осуществления настоящего изобретения. Тем не менее, будет понятно, что можно осуществлять различные модификации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы АА,



формула АА,

где

$m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$o=1$ или 2 ;

$p=0, 1, 2$ или 3 ; при этом сумма o и p составляет от 1 до 4 ;

где

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

В представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома N, или его N-оксид;

где по меньшей мере один R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NHC(O)$ формулы АА;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NR^8R^9 , $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, R^{15} , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил) и OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил);

где каждый C_1 - C_6 алкильный заместитель и каждый C_1 - C_6 алкокси-заместитель C_3 - C_7 циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидрокси, $-O(C_0$ - C_3 алкилен) C_6 - C_{10} арила, галогена, NR^8R^9 или оксо;

где каждый из 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила и OC_1 - C_6 алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, где:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_2 - C_6 алкенильной, C_2 - C_6 алкинильной, C_1 - C_6 алкоксидной, OC_3 - C_{10} циклоалкильной, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкильной, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} ариловой, $S(O_2)C_6$ - C_{10} ариловой, C_6 - C_{10} ариловой, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкильной, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкоксидной, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, C_1 - C_6 алкильной, C_2 - C_6 алкенильной, C_2 - C_6 алкинильной, C_3 - C_{10} циклоалкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, оксо-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, C_6 - C_{10} ариловой и $CONR^8R^9$;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 галогеналкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, C_1 - C_6 галогеналкоксидной, галогенной, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 алкильной, CO_2C_1 - C_6 алкильной, CO_2C_3 - C_8 циклоалкильной, $OCOC_1$ - C_6 алкильной, $OCOC_6$ - C_{10} ариловой, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} ариловой, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкильной, $N(C_1$ - C_6 алкил)₂, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкильной, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкильной, C_3 - C_{10} циклоалкильной, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 алкенильной,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, галогенной, CN, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} ариловой, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкильной, $OCOC_6$ - C_{10} ариловой, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арилоксидной и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкильной; и при этом C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкоксидной, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксидной, C_6 - C_{10} ариловой или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти- или семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил,

$\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}$ арил, NHCO (5-10-членный-гетероарил) и NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила;

или по меньшей мере одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно $\text{C}_4\text{-C}_8$ карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, NR^8R^9 , $\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $=\text{NR}^{10}$, COOH , $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и CONR^8R^9 ;

R^{10} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

каждый из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбран из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$; при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил необязательно замещен одним или несколькими из гидрокси, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила или $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

или R^8 и R^9 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ и гидрокси;

R^{13} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или $-(\text{Z}^1\text{-Z}^2)_{a1}\text{-Z}^3$;

каждый из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбран из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $-(\text{Z}^1\text{-Z}^2)_{a1}\text{-Z}^3$;

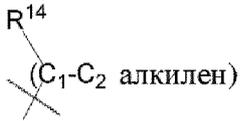
$a1$ представляет собой целое число, выбранное из 0-10 (например, 0-5);

каждый Z^1 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидрокси;

каждый Z^2 независимо представляет собой связь, NH, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, -O-, -S- или 5-10-членный гетероарилен;

Z^3 независимо представляет собой $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкиенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 3-10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ и гидрокси;

R^3 выбран из водорода, циано, гидрокси, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-}$

R^{14}

 C_6 алкила и $(C_1-C_2$ алкилен), при этом C_1-C_2 алкиленовая группа необязательно замещена посредством оксо;

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

R^{15} представляет собой $-(Z^4-Z^5)_{a2}-Z^6$;

$a2$ представляет собой целое число, выбранное из 1-10 (например, 1-5 (например, 2-5));

каждый Z^4 независимо выбран из -O-, -S-, -NH- и -N(C_1-C_3 алкил)-;

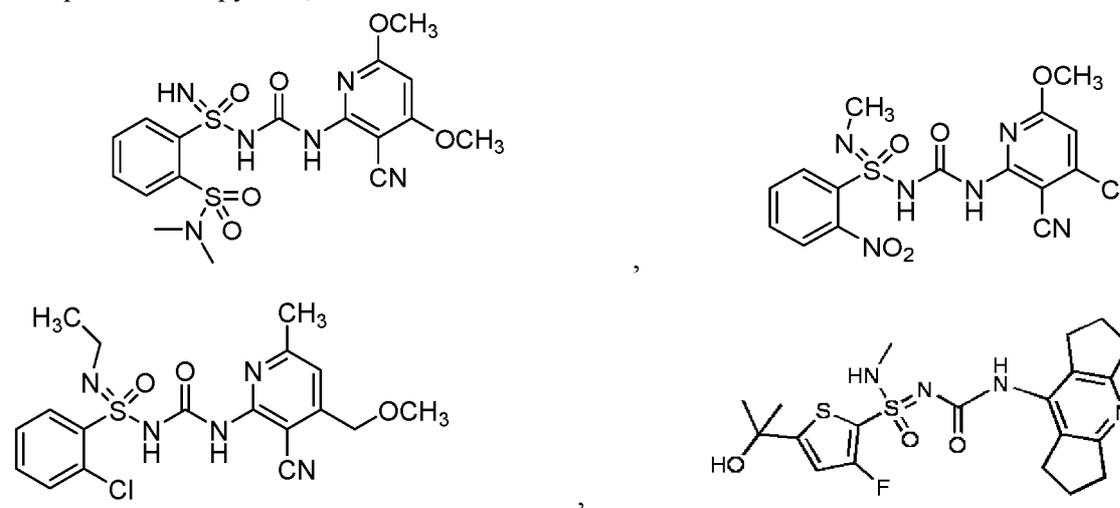
при условии, что группа Z^4 , непосредственно присоединенная к R^1 или R^2 , представляет собой -O- или -S-;

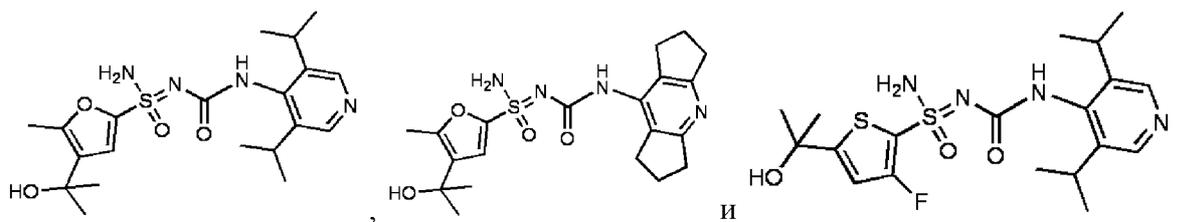
каждый Z^5 независимо представляет собой C_1-C_6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидрокси; и

Z^6 представляет собой OH, OC_1-C_6 алкил, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил), $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $NHC(O)(C_1-C_6$ алкил), $NHC(O)(C_1-C_6$ алкокси) или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:

C_6-C_{10} арила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_{10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила или 3-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, оксо, $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) и гидрокси;

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





или его фармацевтически приемлемая соль.

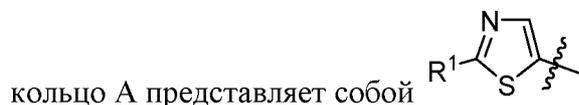
2. Соединение по п. 1, где А представляет собой 5-членный гетероарил.
3. Соединение по п. 1, где А представляет собой 6-10-членный гетероарил.
4. Соединение по п. 1, где А представляет собой C₆-C₁₀арил.
5. Соединение по любому из пп. 1-2, где А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR¹.
6. Соединение по любому из пп. 1-2, где А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом S(O)(NHR³)=N.
7. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 6, где А представляет собой тиофенил.
8. Соединение по любому из пп. 1-2, где А представляет собой тиазолил.
9. Соединение по любому из пп. 1-2, где А представляет собой пиразолил.
10. Соединение по любому из п. 1 и п. 4, где А представляет собой фенил.
11. Соединение по любому из пп. 1-10, где m=1, и n=0.
12. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 8 и п. 11, где необязательно замещенное



13. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 8 и п. 11, где необязательно замещенное



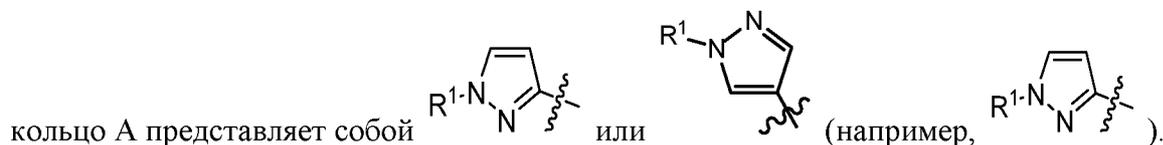
14. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 8 и п. 11, где необязательно замещенное



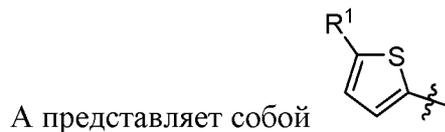
15. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 8 и п. 11, где необязательно замещенное



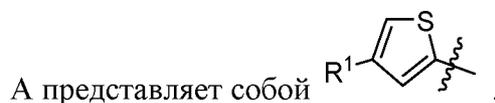
16. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 9 и п. 11, где необязательно замещенное



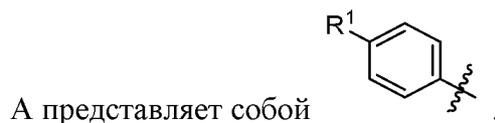
17. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 11, где обязательно замещенное кольцо



18. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 11, где обязательно замещенное кольцо



19. Соединение по любому из п. 1, п. 4 и п. 11, где обязательно замещенное кольцо



20. Соединение по любому из пп. 1-10, где $m=1$, и $n=1$.

21. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 8 и п. 20, где обязательно замещенное



22. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 9 и п. 20, где обязательно замещенное



23. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 9 и п. 20, где обязательно замещенное



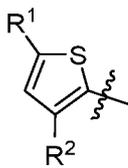
24. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 9 и п. 20, где обязательно замещенное



25. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 8 и п. 20, где обязательно замещенное

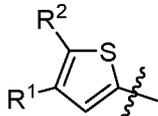


26. Соединение по любому из п. 1, п. 2, п. 7 и п. 20, где обязательно замещенное



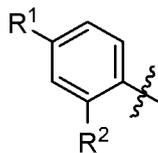
кольцо А представляет собой

27. Соединение по любому из п. 1, п. 2, п. 7 и п. 20, где обязательно замещенное



кольцо А представляет собой

28. Соединение по любому из п. 1, п. 4, п. 10 и п. 20, где обязательно замещенное



кольцо А представляет собой

29. Соединение по любому из пп. 1-28, где R^1 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, обязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, обязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, обязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно обязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, обязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно обязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; галогена; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO $_2$ C_1 - C_6 алкила; CO $_2$ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC $_1$ - C_6 алкила; OCOC $_6$ - C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH $_2$; NHC $_1$ - C_6 алкила; N(C_1 - C_6 алкил) $_2$; CONR $^8R^9$; SF $_5$; S(O $_2$)NR $^{11}R^{12}$; S(O) C_1 - C_6 алкила и S(O $_2$) C_1 - C_6 алкила.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, где R^1 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, обязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена или NR^8R^9 .

31. Соединение по любому из пп. 1-29, где R^1 выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH $_3$; COCH $_2$ CH $_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пирозолила; S(O $_2$)CH $_3$ и S(O $_2$)NR $^{11}R^{12}$.

32. Соединение по любому из пп. 1-28, где R^1 выбран из группы, состоящей из метила; этила; диформетила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

33. Соединение по любому из пп. 1-28 и п. 32, где R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил.

34. Соединение по любому из пп. 1-28 и п. 32, где R^1 представляет собой фтор.

35. Соединение по любому из пп. 1-34, где R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; галогена; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂ C_1 - C_6 алкила; CO₂ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC C_1 - C_6 алкила; OCOC C_6 - C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC C_1 - C_6 алкила; N(C_1 - C_6 алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O) C_1 - C_6 алкила и S(O₂) C_1 - C_6 алкила.

36. Соединение по любому из пп. 1-34, где R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксила, галогена или NR^8R^9 .

37. Соединение по любому из пп. 1-34, где R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; диформетила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

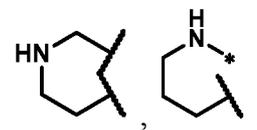
38. Соединение по любому из пп. 1-34, где R^2 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; диформетила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

39. Соединение по любому из пп. 1-10, п. 20, пп. 22-25 и п. 27, где R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо (например, C_5 - или C_6 карбоциклическое кольцо) или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов

представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила (например, метила), C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси (например, изопропоксила), OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или оксетанила) и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена (например, фтора), C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹ (например, amino, метиламино или диметиламино), =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

40. Соединение по любому из пп. 1-10, п. 20, пп. 22-23, п. 25 и п. 27, где R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₅-C₆карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, метила, изопропоксила, азетидинила, оксетанила, причем метил, изопропоксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, фтора, amino, метиламино и диметиламино; или R¹ и R²

находятся при смежных атомах и, взятые вместе, независимо образуют:



или , каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, метила, изопропоксила, азетидинила, оксетанила, при этом метил, изопропоксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, фтора, amino, метиламино и диметиламино; где звездочка обозначает точку присоединения к атому углерода; и обозначает точку

присоединения к атому углерода или азота.

41. Соединение по любому из пп. 1-10, п. 20, пп. 22-23, п. 25 и п. 27, где R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно бициклическое спироциклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо, причем карбоциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксогруппы, метила, изопропоксигруппы, азетидинила, оксетанила, при этом метил, изопропоксил, азетидинил, и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, фтора, аминогруппы, метиламина и диметиламина.

42. Соединение по любому из пп. 1-10, п. 20, пп. 22-23, п. 25 и п. 27, где R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно бициклическое спироциклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и где карбоциклическое или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксогруппы, метила, изопропоксигруппы, азетидинила, оксетанила, при этом метил, изопропоксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, фтора, аминогруппы, метиламина и диметиламина.

43. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 8, где А представляет собой тиазолил (например, 2-тиазолил или 5-тиазолил); m равняется 1; n равняется 0 или 1; R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой (например, 2-гидрокси-2-пропил); и R^2 , если присутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой (например, метил, гидроксиметил или гидроксипропил).

44. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 9, где А представляет собой пиразолил (например, 3-пиразолил); m равняется 1; n равняется 0; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, фтора).

45. Соединение по п. 1, где А представляет собой фенил; m равняется 1; n равняется 0 или 1; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный NR^8R^9 (например, диметиламино); и R^2 , если присутствует, представляет собой галоген (например, фтор).

46. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 7, где А представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); m равняется 1; n равняется 0; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой или оксогруппой (например, изопропил, 2-гидрокси-2-

пропил или 1-пропаноил).

47. Соединение по любому из пп. 1-2, где необязательно замещенное кольцо А выбрано из группы, состоящей из 5-членного гетероарила, содержащего 2 или более гетероатомов, 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR¹, и 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом S(O)(NHR³)=N; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо-, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

48. Соединение по любому из пп. 1-2, п. 9 и п. 47, где необязательно замещенное кольцо А представляет собой пиразолил; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо

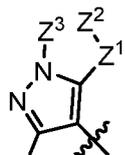
замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, где C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

49. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 47, где необязательно замещенное кольцо А представляет собой имидазол, m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, где C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

50. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 7, где необязательно замещенное кольцо А представляет собой тиофенил; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и причем карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-

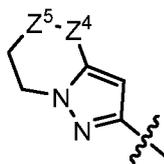
C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

51. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 9, где необязательно замещенное кольцо



А представляет собой R^x , где R^x выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила (например, метила); Z^1 выбран из группы, состоящей из O, NH и -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; Z^2 выбран из группы, состоящей из NH и -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; Z^3 выбран из группы, состоящей из -CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰, -CH₂CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰, и -CH₂CH₂CH₂-, необязательно замещенного 1-2 R²⁰; R²⁰ выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена (например, фтора), оксо, C₁-C₆алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного одним R²¹, C₁-C₆алкокси (например, метокси, этокси или изопропокси), необязательно замещенного одним R²¹, NR⁸R⁹, 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или пирролидинила), необязательно замещенного одним R²¹, или одна пара из R²⁰ при одном и том же атоме, взятых вместе с атомом, соединяющим их, независимо образует моноциклическое C₃-C₄карбоциклическое кольцо или моноциклическое 3-4-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом O, необязательно замещенный посредством OS(O)₂Ph; R²¹ выбран из группы, состоящей из галогена (например, фтора), NR⁸R⁹, C₂-C₆алкенила (например, этинила) и C₁-C₆алкокси (например, метокси); R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁-C₆алкила (например, метила или этила), COR¹³ и CO₂R¹³; R¹³ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила (например, метила или *tert*-бутила) и C₁-C₆галогеналкила (например, трифторметила).

52. Соединение по любому из пп. 1-2 и п. 9, где необязательно замещенное кольцо



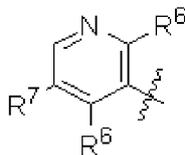
А представляет собой Z^4 , где Z^4 выбран из группы, состоящей из -CH₂-, -C(O)- и NH; Z^5 выбран из группы, состоящей из O, NH, N-CH₃ и -CH₂-.

53. Соединение по любому из пп. 1-52, где В представляет собой пиридил или его N-оксид.

54. Соединение по любому из пп. 1-53, где В представляет собой 3-пиридил.

55. Соединение по любому из пп. 1-54, где $o=2$, и $p=1$.

56. Соединение по любому из пп. 1-55, где замещенное кольцо В представляет собой



57. Соединение по любому из пп. 1-56, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁- C_6 алкила, OCOC₆- C_{10} арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 алкила, NHCOC₆- C_{10} арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 алкинила.

58. Соединение по любому из пп. 1-57, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, галогена, C_3 - C_7 циклоалкила и C_6 - C_{10} арила.

59. Соединение по любому из пп. 1-58, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

60. Соединение по любому из пп. 1-59, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁- C_6 алкила, OCOC₆- C_{10} арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 алкила, NHCOC₆- C_{10} арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 алкинила.

61. Соединение по любому из пп. 1-60, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

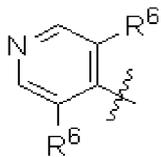
62. Соединение по любому из пп. 1-61, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

63. Соединение по любому из пп. 1-53, где замещенное кольцо В представляет собой

4-пиридил.

64. Соединение по любому из пп. 1-53 и п. 63, где $o=2$, и $p=0$.

65. Соединение по любому из пп. 1-53 и пп. 63-64, где замещенное кольцо В



представляет собой

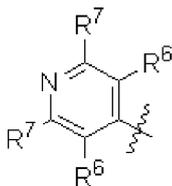
66. Соединение по любому из пп. 1-53 и пп. 63-65, где каждый R^B независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

67. Соединение по любому из пп. 1-53 и пп. 63-66, где каждый R^B независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и C₃-C₇циклоалкила.

68. Соединение по любому из пп. 1-53 и пп. 63-67, где каждый R^B представляет собой изопропил.

69. Соединение по любому из пп. 1-53 и п. 63, где $o=2$, и $p=2$.

70. Соединение по любому из пп. 1-53, п. 63 и п. 69, где замещенное кольцо В



представляет собой

71. Соединение по любому из пп. 1-53, п. 63 и пп. 69-70, где каждый R^B независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

72. Соединение по любому из пп. 1-53, п. 63 и пп. 69-71, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

73. Соединение по любому из пп. 1-53, п. 63 и пп. 69-72, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

74. Соединение по любому из пп. 1-53, п. 63 и пп. 69-73, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO - C_1 - C_6 алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCOOC_2$ - C_6 алкинила.

75. Соединение по любому из пп. 1-53, п. 63 и пп. 69-74, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

76. Соединение по любому из пп. 1-53, п. 63 и пп. 69-75, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

77. Соединение по любому из пп. 1-53, п. 63 и пп. 69-76, где одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} и S, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметил-, галогенной, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

78. Соединение по любому из пп. 1-53, п. 63 и пп. 69-76, где одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметил-, галогенной, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

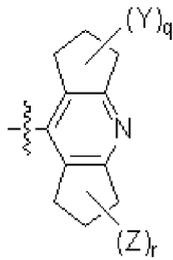
79. Соединение по любому из пп. 77-78, где C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими из оксо, CH_3 или гидроксидной.

80. Соединение по п. 79, где C_5 -карбоциклическое кольцо замещено одним CH_3 .

81. Соединение по п. 79, где C_5 -карбоциклическое кольцо геминально замещено двумя CH_3 .

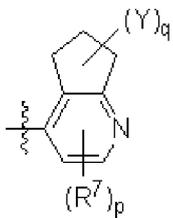
82. Соединение по любому из пп. 77-78, где C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_7 -карбоциклическое кольцо, причем C_7 -карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

83. Соединение по любому из п. 1 и пп. 43-52, где замещенное кольцо В представляет



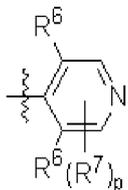
собой $(Y)_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или где, если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где, если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

84. Соединение по любому из п. 1 и пп. 43-52, где замещенное кольцо В представляет



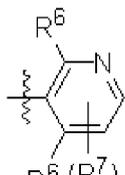
собой $(R^7)_p$; R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_6 - C_{10} арила (например, фенила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

85. Соединение по любому из п. 1 и пп. 43-52, где замещенное кольцо В представляет



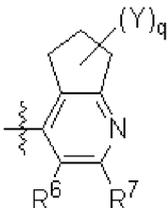
собой R^6 $(R^7)_p$; каждый R^6 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

86. Соединение по любому из п. 1 и пп. 43-52, где замещенное кольцо В представляет



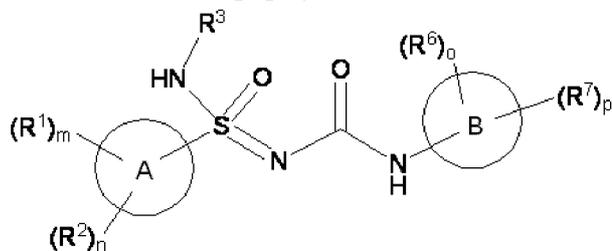
собой $R^6 (R^7)_p$; каждый R^6 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

87. Соединение по любому из п. 1 и пп. 43-52, где замещенное кольцо В представляет



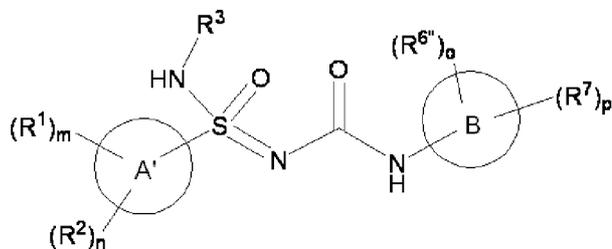
собой $R^6 R^7$; R^6 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила или циклобутила); или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами (например, метилом); q равняется 0, 1 или 2; каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила); или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

88. Соединение формулы АА,

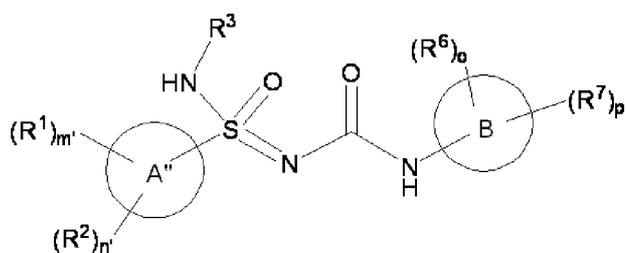


формула АА,

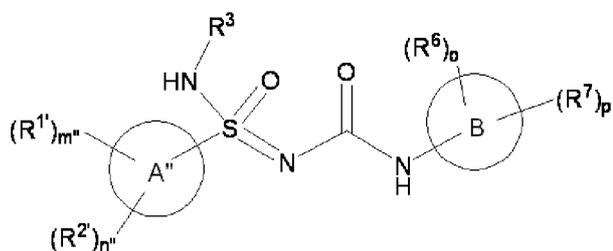
где соединение формулы АА выбрано из



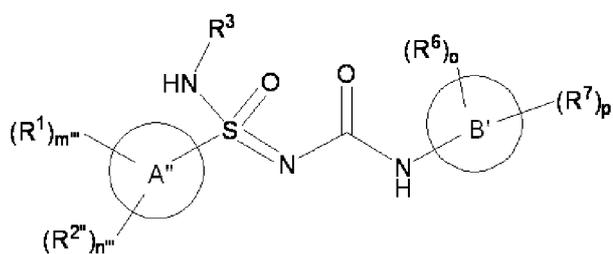
(формула АА-1),



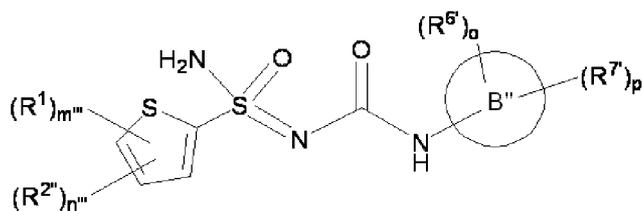
(формула AA-2),



(формула AA-3),



(формула AA-4) и



(формула AA-5),

где

$m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$m' = 0, 1$ или 2 ;

$n' = 0, 1$ или 2 ; при этом сумма m' и n' составляет $0, 1$ или 3 ;

$m'' = 0, 1$ или 2 ;

$n'' = 0, 1$ или 2 ; при этом сумма m'' и n'' составляет 2 ;

$m''' = 1$;

$n''' = 1$;

$o=1$ или 2 ;

$p=0, 1, 2$ или 3 ; при этом сумма o и p составляет от 1 до 4 ;

где

A' выбран из:

6-10-членного гетероарила,

C_6-C_{10} арила,

5-членного гетероарила, содержащего 2 или более гетероатомов,

5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом или гетероатомную группу,

выбранные из N, NH и NR^1 , и

5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$;

A" представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $S(O)(NHR^3)=N$;

B представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 атома N, или его N-оксид;

B' представляет собой 2-пиридил, 3-пиридил или N-оксид одного из них;

B" представляет собой 4-пиридил или его N-оксид;

где

по меньшей мере один R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NHC(O)$ формулы AA-2, формулы AA-3 и формулы AA-4;

по меньшей мере один R^6 находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NHC(O)$ формулы AA-5;

по меньшей мере один $R^{6'}$ находится в *орто*-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NHC(O)$ формулы AA-1;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NR^8R^9 , $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_7 циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, R^{15} , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил) и $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил);

где каждый C_1 - C_6 алкильный заместитель и каждый C_1 - C_6 алкокси-заместитель C_3 - C_7 циклоалкила в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкила в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксид, $-O(C_0$ - C_3 алкилен) C_6 - C_{10} арила, галогена, NR^8R^9 или оксо;

где каждый из 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила и OC_1 - C_6 алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 -

C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, где:

а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂; и

б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_2 - C_6 алкенильной, C_2 - C_6 алкинильной, C_1 - C_6 алкоксидной, OC_3 - C_{10} циклоалкильной, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкильной, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} ариловой, $S(O_2)C_6$ - C_{10} ариловой, C_6 - C_{10} ариловой, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкильной, 3-10-членного гетероциклоалкильной и $CONR^8R^9$,

где C_1 - C_6 алкильный, C_1 - C_6 алкоксидный, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкильный и 3-10-членный гетероциклоалкильный необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, C_1 - C_6 алкильной, C_2 - C_6 алкенильной, C_2 - C_6 алкинильной, C_3 - C_{10} циклоалкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, оксо-, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, C_6 - C_{10} ариловой и $CONR^8R^9$;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из C_2 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 галогеналкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, C_1 - C_6 галогеналкоксидной, Cl, Br, I, CN, NO_2 , CO_2C_1 - C_6 алкильной, CO_2C_3 - C_8 циклоалкильной, $OCOC_1$ - C_6 алкильной, $OCOC_6$ - C_{10} ариловой, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкильный), C_6 - C_{10} ариловой, 5-10-членного гетероарила, NR^8R^9 , $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкильной, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкильной, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 алкильной, C_3 - C_7 циклоалкильной и 3-7-членного гетероциклоалкильной,

где C_2 - C_6 алкильный, C_1 - C_6 алкоксидный, C_1 - C_6 галогеналкильный, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_7 циклоалкильный и 3-7-членный гетероциклоалкильный необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN, оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, R^{15} , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкильной, C_6 - C_{10} ариловой, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкильной, $OCOC_6$ - C_{10} ариловой, OCO (5-10-членный-гетероарил) и OCO (3-7-членный-гетероциклоалкильный);

где каждый C_1 - C_6 алкильный заместитель и каждый C_1 - C_6 алкоксидный-заместитель C_3 - C_7 циклоалкильной в R^1 или R^2 или 3-7-членного гетероциклоалкильной в R^1 или R^2 дополнительно необязательно независимо замещен одним - тремя из гидроксидной, $-O(C_0$ - C_3 алкилен) C_6 - C_{10} ариловой, галогенной, NR^8R^9 или оксо-;

где 3-7-членный гетероциклоалкильный, C_6 - C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными

из галогена, C_1 - C_6 алкила и OC_1 - C_6 алкила;

или одна пара из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

$R^{2''}$ представляет собой F или CH_3 ; или

если соединение формулы AA представляет собой соединение формулы AA-4, одна пара из R^1 и $R^{2''}$ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, и

где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $OS(O_2)C_6$ - C_{10} арила, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$,

где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O_2)C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил)₂, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ -

C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила; и при этом C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, которыми замещен R^6 или R^7 , необязательно замещены одним или несколькими из гидроксид, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

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

или одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из неразветвленного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC_1 - C_6 алкила, CO_2C_1 - C_6 алкила, CO_2C_3 - C_8 циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC_1 - C_6 алкила, $N(C_1$ - C_6 алкил)₂, $CONR^8R^9$, SF₅, SC_1 - C_6 алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 алкенила,

где каждый из R^6 и R^7 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 алкила; и при этом C_1 - C_6 алкокси, которым замещены R^6 или R^7 , необязательно замещен одним или несколькими из гидроксид, C_6 - C_{10} арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными

из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R^{6'} и R^{7'} при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOH, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9};

R^{6''} выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, NO₂, COC₁-C₆алкила, CO₂C₁-C₆алкила, CO₂C₃-C₈циклоалкила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆алкила, N(C₁-C₆алкил)₂, CONR^{8R9}, SF₅, SC₁-C₆алкила, S(O₂)C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C₂-C₆алкенила,

где R^{6''} необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR^{8R9}, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀арилокси и S(O₂)C₁-C₆алкила; и

где C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, которыми замещен R^{6''}, необязательно замещены одним или несколькими из гидроксила, C₆-C₁₀арила или NR^{8R9}, или где R^{6''} необязательно сочленен с пяти - семичленным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранные из кислорода, серы и азота;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила и OC₁-C₆алкила;

или одна пара из R^{6'''} и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, NR^{8R9}, CH₂NR^{8R9}, =NR¹⁰, COOH, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR^{8R9};

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил;

каждый из R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, (C=NR¹³)NR^{11R12}, S(O₂)C₁-C₆алкила, S(O₂)NR^{11R12}, COR¹³, CO₂R¹³ и CONR^{11R12}; при этом C₁-C₆алкил необязательно

замещен одним или несколькими из гидроксидов, галогенов, C₁-C₆алкокси, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₇циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила или NR¹¹R¹²;

или R⁸ и R⁹ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного моноциклического или бициклического кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, при этом кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, оксо, N(C₁-C₆алкил)₂, NH₂, NH(C₁-C₆алкил) и гидроксидов;

R¹³ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или $-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$;

каждый из R¹¹ и R¹² в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила и $-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$;

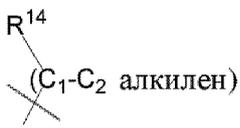
a₁ представляет собой целое число, выбранное из 0-10 (например, 0-5);

каждый Z¹ независимо представляет собой C₁-C₆алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидроксидов;

каждый Z² независимо представляет собой связь, NH, N(C₁-C₆алкил), -O-, -S- или 5-10-членный гетероарил;

Z³ независимо представляет собой C₆-C₁₀арил, C₂-C₆алкиенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 3-10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, оксо, N(C₁-C₆алкил)₂, NH₂, NH(C₁-C₆алкил) и гидроксидов;

R³ выбран из водорода, циано, гидроксидов, CO₂C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, C₁-

C₆алкила и  , при этом C₁-C₂алкиленовая группа необязательно замещена посредством оксо;

R¹⁴ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀арил, при этом каждый C₁-C₆алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен 1 или 2 R⁶;

R¹⁵ представляет собой $-(Z^4-Z^5)_{a2}-Z^6$;

a₂ представляет собой целое число, выбранное из 1-10 (например, 1-5 (например, 2-5));

каждый Z⁴ независимо выбран из -O-, -S-, -NH- и -N(C₁-C₃алкил)-;

при условии, что группа Z⁴, непосредственно присоединенная к R¹ или R², представляет собой -O- или -S-;

каждый Z⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена и гидроксидов; и

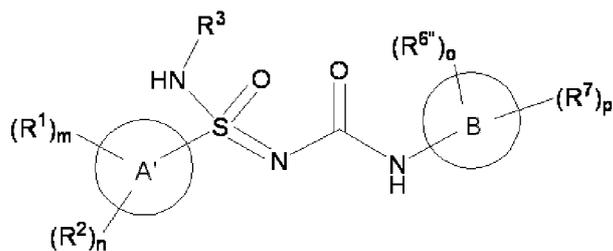
Z⁶ представляет собой OH, OC₁-C₆алкил, NH₂, NH(C₁-C₆алкил), N(C₁-C₆алкил)₂,

$\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$, $\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_6\text{алкокси)}$ или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:

$\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила или 3-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, оксо, $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}_2$, NH_2 , $\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$ и гидрокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

89. Соединение по п. 88, где соединение формулы AA представляет собой



соединение формулы AA-1

90. Соединение по любому из пп. 88-89, где A' представляет собой 6-10-членный гетероарил.

91. Соединение по любому из пп. 88-89, где A' представляет собой $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил.

92. Соединение по любому из пп. 88-89, где A' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 или более гетероатомов и/или гетероатомных групп.

93. Соединение по любому из пп. 88-89, где A' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR^1 .

94. Соединение по любому из пп. 88-89, где A' представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом $\text{S(O)(NHR}^3\text{)=N}$.

95. Соединение по любому из пп. 88-89 и п. 94, где A' представляет собой тиофенил.

96. Соединение по любому из пп. 88-89 и п. 92, где A' представляет собой тиазолил.

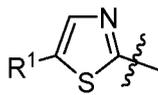
97. Соединение по любому из пп. 88-89 и п. 92, где A' представляет собой пиразолил.

98. Соединение по любому из пп. 88-89 и п. 91, где A' представляет собой фенил.

99. Соединение по любому из пп. 88-89, где $m=1$, и $n=0$.

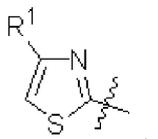
100. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 96 и п. 99, где необязательно

замещенное кольцо A' представляет собой

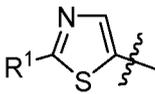


101. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 96 и п. 99, где необязательно

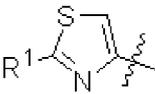
замещенное кольцо A' представляет собой



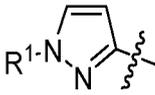
102. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 96 и п. 99, где необязательно

замещенное кольцо A' представляет собой 

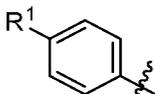
103. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 96 и п. 99, где необязательно

замещенное кольцо A' представляет собой 

104. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 97 и п. 99, где необязательно

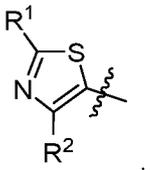
замещенное кольцо A' представляет собой 

105. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 91, п. 98 и п. 99, где необязательно

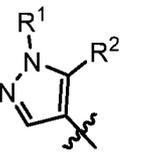
замещенное кольцо A' представляет собой 

106. Соединение по любому из пп. 88-98, где m=1, и n=1.

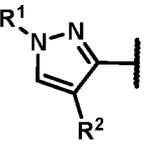
107. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 96 и п. 106, где необязательно

замещенное кольцо A' представляет собой 

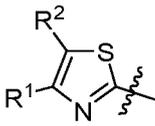
108. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 97 и п. 106, где необязательно

замещенное кольцо A' представляет собой 

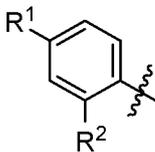
109. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 97 и п. 106, где необязательно

замещенное кольцо A' представляет собой 

110. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 96 и п. 106, где необязательно

замещенное кольцо A' представляет собой 

111. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 91, п. 98 и п. 106, где необязательно

замещенное кольцо A' представляет собой 

112. Соединение по любому из пп. 88-111, где R^1 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; галогена; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO $_2$ C_1 - C_6 алкила; CO $_2$ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC $_1$ - C_6 алкила; OCOC $_6$ - C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH $_2$; NHC $_1$ - C_6 алкила; N(C_1 - C_6 алкил) $_2$; CONR $^8R^9$; SF $_5$; S(O $_2$)NR $^{11}R^{12}$; S(O) C_1 - C_6 алкила и S(O $_2$) C_1 - C_6 алкила.

113. Соединение по любому из пп. 88-112, где R^1 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксила, галогена или NR^8R^9 .

114. Соединение по любому из пп. 88-112, где R^1 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH $_3$; COCH $_2$ CH $_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O $_2$)CH $_3$ и S(O $_2$)NR $^{11}R^{12}$.

115. Соединение по любому из пп. 88-114, где R^1 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

116. Соединение по любому из пп. 88-115, где R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил.

117. Соединение по любому из пп. 88-115, где R^1 представляет собой фтор.

118. Соединение по любому из пп. 88-98 и пп. 106-117, где R^2 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного

гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; галогена; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂ C_1 - C_6 алкила; CO₂ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC C_1 - C_6 алкила; OCOC C_6 - C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC C_1 - C_6 алкила; N(C_1 - C_6 алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O) C_1 - C_6 алкила и S(O₂) C_1 - C_6 алкила.

119. Соединение по любому из пп. 88-98 и пп. 106-118, где R², если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена или NR^8R^9 .

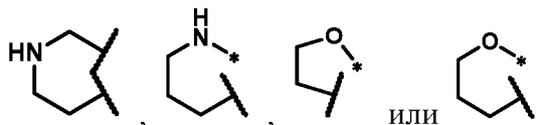
120. Соединение по любому из пп. 88-98 и пп. 106-118, где R², если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

121. Соединение по любому из пп. 88-98 и пп. 106-120, где R², если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

122. Соединение по любому из пп. 88-98, п. 106, п. 108 и п. 110, где R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо (например, C_5 - или C_6 карбоциклическое кольцо) или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила (например, метила), C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси (например, изопропоксила), OC₃- C_{10} циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC C_1 - C_6 алкила,

$S(O_2)C_6-C_{10}$ арила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3-C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или оксетанила) и $CONR^8R^9$, при этом C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, $S(O_2)C_6-C_{10}$ арил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена (например, фтора), C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_{10} циклоалкила, C_1-C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 (например, amino, метиламино или диметиламино), $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

123. Соединение по любому из пп. 88-98, п. 106, п. 108 и п. 110, где R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_5-C_6 карбоциклическое кольцо, необязательно независимо замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, метила, изопророксила, азетидинила, оксетанила, причем метил, изопророксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, фтора, amino, метиламино и диметиламино; или R^1 и R^2 находятся при смежных



атомах и, взятые вместе, независимо образуют:

каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, метила, изопророксила, азетидинила, оксетанила, при этом метил, изопророксил, азетидинил и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, фтора, amino, метиламино и диметиламино; где звездочка обозначает точку присоединения к атому углерода; и  обозначает точку присоединения к атому углерода или азота.

124. Соединение по любому из пп. 88-98, п. 106, п. 108 и п. 110, где R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно бициклическое спироциклическое C_4-C_{12} карбоциклическое кольцо, причем карбоциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, метила, изопророксила, азетидинила, оксетанила, при этом метил, изопророксил, азетидинил, и оксетанил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, фтора, amino, метиламино и диметиламино.

125. Соединение по любому из пп. 88-98, п. 106, п. 108 и п. 110, где R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно бициклическое спироциклическое 5-12-членное гетероциклическое

кольцо, при этом а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и где карбоциклическое или гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галоген, оксо, метил, изопропоксил, азетидинил, оксетанил, при этом метил, изопропоксил, азетидинил и оксетанил обязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, фтор, амина, метиламина и диметиламина.

126. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92 и п. 96, где A' представляет собой тиазолил (например, 2-тиазолил или 5-тиазолил); m равняется 1; n равняется 0 или 1; R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, обязательно замещенный гидроксид (например, 2-гидрокси-2-пропил); и R², если присутствует, представляет собой C₁-C₆алкил, обязательно замещенный гидроксид (например, метил, гидроксиметил или гидроксизтил).

127. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92 и п. 97, где A' представляет собой пиразолил (например, 3-пиразолил); m равняется 1; n равняется 0; и R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, обязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, фтор).

128. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 91 и п. 98, где A' представляет собой фенил; m равняется 1; n равняется 0 или 1; и R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, обязательно замещенный NR⁸R⁹ (например, диметиламина); и R², если присутствует, представляет собой галоген (например, фтор).

129. Соединение по любому из пп. 88-89 и пп. 94-95, где A' представляет собой тиофенил; m равняется 1; n равняется 0; и R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, обязательно замещенный гидроксидом или оксо (например, изопропил, 2-гидрокси-2-пропил или 1-пропаноил).

130. Соединение по любому из пп. 88-89, где обязательно замещенное кольцо A' выбрано из группы, состоящей из 5-членного гетероарила, содержащего 2 или более гетероатомов, 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, NH и NR¹, и 5-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из O и S, при этом гетероатом не связан с положением в гетероариле, которое связано с фрагментом S(O)(NHR³)=N; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо

выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

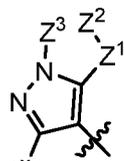
131. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, п. 97 и п. 130, где необязательно замещенное кольцо А' представляет собой пиразолил; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и R² находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R¹ и/или R²), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, ОС₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN, COOC₁-C₆алкила, S(O₂)C₆-C₁₀арила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, где C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, S(O₂)C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, C₆-C₁₀арила и CONR⁸R⁹.

132. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92, и п. 130, где необязательно замещенное кольцо А' представляет собой имидазолил; m равняется 1; n равняется 1; R¹ и

R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, причем а) если каждый из смежных атомов представляет собой атом углерода, то гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и $S(O)_2$; и б) если один из смежных атомов или оба из них представляет/представляют собой атом(атомы) азота, то гетероциклическое кольцо содержит от 0 до 2 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и $S(O)_2$ (в дополнение к вышеупомянутому(вышеупомянутым) атому(атомам) азота, присоединенному(присоединенным) к R^1 и/или R^2), и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $S(O)_2C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, где C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O)_2C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

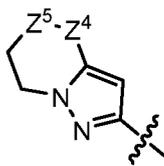
133. Соединение по любому из пп. 88-89 и пп. 94-95, где необязательно замещенное кольцо A' представляет собой тиофенил; m равняется 1; n равняется 1; R^1 и R^2 находятся при смежных атомах и, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют одно моноциклическое или бициклическое C_4 - C_{12} карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и $S(O)_2$, и причем карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, OC_3 - C_{10} циклоалкила, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$ - C_6 алкила, $S(O)_2C_6$ - C_{10} арила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $S(O)_2C_6$ - C_{10} арил, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, оксо, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

134. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92 и п. 97, где необязательно замещенное



кольцо А представляет собой R^x , где R^x выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_6 алкила (например, метила); Z^1 выбран из группы, состоящей из О, NH и $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; Z^2 выбран из группы, состоящей из NH и $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; Z^3 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} , $-CH_2CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} , и $-CH_2CH_2CH_2-$, необязательно замещенного 1-2 R^{20} ; R^{20} выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена (например, фтора), оксо, C_1 - C_6 алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного одним R^{21} , C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси или изопропокси), необязательно замещенного одним R^{21} , NR^8R^9 , 3-10-членного гетероциклоалкила (например, азетидинила или пирролидинила), необязательно замещенного одним R^{21} , или одна пара из R^{20} при одном и том же атоме, взятых вместе с атомом, соединяющим их, независимо образует моноциклическое C_3 - C_4 карбоциклическое кольцо или моноциклическое 3-4-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом О, необязательно замещенный посредством $OS(O)_2Ph$; R^{21} выбран из группы, состоящей из галогена (например, фтора), NR^8R^9 , C_2 - C_6 алкинила (например, этинила) и C_1 - C_6 алкокси (например, метокси); R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_6 алкила (например, метила или этила), COR^{13} и CO_2R^{13} ; R^{13} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила (например, метила или *трет*-бутила) и C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила).

135. Соединение по любому из пп. 88-89, п. 92 и п. 97, где необязательно замещенное



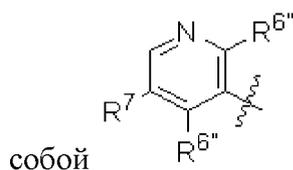
кольцо А представляет собой Z^4 , где Z^4 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-C(O)-$ и NH; Z^5 выбран из группы, состоящей из О, NH, $N-CH_3$ и $-CH_2-$.

136. Соединение по любому из пп. 88-135, где В представляет собой пиридил или его N-оксид.

137. Соединение по любому из пп. 88-136, где В представляет собой 3-пиридил или его N-оксид.

138. Соединение по любому из пп. 88-137, где $o=2$, и $p=1$.

139. Соединение по любому из пп. 88-138, где замещенное кольцо В представляет



140. Соединение по любому из пп. 88-139, где каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO - C_1 - C_6 алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN , оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

141. Соединение по любому из пп. 88-140, где каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, галогена, C_3 - C_7 циклоалкила и C_6 - C_{10} арила.

142. Соединение по любому из пп. 88-141, где каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

143. Соединение по любому из пп. 88-142, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN , C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO - C_1 - C_6 алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN , оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

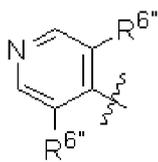
144. Соединение по любому из пп. 88-143, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

145. Соединение по любому из пп. 88-144, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

146. Соединение по любому из пп. 88-136, где B представляет собой 4-пиридил или его N -оксид.

147. Соединение по любому из пп. 88-136 и п. 146, где $o=2$, и $p=0$.

148. Соединение по любому из пп. 88-136 и пп. 146-147, где замещенное кольцо B



представляет собой

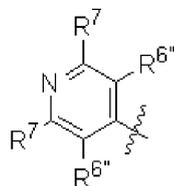
149. Соединение по любому из пп. 88-136 и пп. 146-148, где каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO - C_1 - C_6 алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN , оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкильной, C_6 - C_{10} арильной, 5-10-членного гетероарильной, $OCOC_1$ - C_6 алкильной, $OCOC_6$ - C_{10} арильной, OCO (5-10-членный-гетероарильной), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкильной), $NHCO$ C_1 - C_6 алкильной, $NHCO$ C_6 - C_{10} арильной, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарильной), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкильной) и $NHCO$ C_2 - C_6 алкильной.

150. Соединение по любому из пп. 88-136 и пп. 146-149, где каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила.

151. Соединение по любому из пп. 88-136 и пп. 146-150, где каждый $R^{6''}$ представляет собой изопропил.

152. Соединение по любому из пп. 88-136 и п. 146, где $o=2$, и $p=2$.

153. Соединение по любому из пп. 88-136, п. 146 и п. 152, где замещенное кольцо В



представляет собой

154. Соединение по любому из пп. 88-136, п. 146 и пп. 152-153, где каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO - C_1 - C_6 алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN , оксо-, C_1 - C_6 алкильной, C_1 - C_6 алкоксидной, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкильной, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкильной, C_6 - C_{10} арильной, 5-10-членного гетероарильной, $OCOC_1$ - C_6 алкильной, $OCOC_6$ - C_{10} арильной, OCO (5-10-членный-гетероарильной), OCO (4-6-членный-гетероциклоалкильной), $NHCO$ C_1 - C_6 алкильной, $NHCO$ C_6 - C_{10} арильной, $NHCO$ (5-10-членный-гетероарильной), $NHCO$ (4-6-членный-гетероциклоалкильной) и $NHCO$ C_2 - C_6 алкильной.

155. Соединение по любому из пп. 88-136, п. 146 и пп. 152-154, где каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 -

C_{10} арила.

156. Соединение по любому из пп. 88-136, п. 146 и пп. 152-155, где каждый $R^{6''}$ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

157. Соединение по любому из пп. 88-136, п. 146 и пп. 152-156, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁₋₆алкила, ОСОС₆₋₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOС₁₋₆алкила, NHCOС₆₋₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOС₂₋₆алкинила.

158. Соединение по любому из пп. 88-136, п. 146 и пп. 152-157, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

159. Соединение по любому из пп. 88-136, п. 146 и пп. 152-158, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

160. Соединение по любому из пп. 88-89, пп. 139-142 и пп. 153-159, где одна пара из $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, C_6 - C_{10} арила и CONR⁸R⁹.

161. Соединение по любому из пп. 88-89, пп. 139-142 и пп. 153-159, где одна пара из $R^{6''}$ и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, C_6 - C_{10} арила и CONR⁸R⁹.

162. Соединение по любому из пп. 160-161, где C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или

несколькими из оксо, CH_3 или гидрокси.

163. Соединение по п. 162, где C_5 -карбоциклическое кольцо замещено одним CH_3 .

164. Соединение по п. 162, где C_5 -карбоциклическое кольцо геминально замещено двумя CH_3 .

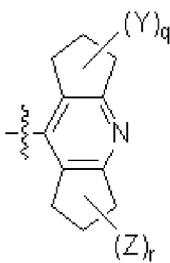
165. Соединение по любому из пп. 160-161, где C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_7 -карбоциклическое кольцо, причем C_7 -карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

166. Соединение по любому из пп. 88-89 и п. 96, где необязательно замещенное кольцо A' представляет собой тиазолил (например, 2-тиазолил или 5-тиазолил); m равняется 1; n равняется 0 или 1 (например, n равняется 1); R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидрокси (например, 2-гидрокси-2-пропил); и R^2 , если присутствует, представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой (например, метил, гидроксиметил или гидроксипропил).

167. Соединение по любому из пп. 88-89 и п. 97, где необязательно замещенное кольцо A' представляет собой пиразолил (например, 3-пиразолил); m равняется 1; n равняется 0; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена (например, фтора (например, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 2-3 атомами фтора)).

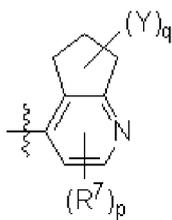
168. Соединение по любому из пп. 88-89 и п. 98, где необязательно замещенное кольцо A' представляет собой фенил; m равняется 1; n равняется 0 или 1; и R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный NR^8R^9 (например, диметиламино); и R^2 , если присутствует, представляет собой галоген (например, фтор (например, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 2-3 атомами фтора)).

169. Соединение по любому из пп. 88-89, пп. 126-135 и пп. 166-168, где замещенное



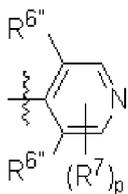
кольцо B представляет собой C_3H_4 ; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или где, если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где, если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

170. Соединение по любому из пп. 88-89, пп. 126-135 и пп. 166-168, где замещенное



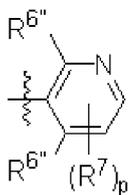
кольцо В представляет собой $(R^7)_p$; R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_6 - C_{10} арила (например, фенила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидроксигруппы; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

171. Соединение по любому из пп. 88-89, пп. 126-135 и пп. 166-168, где замещенное



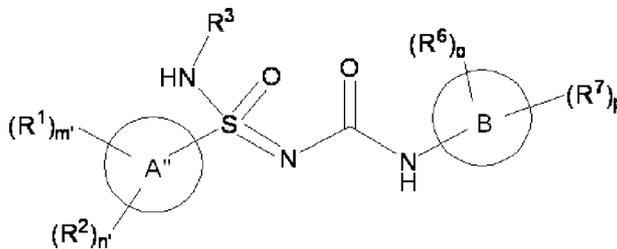
кольцо В представляет собой $(R^7)_p$; каждый $R^{6''}$ независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

172. Соединение по любому из пп. 88-89, пп. 126-135 и пп. 166-168, где замещенное



кольцо В представляет собой $(R^7)_p$; каждый $R^{6''}$ независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, изопропила); каждый R^7 независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

173. Соединение по п. 88, где соединение формулы АА представляет собой

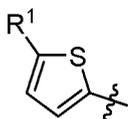


соединение формулы АА-2

174. Соединение по любому из п. 88 и п. 173, где A'' представляет собой тиафенил.

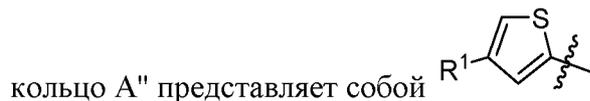
175. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-174, где $m'=1$, и $n'=0$.

176. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-175, где необязательно замещенное



кольцо A'' представляет собой

177. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-175, где необязательно замещенное



178. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-177, где R¹, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C₁-C₆алкокси или NR⁸R⁹; C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; C₁-C₆галогеналкила; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆галогеналкокси; галогена; CN; CO-C₁-C₆алкила; CO-C₆-C₁₀арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆алкила; CO₂C₃-C₈циклоалкила; OCOC₁-C₆алкила; OCOC₆-C₁₀арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C₆-C₁₀арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC₁-C₆алкила; N(C₁-C₆алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O)C₁-C₆алкила и S(O₂)C₁-C₆алкила.

179. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-178, где R¹, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксила, галогена или NR⁸R⁹.

180. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-178, где R¹, если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиазолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

181. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-180, где R¹, если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

182. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-181, где R¹, если присутствует, представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил.

183. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-181, где R¹ представляет собой фтор.

184. Соединение по любому из п. 88, п. 173, п. 174 и пп. 178-183, где R², если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно

замещенного одним или несколькими гидрокси, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C₁-C₆алкокси или NR⁸R⁹; C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; C₁-C₆галогеналкила; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆галогеналкокси; галогена; CN; CO-C₁-C₆алкила; CO-C₆-C₁₀арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆алкила; CO₂C₃-C₈циклоалкила; OCOC₁-C₆алкила; OCOC₆-C₁₀арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C₆-C₁₀арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC₁-C₆алкила; N(C₁-C₆алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O)C₁-C₆алкила и S(O₂)C₁-C₆алкила.

185. Соединение по любому из п. 88, п. 173, п. 174 и пп. 178-184, где R², если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксила, галогена или NR⁸R⁹.

186. Соединение по любому из п. 88, п. 173, п. 174 и пп. 178-184, где R², если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

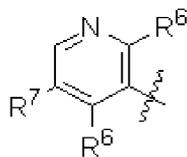
187. Соединение по любому из п. 88, п. 173, п. 174 и пп. 178-186, где R², если присутствует, выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

188. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-187, где В представляет собой пиридил или его N-оксид.

189. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-188, где В представляет собой 3-пиридил или его N-оксид.

190. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-189, где o=2, и p=1.

191. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-190, где замещенное кольцо В



представляет собой

192. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-191, где каждый R⁶ независимо выбран

из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

193. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-192, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, галогена, C₃-C₇циклоалкила и C₆-C₁₀арила.

194. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-193, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

195. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-189 и пп. 192-194, где каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆алкила, OCOC₆-C₁₀арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆алкила, NHCOC₆-C₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆алкинила.

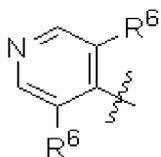
196. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-189 и пп. 192-195, где каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, галогена и C₆-C₁₀арила.

197. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-189 и пп. 192-196, где каждый R⁷, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

198. Соединение по любому из п. 88 и пп. 173-188, где В представляет собой 4-пиридил или его N-оксид.

199. Соединение по п. 88, пп. 173-188 и п. 198, где o=2, и p=0.

200. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-188 и пп. 198-199, где замещенное



кольцо В представляет собой

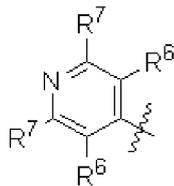
201. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-188 и пп. 198-200, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₁-C₆алкоксильной, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкильной, C₆-C₁₀арильной, 5-10-членного гетероарильной, ОСОС₁-C₆алкильной, ОСОС₆-C₁₀арильной, ОСО(5-10-членный-гетероарильной), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкильной), NHCOC₁-C₆алкильной, NHCOC₆-C₁₀арильной, NHCО(5-10-членный-гетероарильной), NHCО(4-6-членный-гетероциклоалкильной) и NHCOC₂-C₆алкильной.

202. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-188 и пп. 198-201, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и C₃-C₇циклоалкила.

203. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-188 и пп. 198-202, где каждый R⁶ представляет собой изопропил.

204. Соединение по п. 88, пп. 173-188 и п. 198, где o=2, и p=2.

205. Соединение по п. 88, пп. 173-188, п. 198 и п. 204, где замещенное кольцо В



представляет собой

206. Соединение по п. 88, пп. 173-188, п. 198 и пп. 204-205, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN, оксо-, C₁-C₆алкильной, C₁-C₆алкоксильной, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆алкильной, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкильной, C₆-C₁₀арильной, 5-10-членного гетероарильной, ОСОС₁-C₆алкильной, ОСОС₆-C₁₀арильной, ОСО(5-10-членный-гетероарильной), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкильной), NHCOC₁-C₆алкильной, NHCOC₆-C₁₀арильной, NHCО(5-10-членный-гетероарильной), NHCО(4-6-членный-гетероциклоалкильной) и NHCOC₂-C₆алкильной.

207. Соединение по п. 88, пп. 173-188, п. 198 и пп. 204-206, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, галогена и C₆-C₁₀арила.

208. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-188, п. 198 и пп. 204-207, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора

и фенила.

209. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-188, п. 198 и пп. 204-208, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁₋₆алкила, OCOC₆₋₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOС₁₋₆алкила, NHCOС₆₋₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOС₂₋₆алкинила.

210. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-188, п. 198 и пп. 204-209, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

211. Соединение по п. 88, пп. 173-188, п. 198 и пп. 204-210, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

212. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-188, п. 198 и пп. 204-210, где одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметил, галогенной, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, C_6 - C_{10} арила и CONR⁸R⁹.

213. Соединение по любому из п. 88, пп. 173-188, п. 198 и пп. 204-210, где одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидной, гидроксиметил, галогенной, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, C_6 - C_{10} арила и CONR⁸R⁹.

214. Соединение по любому из пп. 212-213, где C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими из оксо, CH₃ или гидроксидной.

215. Соединение по п. 214, где C_5 -карбоциклическое кольцо замещено одним CH₃.

216. Соединение по п. 214, где C_5 -карбоциклическое кольцо геминально замещено

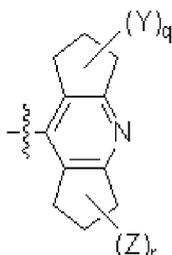
двумя CH_3 .

217. Соединение по любому из пп. 212-213, где $\text{C}_4\text{-C}_8$ карбоциклическое кольцо представляет собой C_7 -карбоциклическое кольцо, причем C_7 -карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

218. Соединение по п. 173, где A'' представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); m' равняется 1; n' равняется 0; и R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный гидроксилом или оксо (например, изопропил, 2-гидрокси-2-пропил или 1-пропаноил).

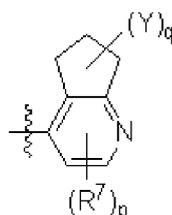
219. Соединение по любому из п. 173 и п. 218, где A'' представляет собой 2-тиофенил.

220. Соединение по любому из п. 173 и п. 218, где замещенное кольцо В



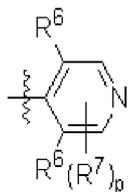
представляет собой $(\text{Y})_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила (например, метила) и гидрокси; или где, если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где, если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

221. Соединение по любому из п. 173 и п. 218, где замещенное кольцо В



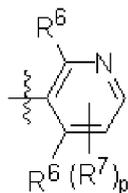
представляет собой $(\text{R}^7)_p$; R^7 выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила (например, метила, этила или изопропила), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила (например, фенила) и $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила (например, метила) и гидрокси; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

222. Соединение по любому из п. 173 и п. 218, где замещенное кольцо В



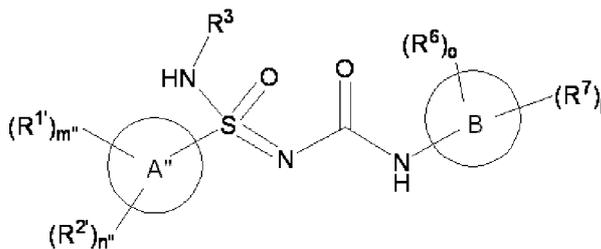
представляет собой ; каждый R⁶ независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, изопропила); каждый R⁷ независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

223. Соединение по любому из п. 173 и п. 218, где замещенное кольцо В



представляет собой ; каждый R⁶ независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, изопропила); каждый R⁷ независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

224. Соединение по п. 88, где соединение формулы АА представляет собой

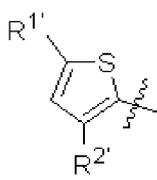


соединение формулы АА-3

225. Соединение по любому из п. 88 и п. 224, где А'' представляет собой тиафенил.

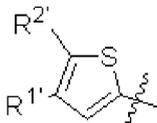
226. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-225, где m''=1, и n''=1.

227. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-226, где обязательно замещенное



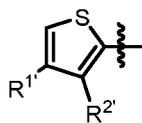
кольцо А'' представляет собой

228. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-226, где обязательно замещенное



кольцо А'' представляет собой

229. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-226, при этом обязательно



замещенное кольцо А'' представляет собой

230. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-229, где R^{1'}, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C₂-C₆алкила, обязательно замещенного

одним или несколькими гидрокси, C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; Cl; Br; I; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂ C_1 - C_6 алкила; CO₂ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC₁- C_6 алкила; OCOC₆- C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC₁- C_6 алкила; N(C_1 - C_6 алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O) C_1 - C_6 алкила и S(O₂) C_1 - C_6 алкила.

231. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-230, где R¹, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксила или NR^8R^9 .

232. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-230, где R¹, если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; изопропила; этила; 2-гидрокси-2-пропила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; 1-(диметиламино)этила; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

233. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-232, где R¹ представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил.

234. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-233, где R², если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидрокси, галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 галогеналкила; C_1 - C_6 алкокси; C_1 - C_6 галогеналкокси; Cl; Br; I; CN; CO- C_1 - C_6 алкила; CO- C_6 - C_{10} арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂ C_1 - C_6 алкила; CO₂ C_3 - C_8 циклоалкила; OCOC₁- C_6 алкила; OCOC₆- C_{10} арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂;

$\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$; $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})_2$; CONR^8R^9 ; SF_5 ; $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$.

235. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-234, где $\text{R}^{2'}$, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкила}$, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксила, галогена или NR^8R^9 .

236. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-234, где $\text{R}^{2'}$, если присутствует, выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; изопропила; этила; 2-гидрокси-2-пропила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2-метокси-2-пропила; 1-(диметиламино)этила; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ и $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

237. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-236, где $\text{R}^{2'}$ представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил.

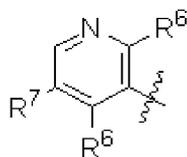
238. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-226 и пп. 228-229, где одна пара из $\text{R}^{1'}$ и $\text{R}^{2'}$ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и $\text{S}(\text{O})_2$, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, $\text{OC}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкила}$, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, CN, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкила}$, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR^8R^9 , при этом $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арил}$, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкил}$ и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{арила}$ и CONR^8R^9 .

239. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-238, где В представляет собой пиридил или его N-оксид.

240. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-239, где В представляет собой 3-пиридил или его N-оксид.

241. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-240, где $o=2$, и $p=1$.

242. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-241, где замещенное кольцо В



представляет собой

243. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-242, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁₋₆алкила, OCOC₆₋₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁₋₆алкила, NHCOC₆₋₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂₋₆алкинила.

244. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-243, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, галогена, C_3 - C_7 циклоалкила и C_6 - C_{10} арила.

245. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-244, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

246. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-245, где каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁₋₆алкила, OCOC₆₋₁₀арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁₋₆алкила, NHCOC₆₋₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂₋₆алкинила.

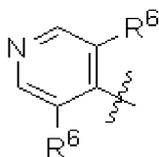
247. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-246, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

248. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-247, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

249. Соединение по любому из п. 88 и пп. 224-239, где В представляет собой 4-пиридил или его N-оксид.

250. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и п. 249, где $o=2$, и $p=0$.

251. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-250, где замещенное



кольцо В представляет собой

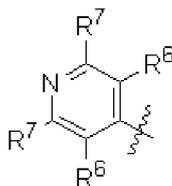
252. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-251, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁- C_6 алкила, ОСОС₆- C_{10} арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 алкила, NHCOC₆- C_{10} арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 алкинила.

253. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-252, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила.

254. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-253, где каждый R^6 представляет собой изопропил.

255. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-254, где $o=2$, и $p=2$.

256. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-255, где замещенное



кольцо В представляет собой

257. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-256, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидной, галогенной, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, ОСОС₁- C_6 алкила, ОСОС₆- C_{10} арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 алкила, NHCOC₆- C_{10} арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 алкинила.

258. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-257, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

259. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-258, где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и

фенила.

260. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-259, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10-членный-гетероарил)$, $OSO(4-6-членный-гетероциклоалкил)$, $NHCO_1$ - C_6 алкила, $NHCO_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10-членный-гетероарил)$, $NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил)$ и $NHCO_2$ - C_6 алкинила.

261. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-260, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

262. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-261, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

263. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-262, где одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O, NH, NR^{13} , S, S(O) и S(O)₂, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

264. Соединение по любому из п. 88, пп. 224-239 и пп. 249-262, где одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

265. Соединение по любому из пп. 263-264, где C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими из оксо, CH_3 или гидроксид.

266. Соединение по п. 265, где C_5 -карбоциклическое кольцо замещено одним CH_3 .

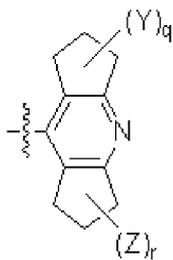
267. Соединение по п. 265, где C_5 -карбоциклическое кольцо геминально замещено

двумя CH_3 .

268. Соединение по любому из пп. 263-264, где C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_7 -карбоциклическое кольцо, причем C_7 -карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

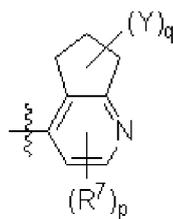
269. Соединение по любому из п. 88 и п. 224, где A'' представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); m'' равняется 1; n'' равняется 1; $\text{R}^{1'}$ представляет собой C_2 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксилом или оксо (например, 2-гидрокси-2-пропил); и $\text{R}^{2'}$ представляет собой C_2 - C_6 алкил, необязательно замещенный гидроксилом или оксо (например, 2-гидрокси-2-пропил).

270. Соединение по любому из п. 88, п. 224 и п. 269, где замещенное кольцо В



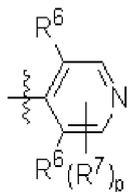
представляет собой $(\text{Y})_q$; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или где, если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где, если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

271. Соединение по любому из п. 88, п. 224 и п. 269, где замещенное кольцо В



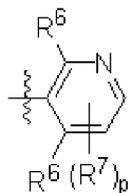
представляет собой $(\text{Y})_q$; R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_6 - C_{10} арила (например, фенила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила) и гидрокси; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

272. Соединение по любому из п. 88, п. 224 и п. 269, где замещенное кольцо В



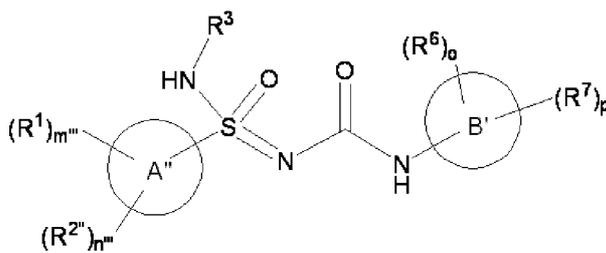
представляет собой ; каждый R⁶ независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, изопропила); каждый R⁷ независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

273. Соединение по любому из п. 88, п. 224 и п. 269, где замещенное кольцо В



представляет собой ; каждый R⁶ независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, изопропила); каждый R⁷ независимо выбран из галогена (например, фтора); и p равняется 0 или 1.

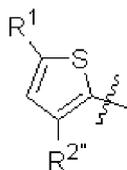
274. Соединение по п. 88, где соединение формулы АА представляет собой



соединение формулы АА-4

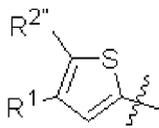
275. Соединение по любому из п. 88 и п. 274, где А'' представляет собой тиофенил.

276. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-275, где необязательно замещенное



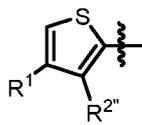
кольцо А'' представляет собой

277. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-275, где необязательно замещенное



кольцо А'' представляет собой

278. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-275, при этом необязательно



замещенное кольцо А'' представляет собой

279. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-278, где R¹ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими гидрокси, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена,

оксо, C₁-C₆алкокси или NR⁸R⁹; C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена, оксо, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксидов, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена, оксо, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксидов, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; C₁-C₆галогеналкила; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆галогеналкокси; галогена; CN; CO-C₁-C₆алкила; CO-C₆-C₁₀арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆алкила; CO₂C₃-C₈циклоалкила; OCOC₁-C₆алкила; OCOC₆-C₁₀арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C₆-C₁₀арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC₁-C₆алкила; N(C₁-C₆алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O)C₁-C₆алкила и S(O₂)C₁-C₆алкила.

280. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-279, где R¹ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксидов, галогена или NR⁸R⁹.

281. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-279, где R¹ выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

282. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-281, где R¹ выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; гидроксиметила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

283. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-282, где R¹ представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил.

284. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-282, где R¹ представляет собой фтор.

285. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-284, где R² представляет собой фтор.

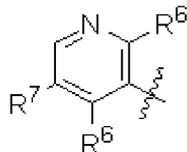
286. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-284, где R² представляет собой метил.

287. Соединение по любому из п. 88, пп. 274-275 и пп. 277-278, где одна пара из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует одно моноциклическое или бициклическое C₄-C₁₂карбоциклическое кольцо или одно моноциклическое или бициклическое 5-12-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 гетероатомов и/или гетероатомных групп, независимо выбранных из O, NH, NR¹³, S, S(O) и S(O)₂, и при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогена, оксо, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, OC₃-C₁₀циклоалкила, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, CN,

COOC₁₋₆алкила, OS(O₂)C₆₋₁₀арила, S(O₂)C₆₋₁₀арила, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и CONR⁸R⁹, при этом C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, S(O₂)C₆₋₁₀арил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀циклоалкил и 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₁₋₆алкокси, оксо, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, C₆₋₁₀арила и CONR⁸R⁹.

288. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-287, где o=2, и p=1.

289. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-288, где замещенное кольцо В



представляет собой

290. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-289, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁₋₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁₋₆алкила, OCOC₆₋₁₀арила, OSCO(5-10-членный-гетероарил), OSCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁₋₆алкила, NHCOC₆₋₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂₋₆алкинила.

291. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-290, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, галогена, C₃₋₇циклоалкила и C₆₋₁₀арила.

292. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-291, где каждый R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

293. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-292, где каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, галогена, CN, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁₋₆алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₇циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁₋₆алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁₋₆алкила, OCOC₆₋₁₀арила, OSCO(5-10-членный-гетероарил), OSCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁₋₆алкила, NHCOC₆₋₁₀арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂₋₆алкинила.

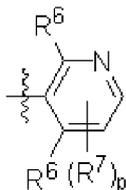
294. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-293, где каждый R⁷ независимо выбран

из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, галогена и C₆-C₁₀арила.

295. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-294, где каждый R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, циклопропила, фтора и фенила.

296. Соединение по любому из п. 88 и пп. 274-278, где необязательно замещенное кольцо A'' представляет собой тиофенил (например, 2-тиофенил); R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидроксилем или оксо (например, метил или 2-гидрокси-2-пропил); и R^{2''} представляет собой метил.

297. Соединение по любому из п. 88, пп. 274-278 и п. 296, где замещенное кольцо B'

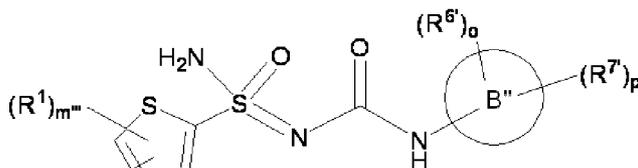


представляет собой R⁶ (R⁷)_p; каждый R⁶ независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, изопропила); каждый R⁷ независимо выбран из галогена (например, фтора); p равняется 0 или 1.

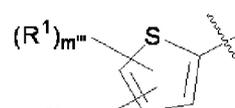
298. Соединение по любому из пп. 1-297, где R³ представляет собой водород.

299. Соединение по любому из пп. 1-297, где R³ представляет собой CHO.

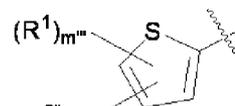
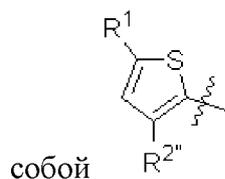
300. Соединение по п. 88, где соединение формулы AA представляет собой



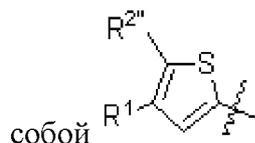
соединение формулы AA-5 (R^{2''})_{n''}



301. Соединение по любому из п. 88 и п. 300, где (R^{2''})_{n''} представляет



302. Соединение по любому из п. 88 и п. 300, где (R^{2''})_{n''} представляет



303. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-302, где R¹ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими

гидроксид, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, оксо, C₁-C₆алкокси или NR⁸R⁹; C₃-C₇циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксид, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксид, галогена, оксо, C₁-C₆алкила или NR⁸R⁹, при этом C₁-C₆алкокси или C₁-C₆алкил дополнительно необязательно замещены одним - тремя из гидроксид, галогена, NR⁸R⁹ или оксо; C₁-C₆галогеналкила; C₁-C₆алкокси; C₁-C₆галогеналкокси; галогена; CN; CO-C₁-C₆алкила; CO-C₆-C₁₀арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆алкила; CO₂C₃-C₈циклоалкила; OCOC₁-C₆алкила; OCOC₆-C₁₀арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C₆-C₁₀арила; 5-10-членного гетероарила; NH₂; NHC₁-C₆алкила; N(C₁-C₆алкил)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O)C₁-C₆алкила и S(O₂)C₁-C₆алкила.

304. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-302, где R¹ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из гидроксид, галогена или NR⁸R⁹.

305. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-302, где R¹ выбран из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; метила; этила; дифторметила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; S(O₂)CH₃ и S(O₂)NR¹¹R¹².

306. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-305, где R¹ выбран из группы, состоящей из метила; этила; дифторметила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1,2-дигидрокси-2-пропила; (диметиламино)метила; (метиламино)метила и фтора.

307. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-305, где R¹ представляет собой 2-гидрокси-2-пропил или 1,2-дигидрокси-2-пропил.

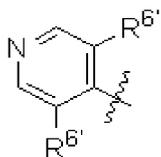
308. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-305, где R¹ представляет собой фтор.

309. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-308, где R^{2''} представляет собой F.

310. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-308, где R^{2''} представляет собой метил.

311. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-310, где o=2, и p=0.

312. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-311, где замещенное кольцо В



представляет собой

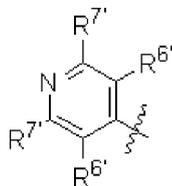
313. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-312, где каждый R^{6'} независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного C₁-C₆алкила, C₃-C₇циклоалкила, C₁-

C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом неразветвленный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁- C_6 алкила, OCOC₆- C_{10} арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 алкила, NHCOC₆- C_{10} арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 алкинила.

314. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-313, где каждый R^{6'} независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила.

315. Соединение по любому из п. 88 и пп. 300-310, где o=2, и p=2.

316. Соединение по любому из п. 88, пп. 300-310 и п. 315, где замещенное кольцо В



представляет собой

317. Соединение по любому из п. 88, пп. 300-310 и пп. 315-316, где каждый R^{6'} независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом неразветвленный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁- C_6 алкила, OCOC₆- C_{10} арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 алкила, NHCOC₆- C_{10} арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 алкинила.

318. Соединение по любому из п. 88, пп. 300-310 и пп. 315-317, где каждый R^{6'} независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

319. Соединение по любому из п. 88, пп. 300-310 и пп. 315-317, где каждый R^{6'} независимо выбран из группы, состоящей из метила, циклопропила, фтора и фенила.

320. Соединение по любому из п. 88, пп. 300-310 и п. 315-319, где каждый R^{7'}, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного

гетероциклоалкила, при этом неразветвленный C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, галогена, CN , оксо, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 алкила, $OCOC_6$ - C_{10} арила, $OSO(5-10$ -членный-гетероарил), $OSO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCOC_2$ - C_6 алкинила.

321. Соединение по любому из п. 88, пп. 300-310 и пп. 315-320, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из неразветвленного C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, галогена и C_6 - C_{10} арила.

322. Соединение по любому из п. 88, пп. 300-310 и пп. 315-321, где каждый R^7 , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из метила, циклопропила, фтора и фенила.

323. Соединение по любому из п. 88, пп. 300-310 и пп. 315-322, где одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома и/или гетероатомные группы, независимо выбранные из O , NH , NR^{13} , S , $S(O)$ и $S(O)_2$, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

324. Соединение по любому из п. 88, пп. 300-310 и пп. 315-322, где одна пара из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила и $CONR^8R^9$.

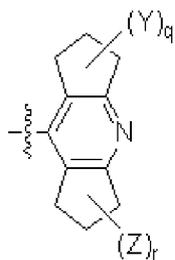
325. Соединение по любому из пп. 323-324, где C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими из оксо, CH_3 или гидроксигруппы.

326. Соединение по п. 325, где C_5 -карбоциклическое кольцо замещено одним CH_3 .

327. Соединение по п. 325, где C_5 -карбоциклическое кольцо геминально замещено двумя CH_3 .

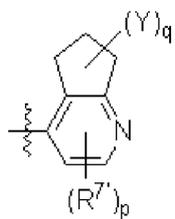
328. Соединение по любому из пп. 323-324, где C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо представляет собой C_7 -карбоциклическое кольцо, причем C_7 -карбоциклическое кольцо представляет собой бициклический спироцикл, при этом бициклический спироцикл содержит 5-членное кольцо и 3-членное кольцо.

329. Соединение по п. 300, где замещенное кольцо В'' представляет собой



; q равняется 0, 1 или 2; r равняется 0, 1 или 2; где каждый из Y и Z независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидрокси; или где, если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; или где, если два Z присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Z, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

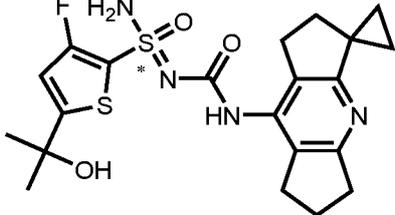
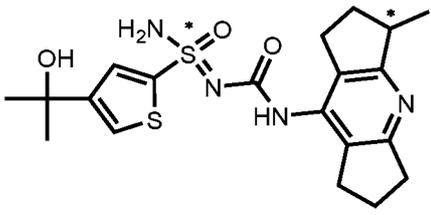
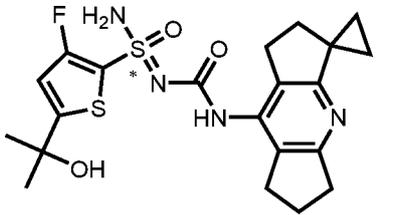
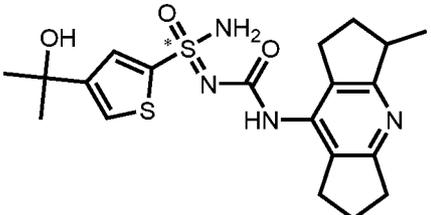
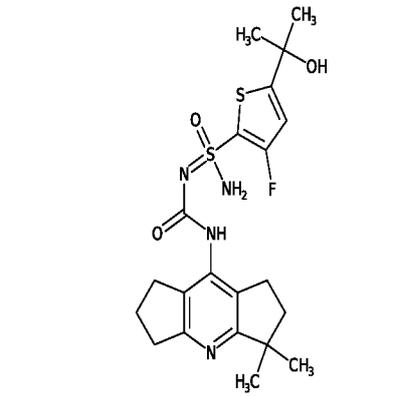
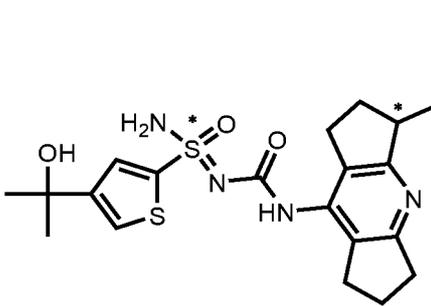
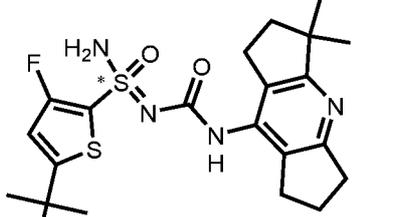
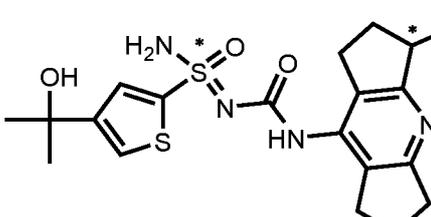
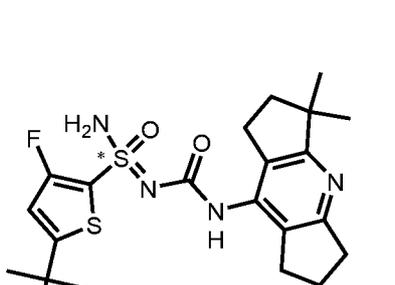
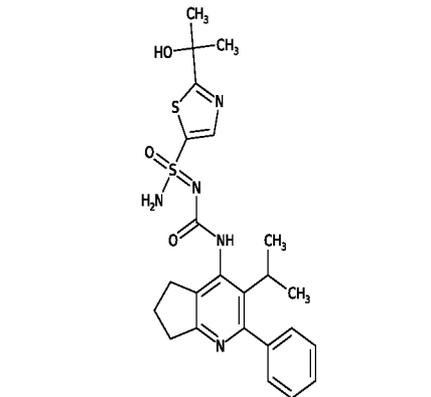
330. Соединение по п. 300, где замещенное кольцо В'' представляет собой

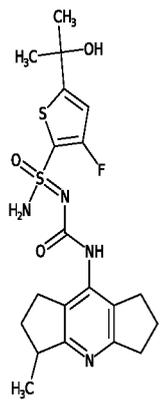
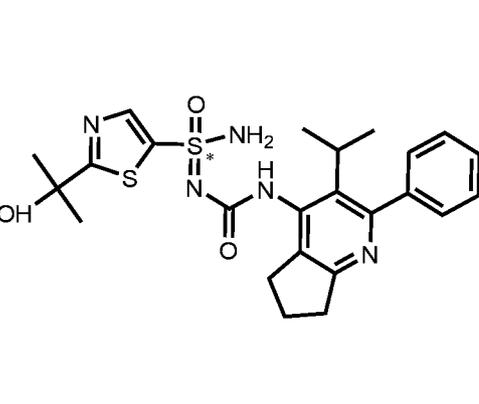
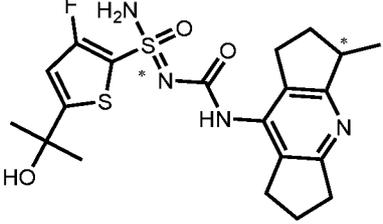
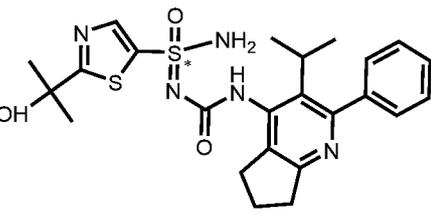
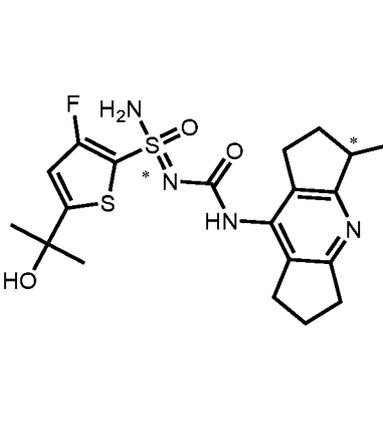
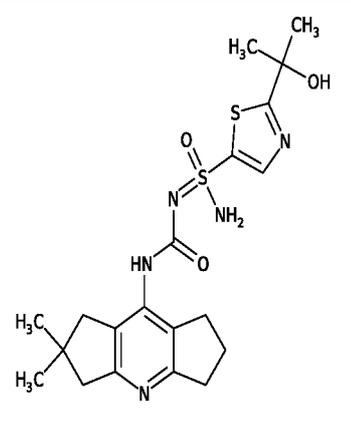
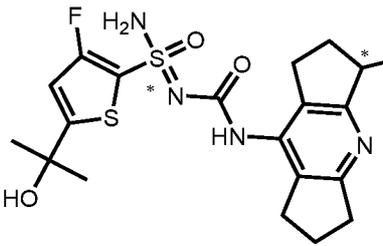
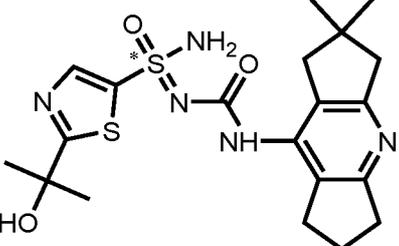
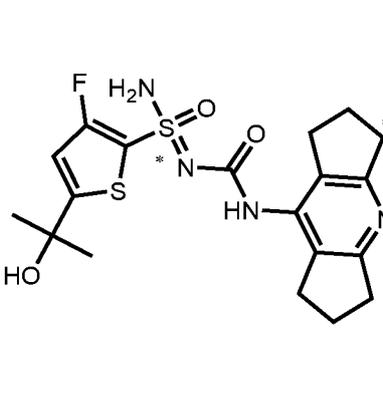
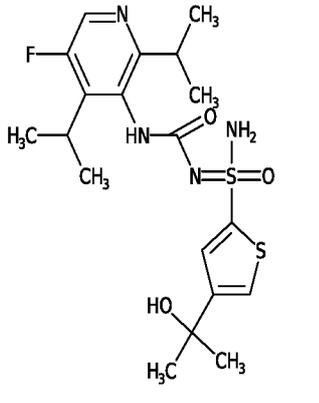


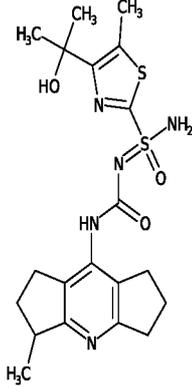
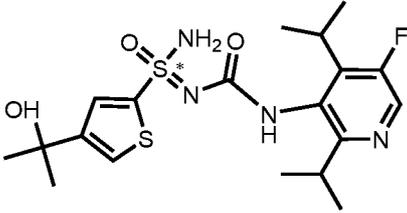
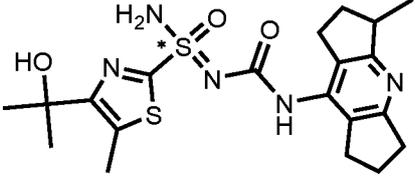
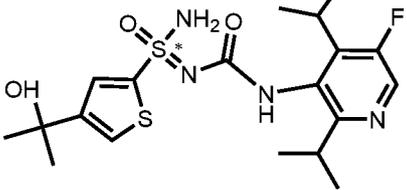
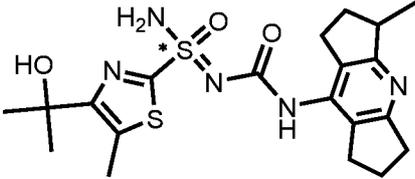
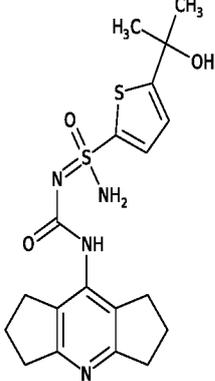
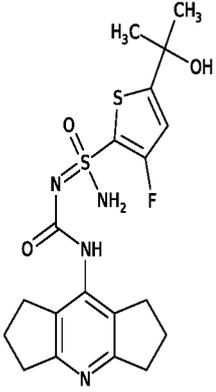
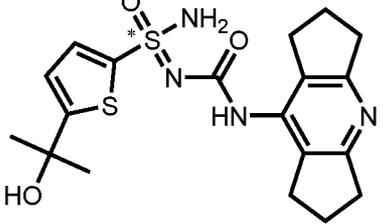
; R^{7'} выбран из неразветвленного C₁-C₆алкила (например, метила или этила), C₆-C₁₀арила (например, фенила) и C₃-C₁₀циклоалкила (например, циклопропила); p равняется 0, 1 или 2; q равняется 0, 1 или 2; где каждый Y независимо выбран из C₁-C₆алкила (например, метила) и гидрокси; или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

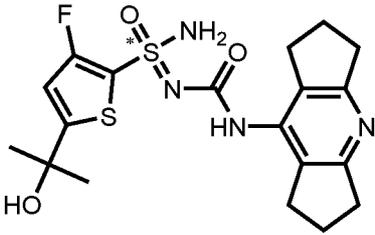
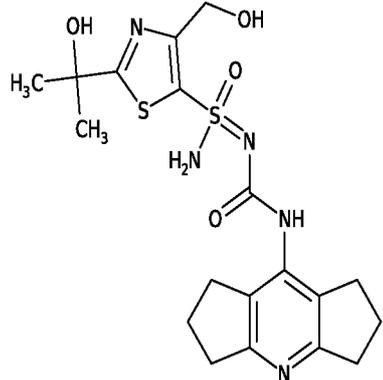
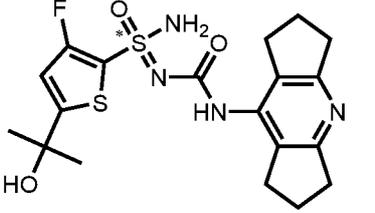
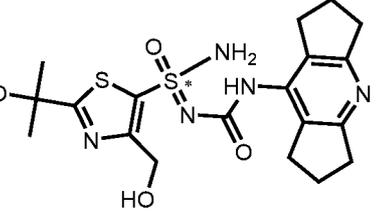
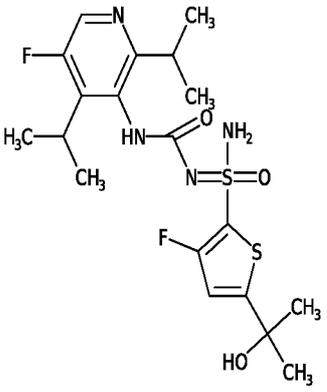
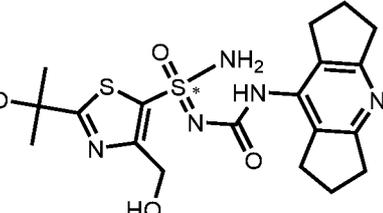
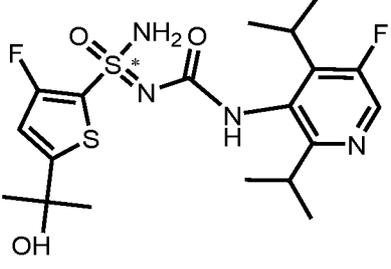
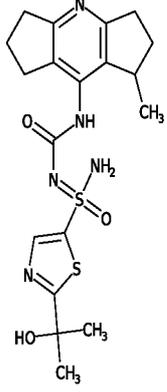
331. Соединение, выбранное из группы, состоящей из нижеприведенных соединений:

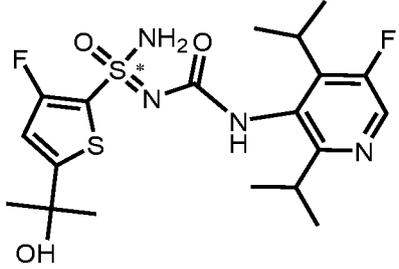
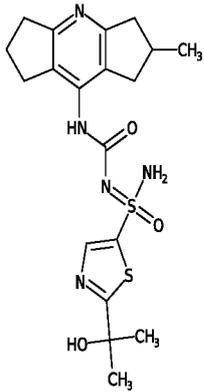
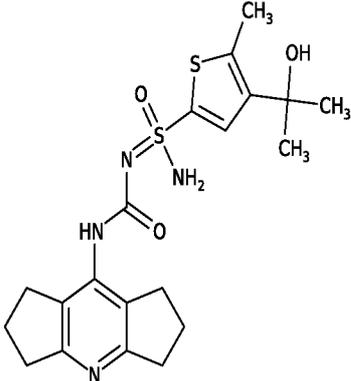
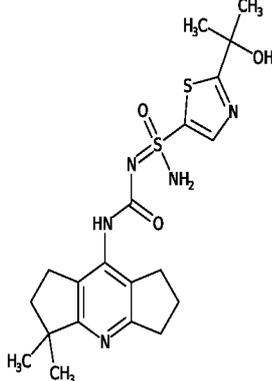
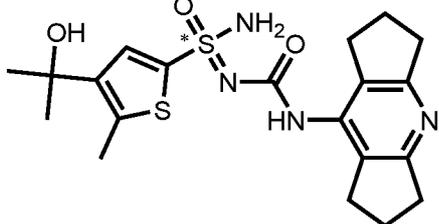
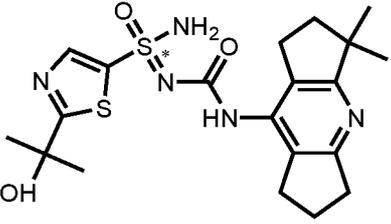
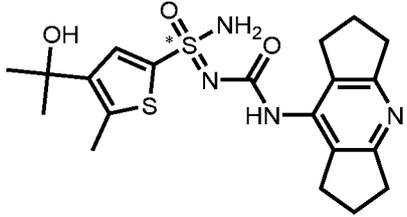
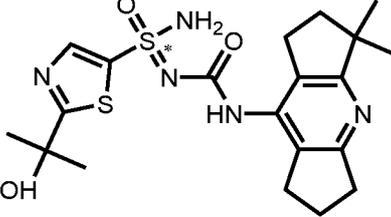
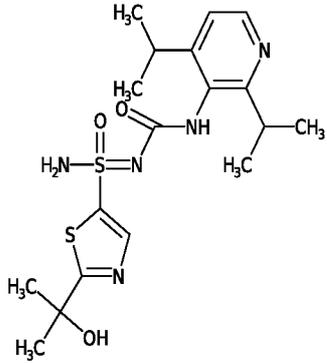
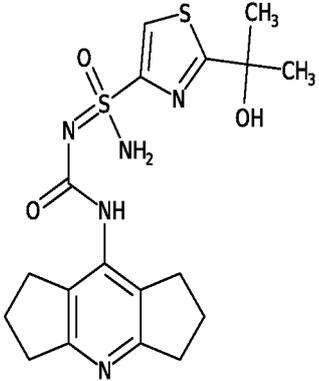
№ соед.	Структура	№ соед.	Структура
101		141aa	

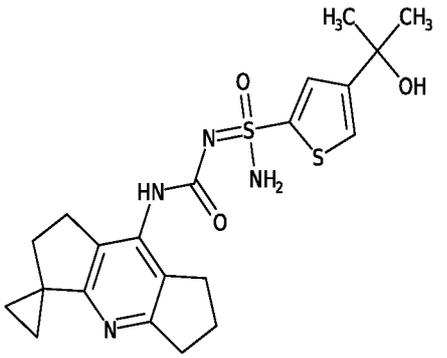
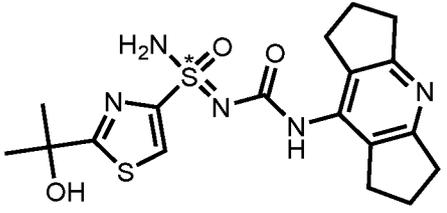
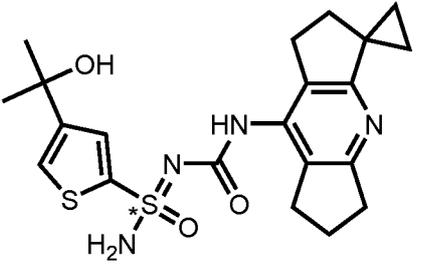
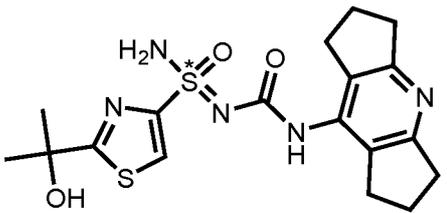
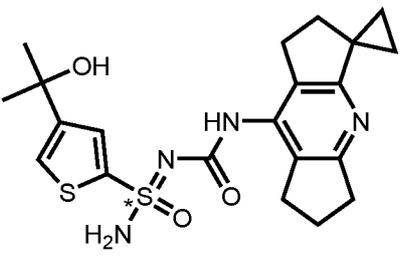
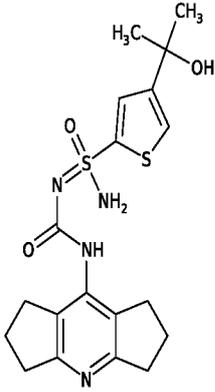
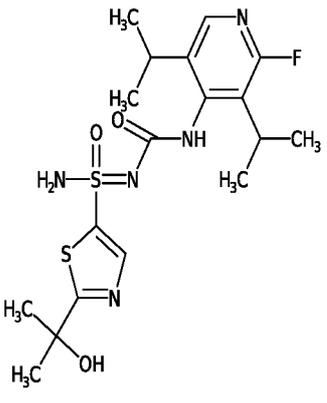
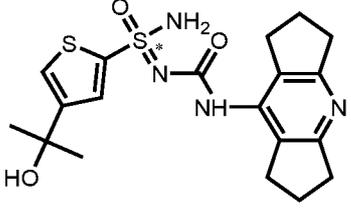
101a		141ab	
101b		141b	
102		141ba	
102a		141bb	
102b		145	

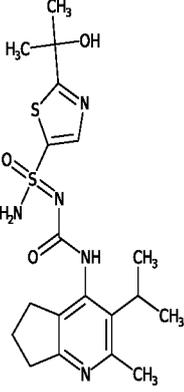
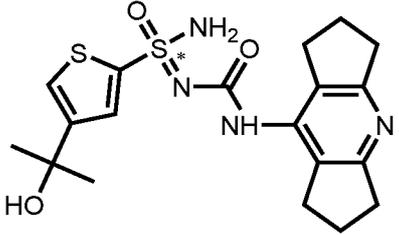
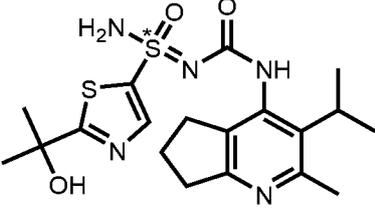
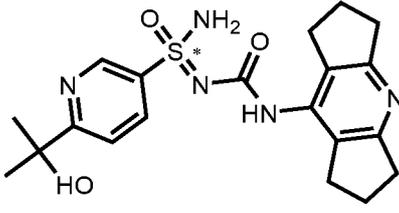
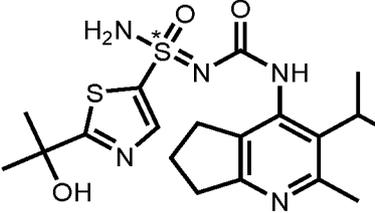
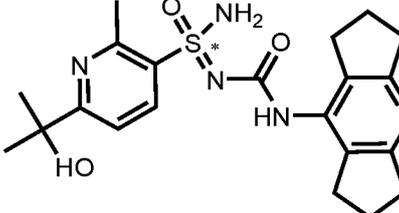
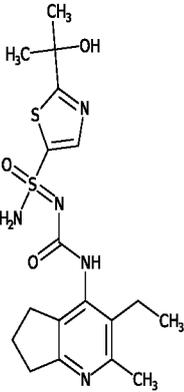
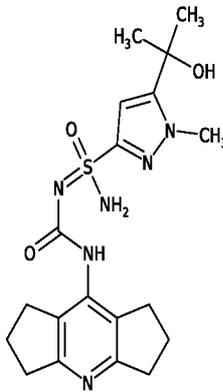
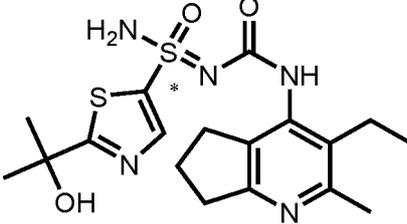
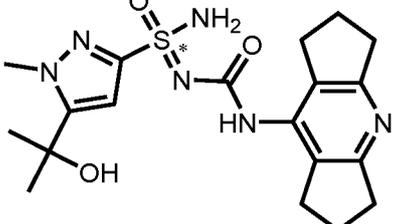
103		145a	
103aa		145b	
103ab		147	
103ba		147b	
103bb		148	

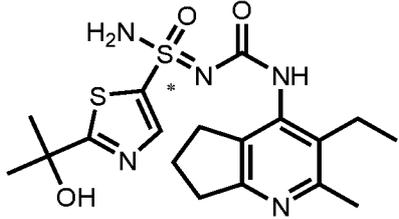
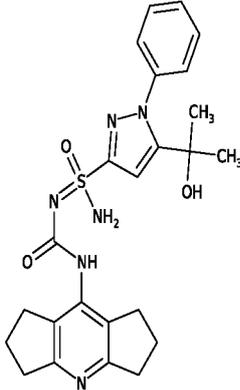
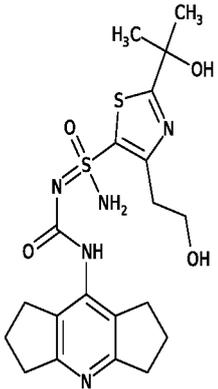
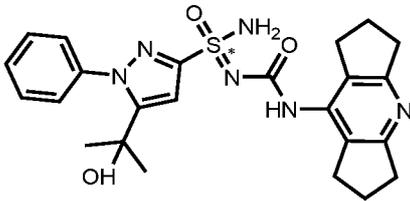
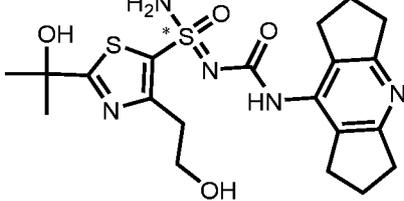
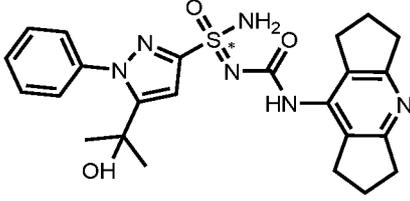
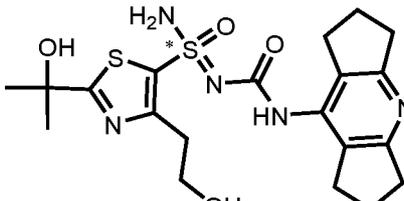
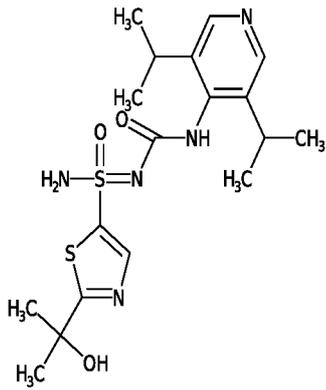
104		148a	
104a		148b	
104b		149	
105		149a	

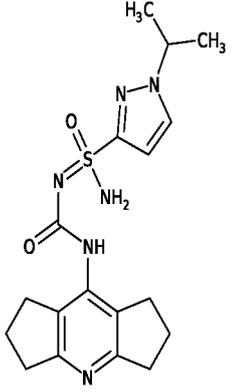
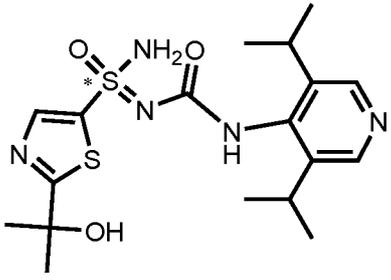
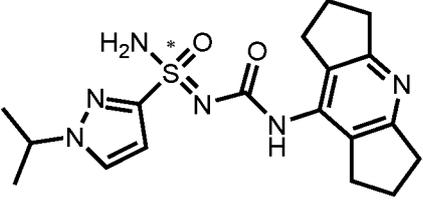
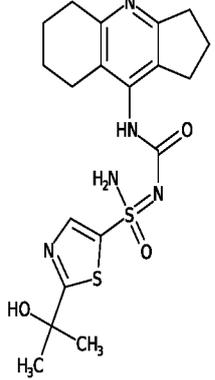
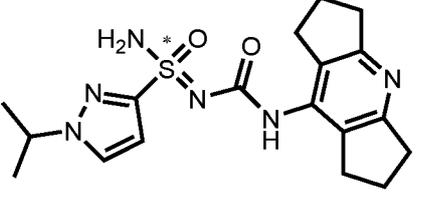
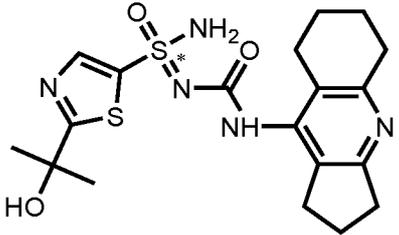
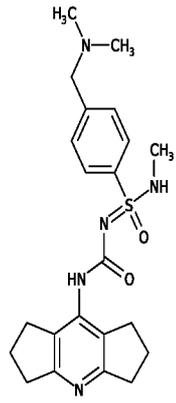
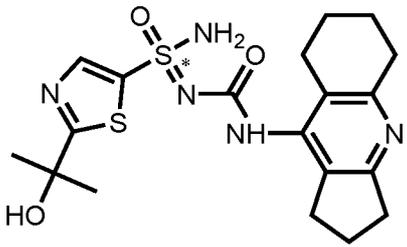
105a		150	
105b		150a	
106		150b	
106a		151	

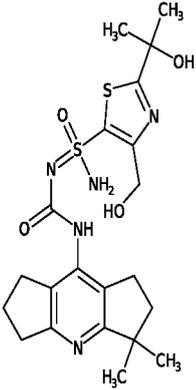
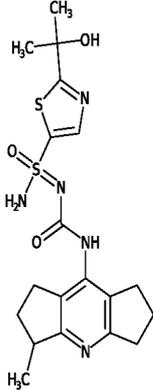
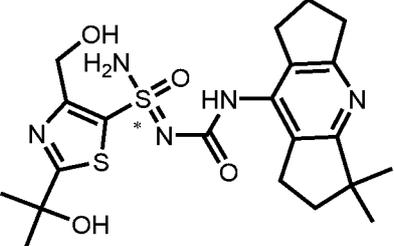
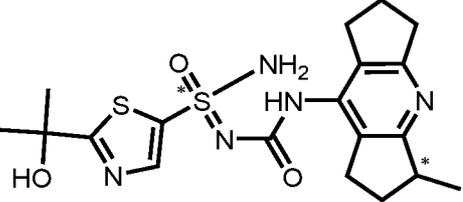
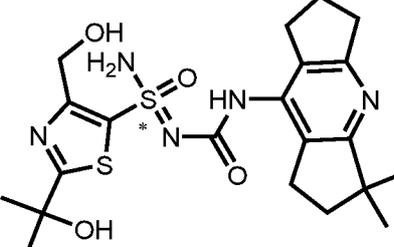
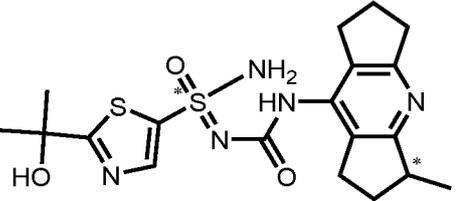
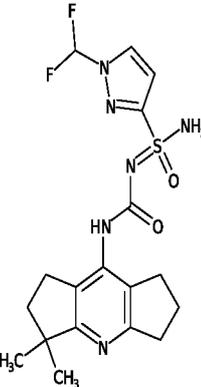
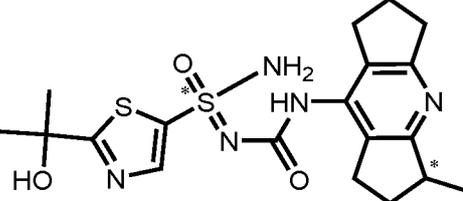
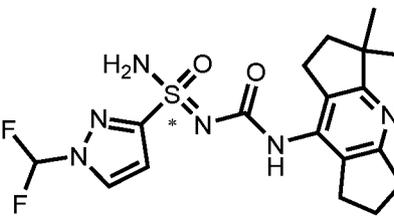
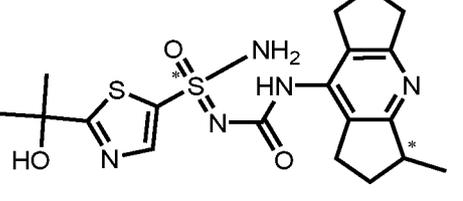
106b		152	
107		153	
107a		153a	
107b		153b	
110		154	

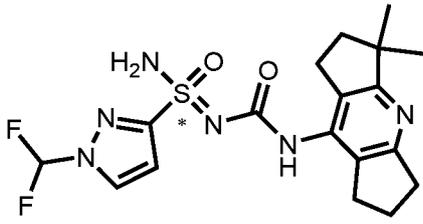
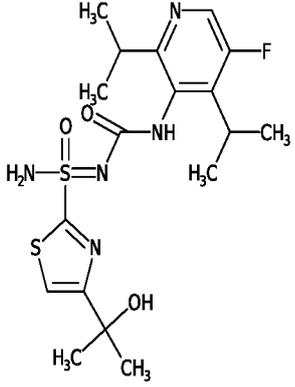
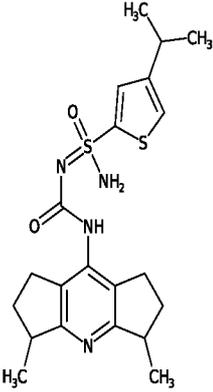
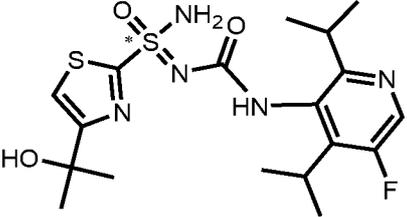
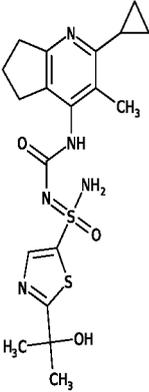
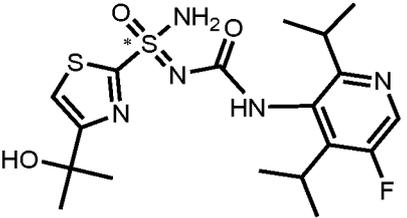
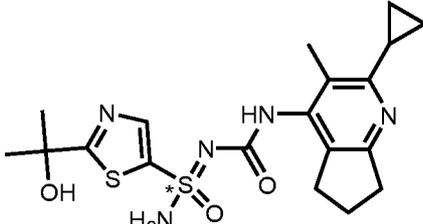
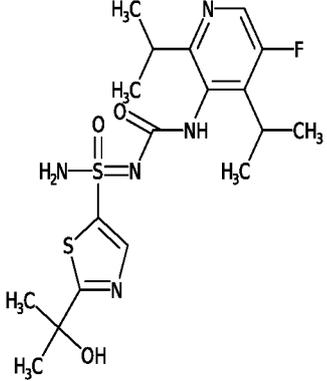
114		154a	
114a		154b	
114b		155	
115		155a	

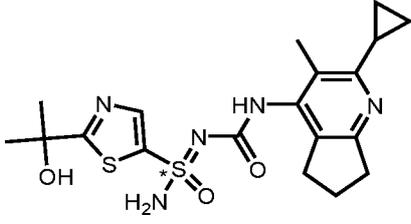
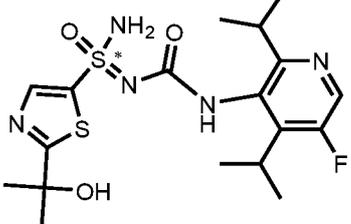
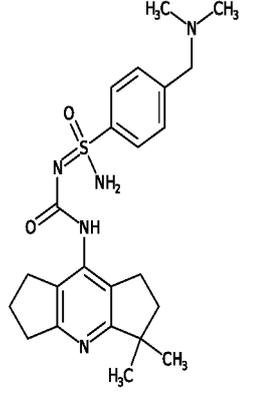
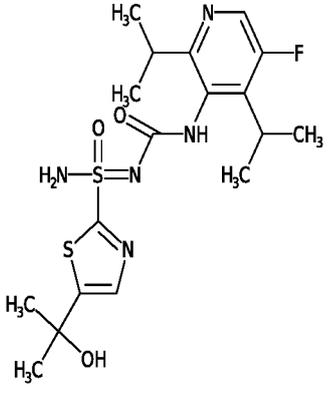
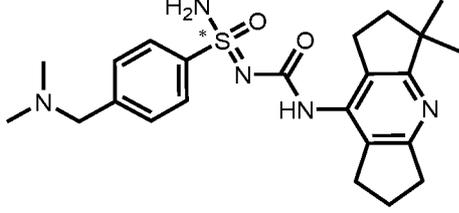
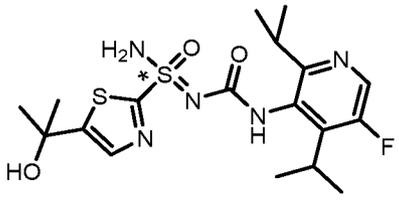
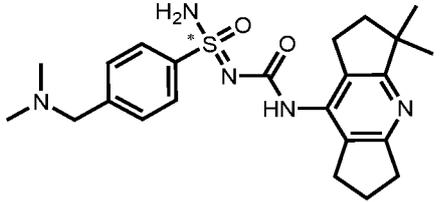
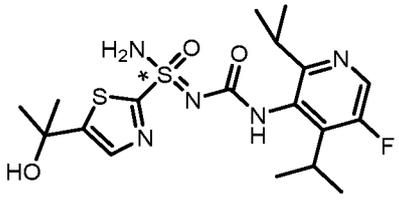
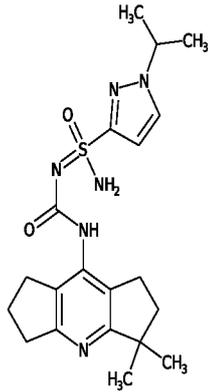
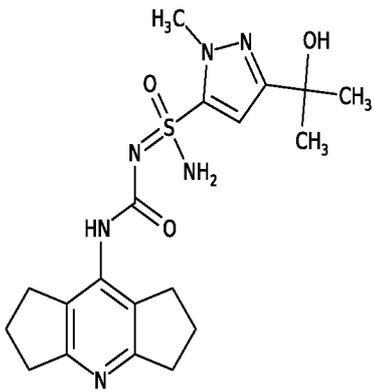
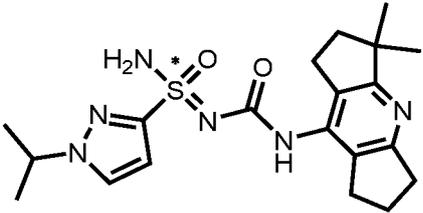
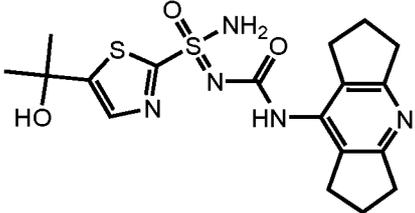
116		155b	
116a		156b	
116b		157b	
117		158	
117a		158a	

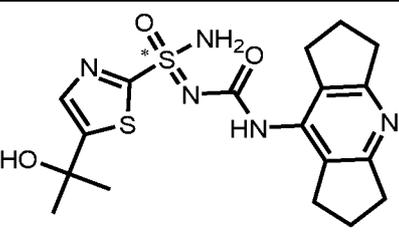
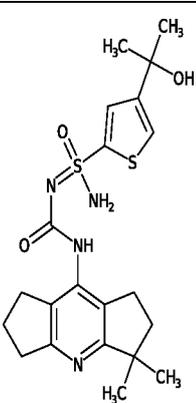
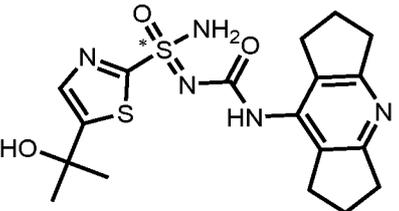
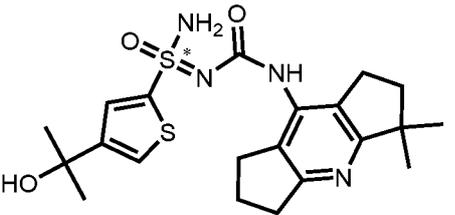
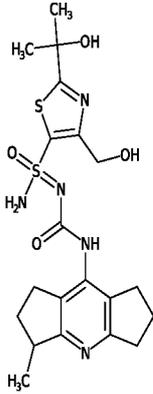
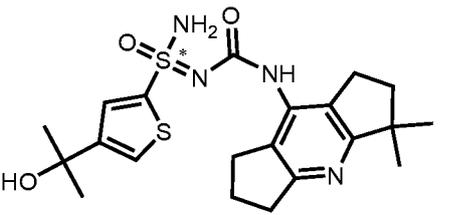
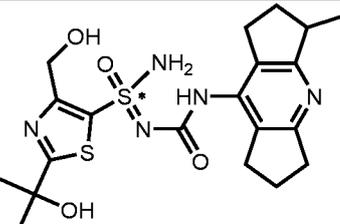
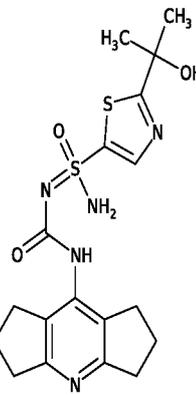
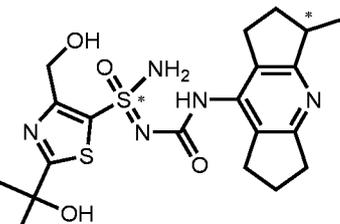
117b		159	
118		159a	
118a		159b	
118b		160	

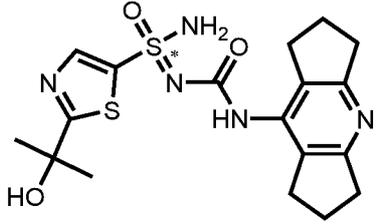
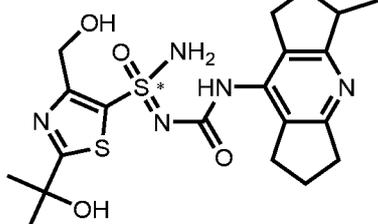
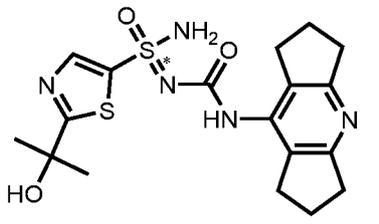
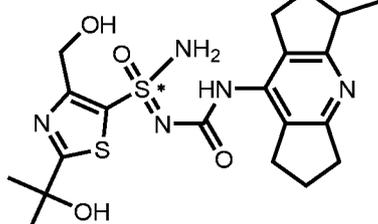
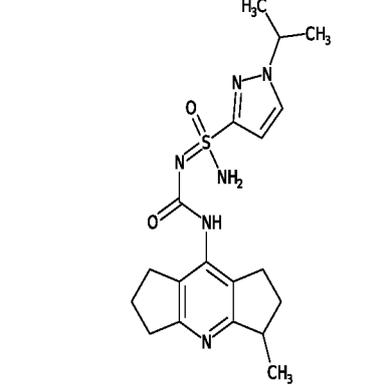
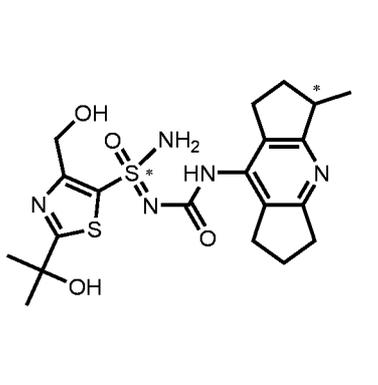
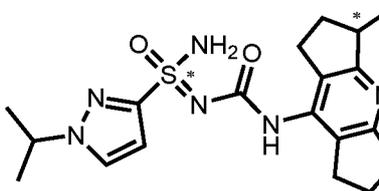
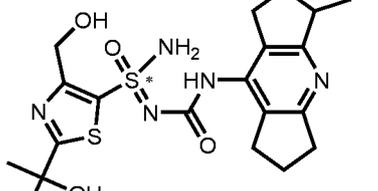
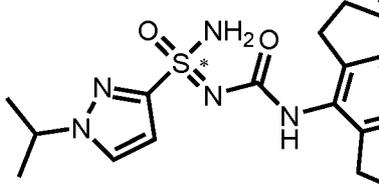
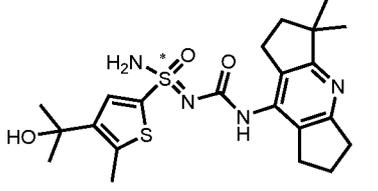
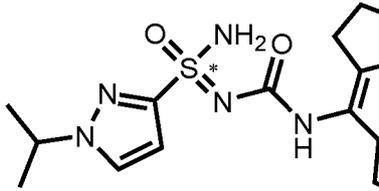
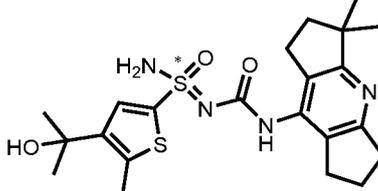
119		160a	
119a		161	
119b		161a	
120		161b	

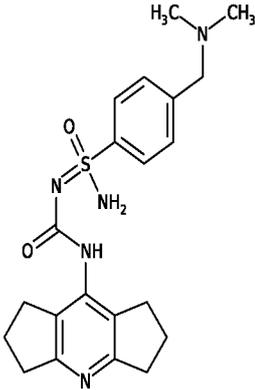
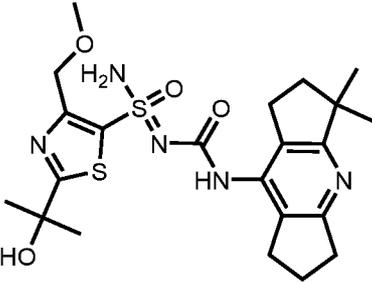
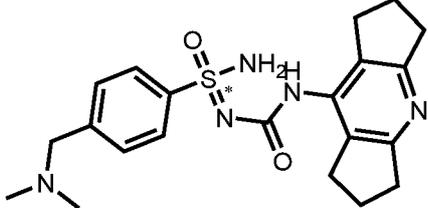
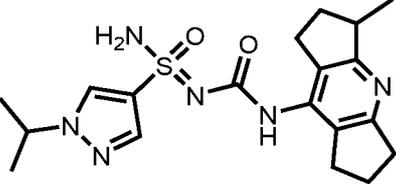
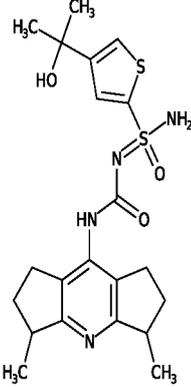
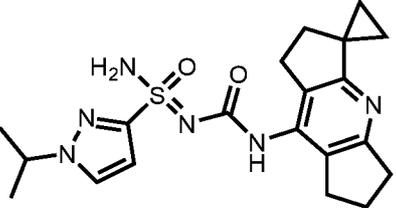
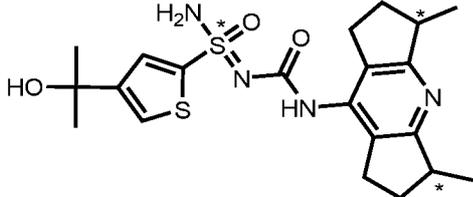
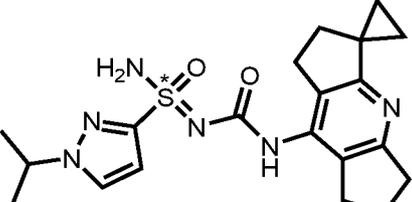
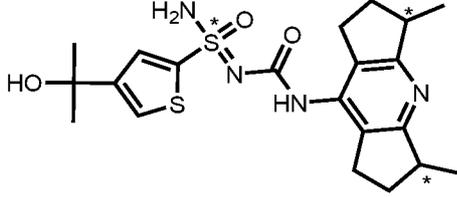
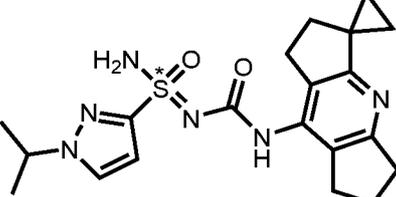
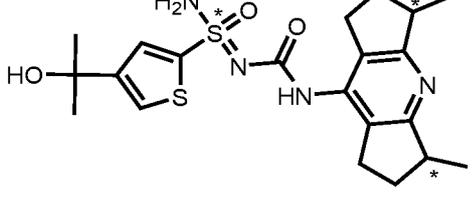
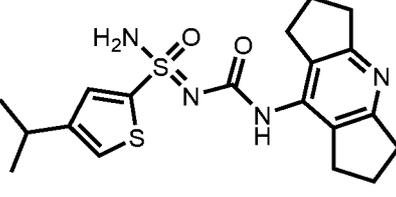
121		162	
121a		162aa	
121b		162ab	
122		162ba	
122a		162bb	 <p>(R, R)</p>

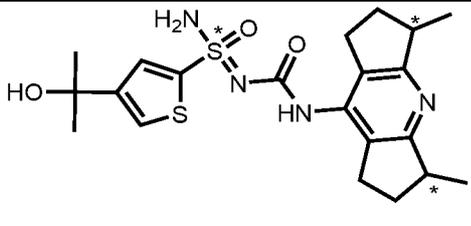
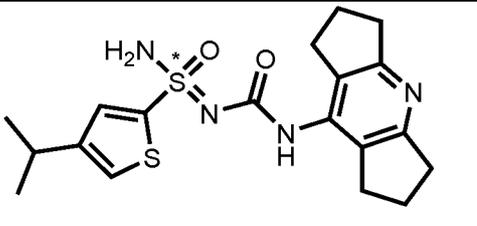
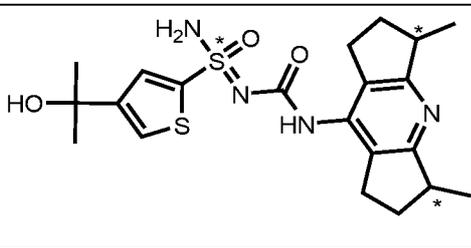
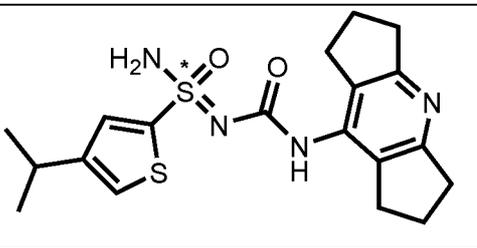
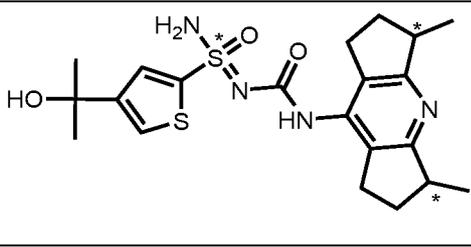
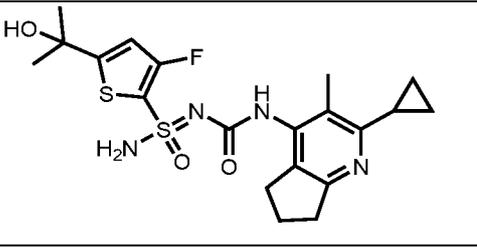
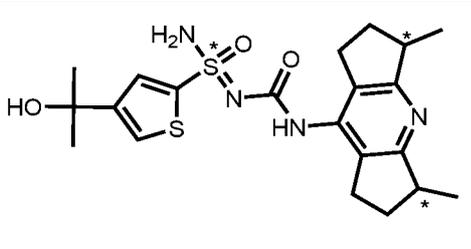
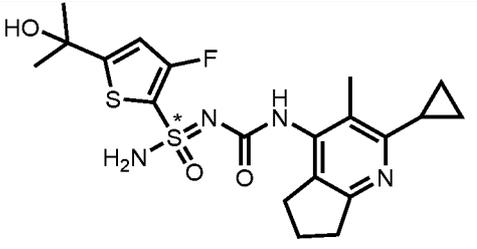
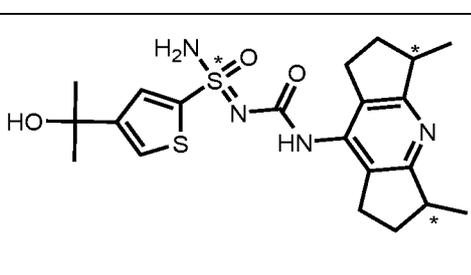
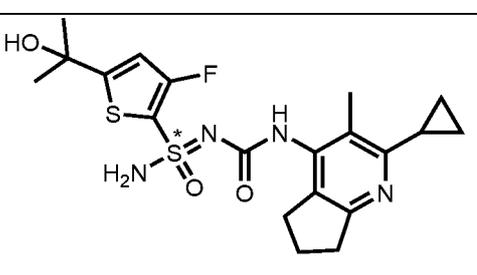
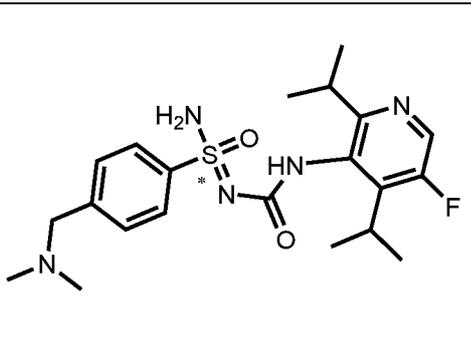
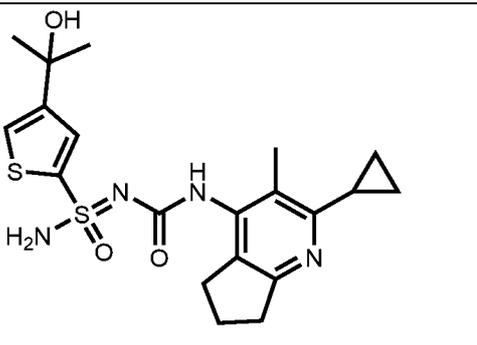
122b		163	
123		163a	
124		163b	
124a		164	

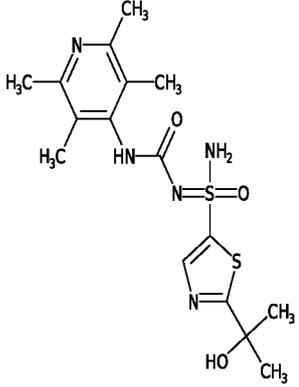
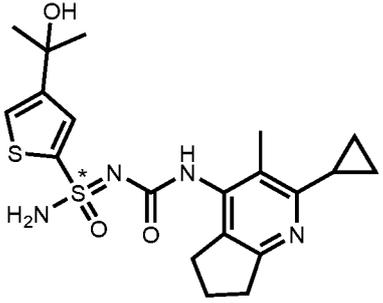
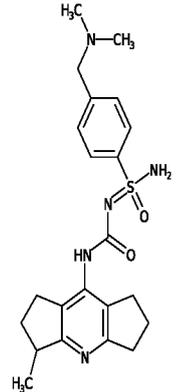
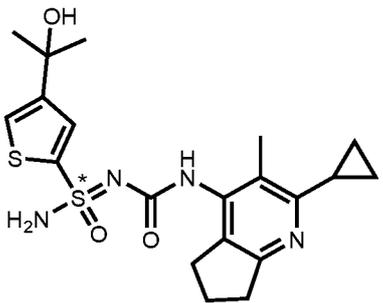
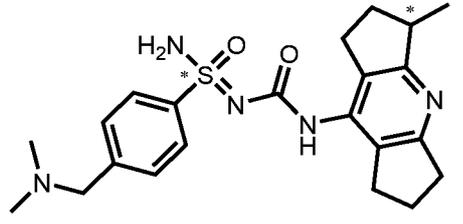
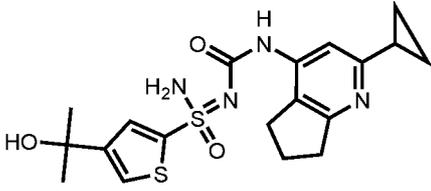
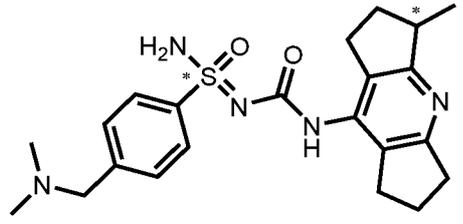
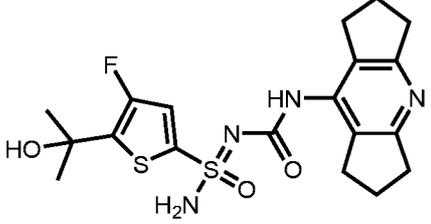
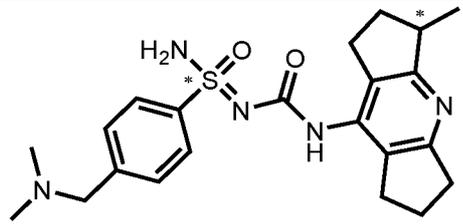
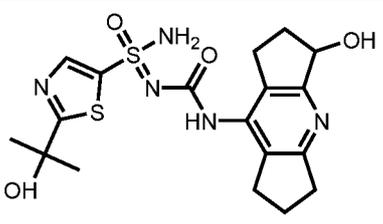
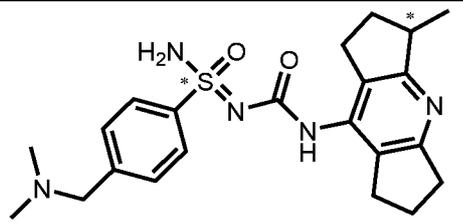
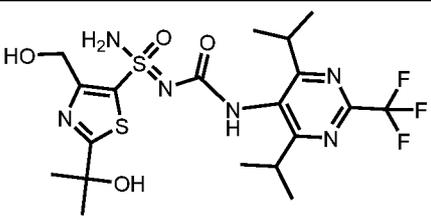
124b		164a	
125		165	
125a		165a	
125b		165b	
126		166	
126a		167	

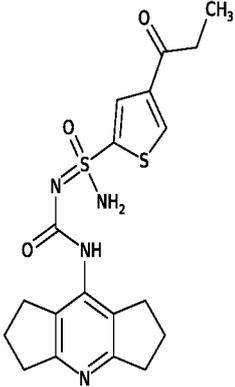
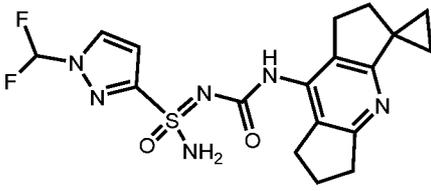
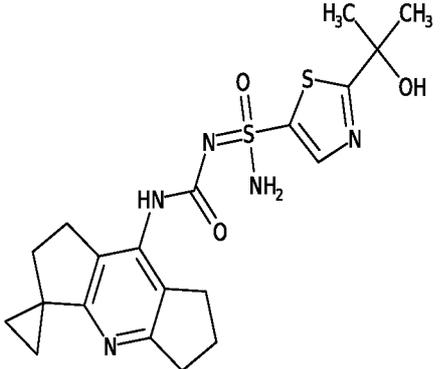
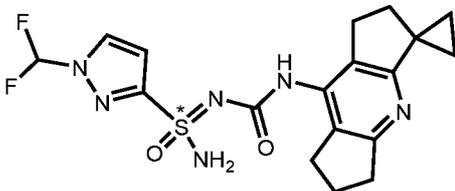
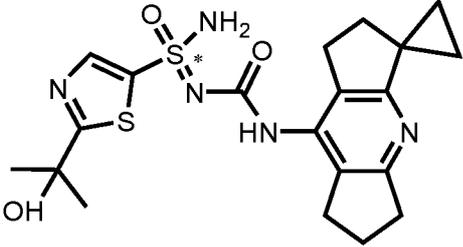
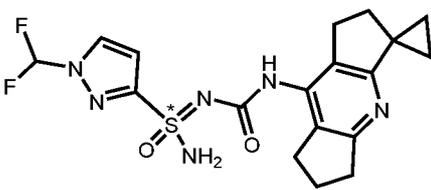
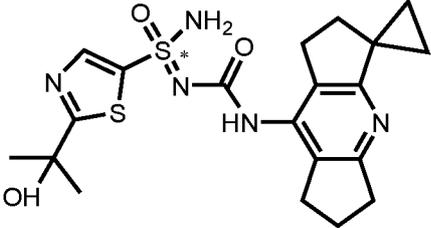
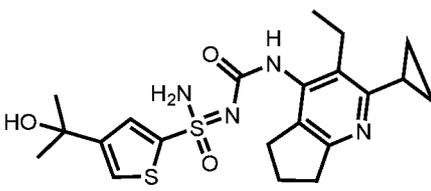
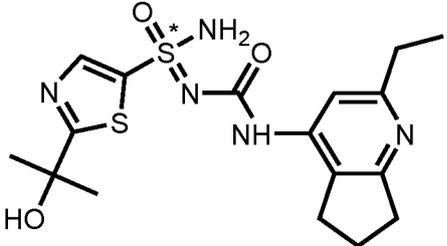
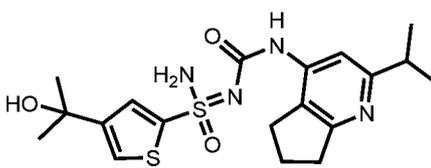
126b		167a	
127		167b	
127a		168	
127b		168a	
128		168aa	

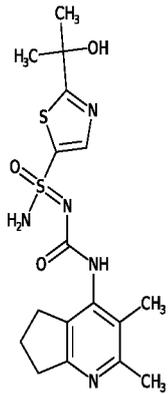
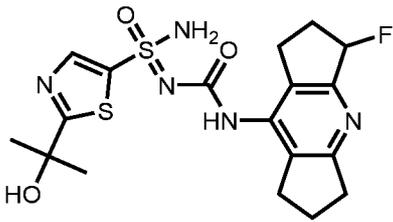
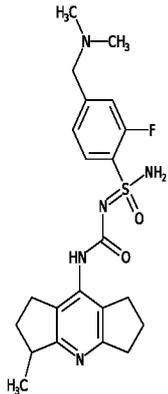
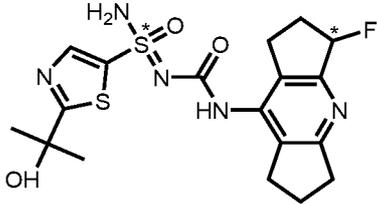
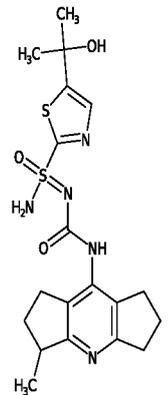
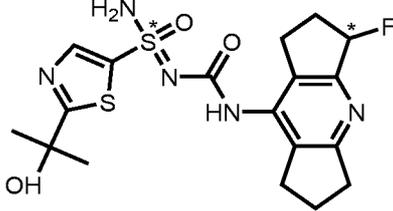
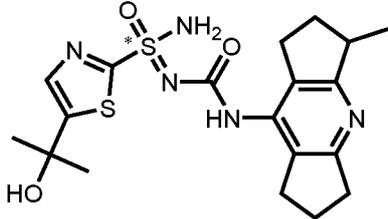
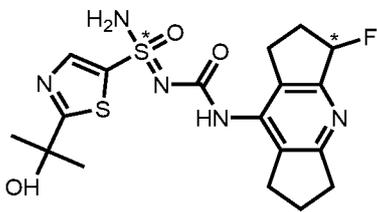
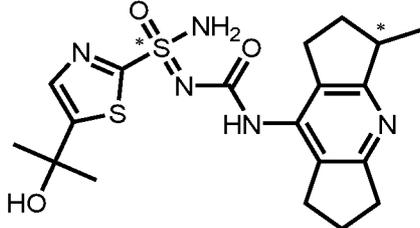
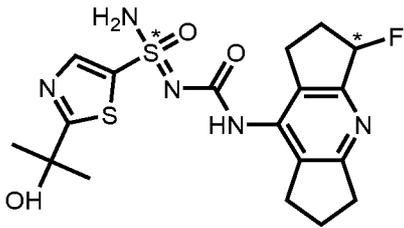
128a		168ab	
128b		168b	
129		168ba	
129aa		168bb	
129ba		169a	
129bb		169b	

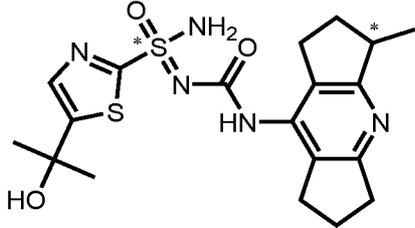
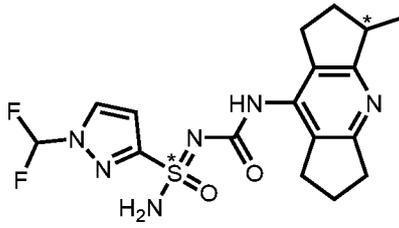
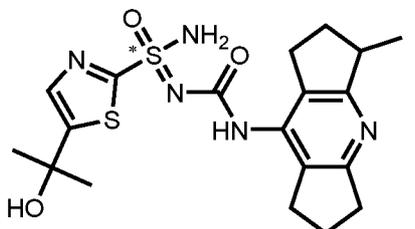
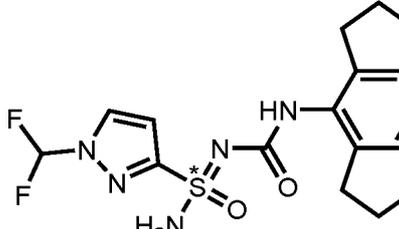
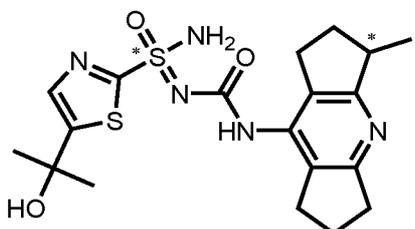
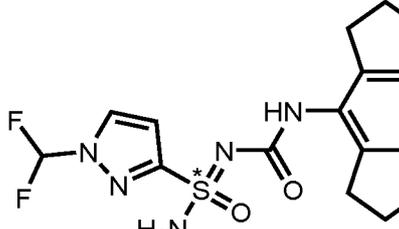
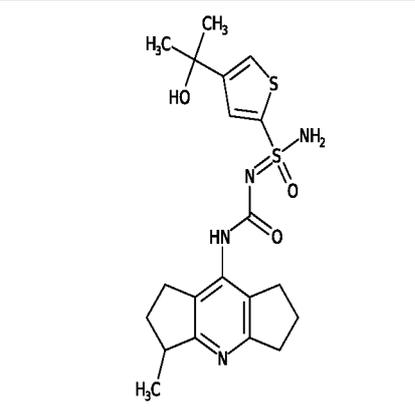
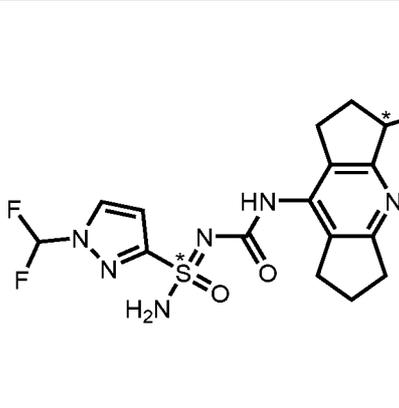
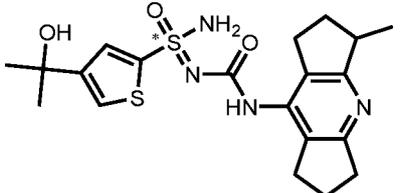
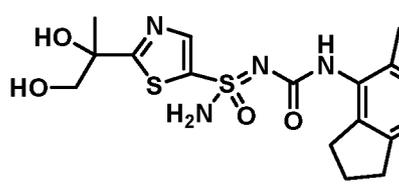
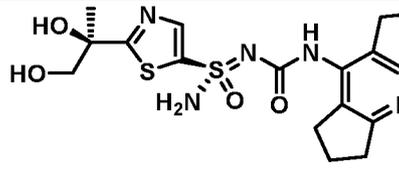
130		170	
130b		171	
131		172	
131a		172a	
131aab		172b	
131b		173	

131c		173a	
131d		173b	
131e		174	
131f		174a	
131g		174b	
132b		175	

133		175a	
134		175b	
134aa		176	
134ab		177	
134ba		178	
134bb		179	

135		180	
136		180a	
136a		180b	
136b		181	
137a		182	

138		183	
139		183a	
140		183b	
140a		183c	
140aa		183d	

140ab		184a	
140b		184b	
140ba		184c	
141		184d	
141a		201	
		201a	

и их фармацевтически приемлемых солей.

332. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений в **таблице 1C** и их фармацевтически приемлемых солей.

333. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений в **таблице 1D** и их фармацевтически приемлемых солей.

334. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений в **таблице 1E** или **таблице 1F** (например, **таблице 1E**; например, **таблице 1F**) и их фармацевтически приемлемых солей.

335. Соединение по любому из пп. 1-330, где атом серы во фрагменте $S(=O)(NHR^3)=N$ - характеризуется стереохимической конфигурацией (S).

336. Соединение по любому из пп. 1-330, где атом серы во фрагменте $S(=O)(NHR^3)=N$ - характеризуется стереохимической конфигурацией (R).

337. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из пп. 1-336 и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

338. Способ оказания модулирующего действия в отношении активности NLRP3, при этом способ включает приведение NLRP3 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

339. Способ по п. 338, где оказание модулирующего действия включает оказание антагонистического действия в отношении NLRP3.

340. Способ по любому из пп. 338-339, который осуществляют *in vitro*.

341. Способ по любому из пп. 338-340, где способ включает приведение образца, содержащего одну или несколько клеток, содержащих NLRP3, в контакт с соединением.

342. Способ по любому из пп. 338-339 и п. 341, который осуществляют *in vivo*.

343. Способ по п. 342, где способ включает введение соединения субъекту, у которого имеется заболевание, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания.

344. Способ по п. 343, где субъект представляет собой человека.

345. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой метаболическое нарушение, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

346. Способ по п. 345, где метаболическое нарушение представляет собой диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение или подагру.

347. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание центральной нервной системы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

348. Способ по п. 347, где заболевание центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, амиотрофический латеральный склероз или болезнь Паркинсона.

349. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание легкого, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

350. Способ по п. 349, где заболевание легкого представляет собой астму, COPD или идиопатический легочный фиброз.

351. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание печени, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

352. Способ по п. 351, где заболевание печени представляет собой синдром NASH, вирусный гепатит или цирроз.

353. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание поджелудочной железы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

354. Способ по п. 353, где заболевание поджелудочной железы представляет собой острый панкреатит или хронический панкреатит.

355. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание почки, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

356. Способ по п. 355, где заболевание почки представляет собой острое повреждение почки или хроническое повреждение почки.

357. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание кишечника, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

358. Способ по п. 357, где заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона или язвенный колит.

359. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание кожи, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

360. Способ по п. 359, где заболевание кожи представляет собой псориаз.

361. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание опорно-двигательного аппарата, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

362. Способ по п. 361, где заболевание опорно-двигательного аппарата представляет собой склеродермию.

363. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой нарушение со стороны сосудов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или

фармацевтической композиции по п. 337.

364. Способ по п. 363, где нарушение со стороны сосудов представляет собой гигантоклеточный артериит.

365. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой нарушение со стороны костной ткани, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

366. Способ по п. 365, где нарушение со стороны костной ткани представляет собой нарушение, представляющее собой остеоартрит, остеопороз или остеопетроз.

367. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание глаза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

368. Способ по п. 367, где заболевание глаза представляет собой глаукому или макулярную дегенерацию.

369. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой заболевание, обусловленное вирусной инфекцией, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

370. Способ по п. 369, где заболевания, обусловленные вирусной инфекцией, представляют собой ВИЧ или СПИД.

371. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой аутоиммунное заболевание, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

372. Способ по п. 371, где аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, пернициозную анемию, рак и старение.

373. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой рак или старение, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

374. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, которое представляет собой рак, выбранный из миелодиспластических синдромов (MDS); немелкоклеточного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией; острого лимфобластного лейкоза (ALL), такого как ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами; гистиоцитоза из клеток Лангерганса (LCH); множественной миеломы; промиелоцитарного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (AML); хронического миелоидного лейкоза (CML); рака желудка и метастазирования при раке легкого,

включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-336 или фармацевтической композиции по п. 337.

375. Способ по п. 374, где рак представляет собой MDS.

376. Способ по п. 374, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

377. Способ по п. 374, где рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

378. Способ по п. 374, где рак представляет собой LCH.

379. Способ по п. 374, где рак представляет собой множественную миелому.

380. Способ по п. 374, где рак представляет собой промиелоцитарный лейкоз.

381. Способ по п. 374, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

382. Способ по п. 374, где рак представляет собой хронический миелоидный лейкоз (CML).

383. Способ по п. 374, где рак представляет собой рак желудка.

384. Способ по п. 374, где рак представлен метастазированием при раке легкого.

385. Способ по любому из пп. 338-384, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества средства, подавляющего TNF α .

386. Способ по п. 385, где антагонист NLRP3 вводят субъекту до введения средства, подавляющего TNF α , субъекту.

387. Способ по п. 385, где средство, подавляющее TNF α , вводят субъекту до введения антагониста NLRP3 субъекту.

388. Способ по п. 385, где антагонист NLRP3 и средство, подавляющее TNF α , вводят субъекту по сути в одно и то же время.

389. Способ по п. 385, где антагонист NLRP3 и средство, подавляющее TNF α , составляют совместно в виде единичной лекарственной формы.

390. Соединение по п. 1, где

$m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$o=1$ или 2 ;

$r=0, 1, 2$ или 3 ; при этом сумма o и r составляет от 1 до 4 ;

где

A представляет собой пиразолил,

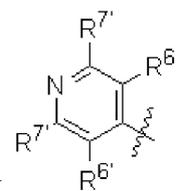
B представляет собой пиридинил.

391. Соединение по п. 390, где A представляет собой пиразолил, необязательно замещенный 1 или 2 R1 и необязательно замещенный 1 или 2 R2.

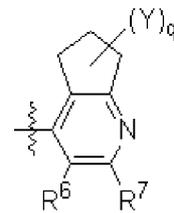
392. Соединение по п. 390, где A представляет собой пиразолил, необязательно замещенный 1 R1 и необязательно замещенный 1 или 2 R2.

393. Соединение по п. 390, где A представляет собой пиразолил, необязательно замещенный 1 или 2 R1 и необязательно замещенный 1 R2.

394. Соединение по любому из пп. 390-393, где B представляет собой пиридин-4-ил.



395. Соединение по любому из пп. 390-394, где В представляет собой

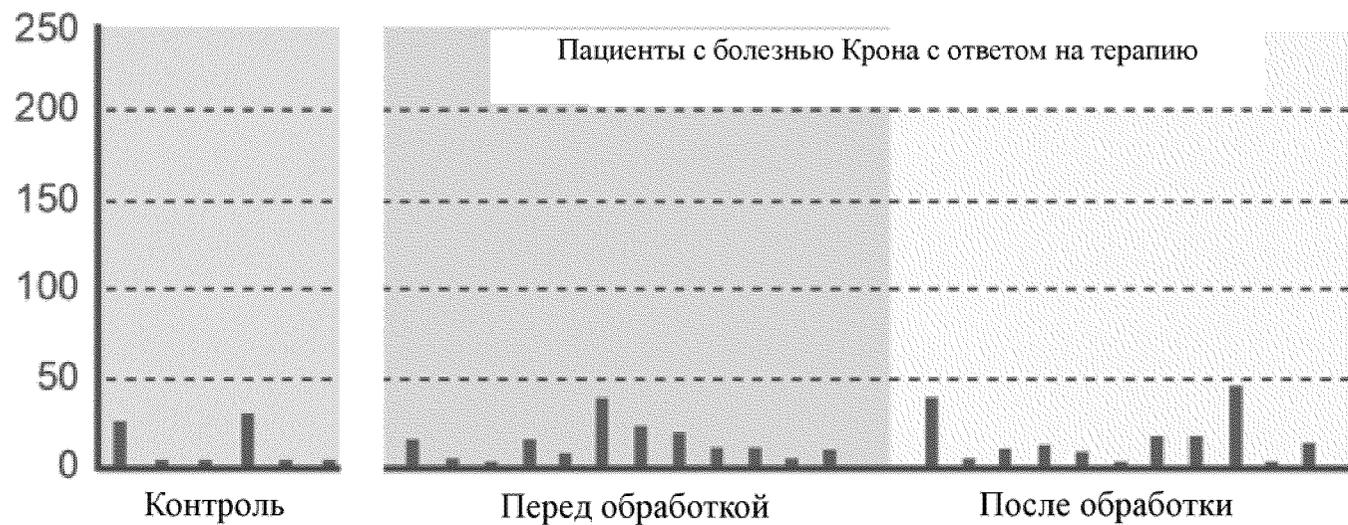


396. Соединение по любому из пп. 390-395, где В представляет собой

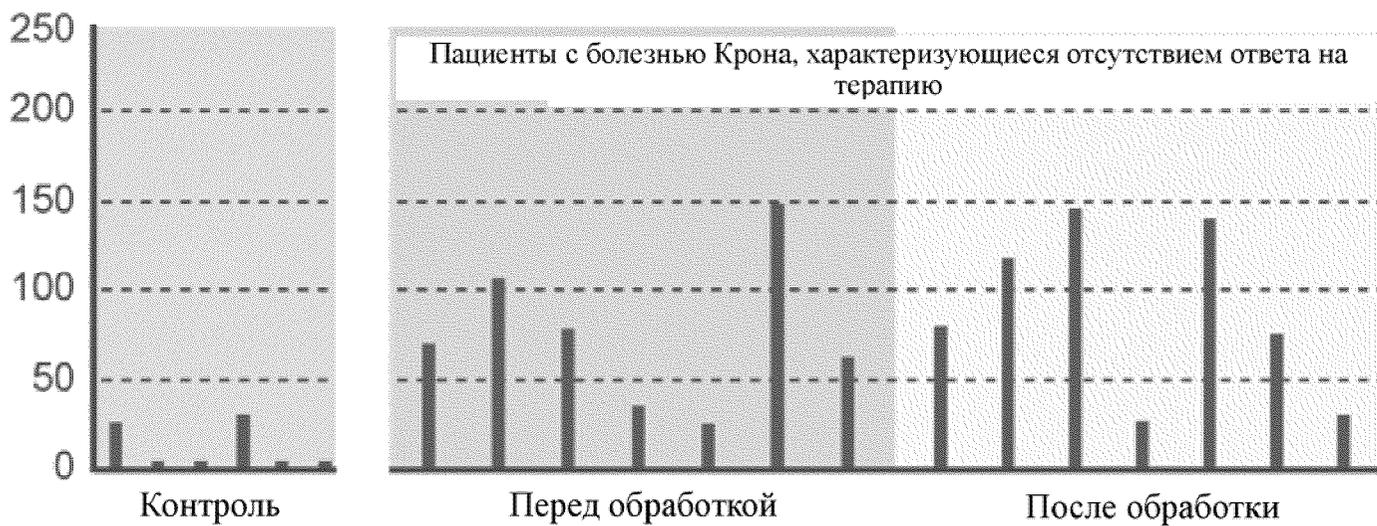
R^6 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила); R^7 выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила, этила или изопропила), C_1 - C_6 галогеналкила (например, трифторметила) и C_3 - C_{10} циклоалкила (например, циклопропила или циклобутила); или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_5 -карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами (например, метилом); q равняется 0, 1 или 2; каждый Y независимо выбран из C_1 - C_6 алкила (например, метила); или если два Y присоединены к одному и тому же атому углерода, то два Y , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

По доверенности

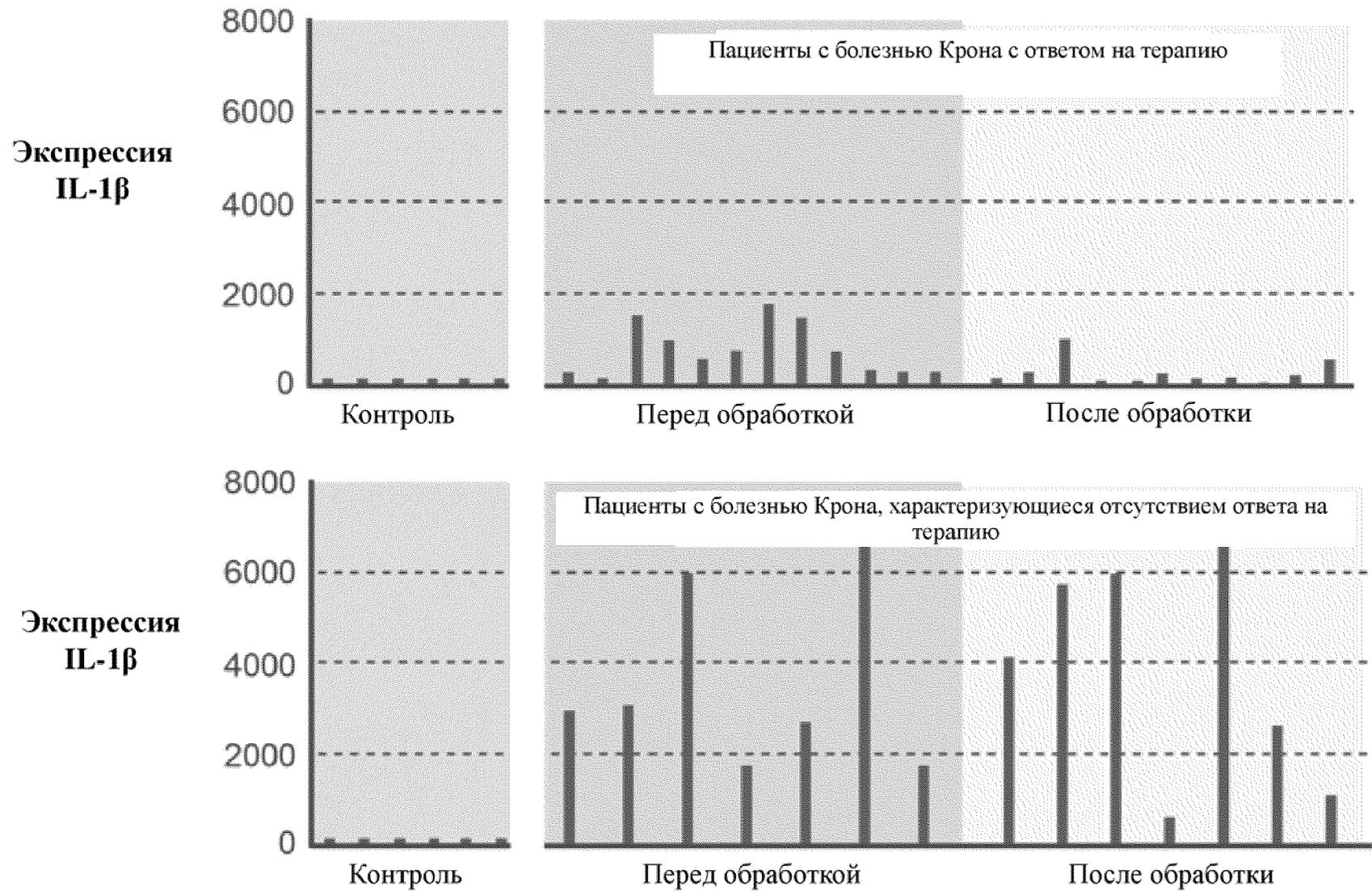
Экспрессия
NLRP3



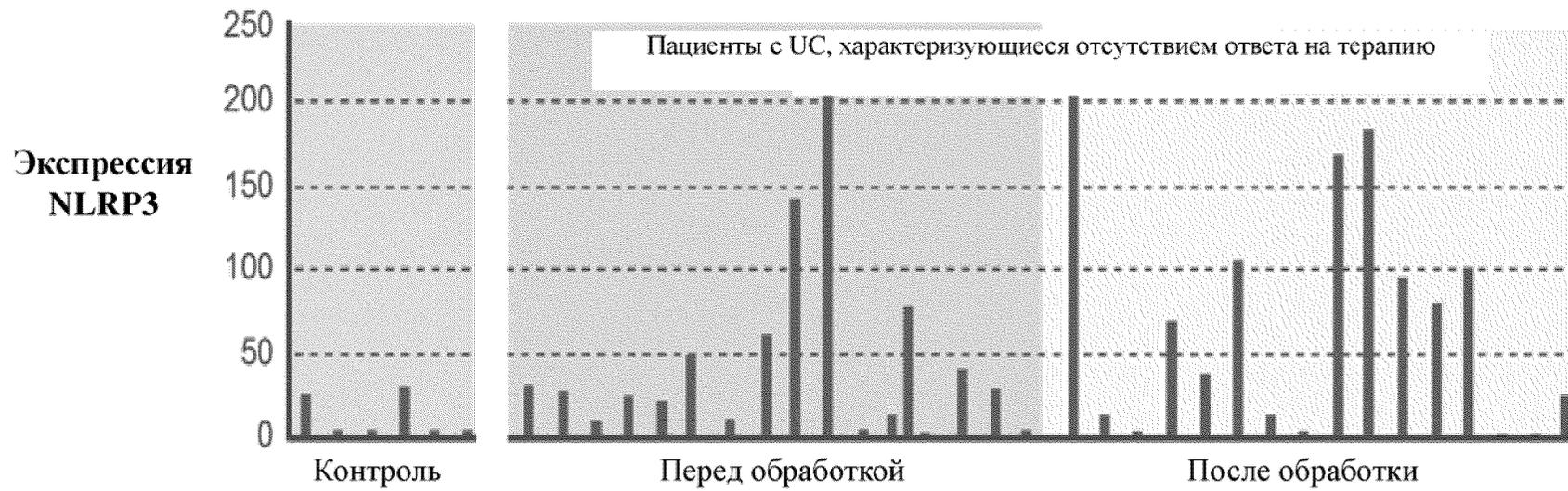
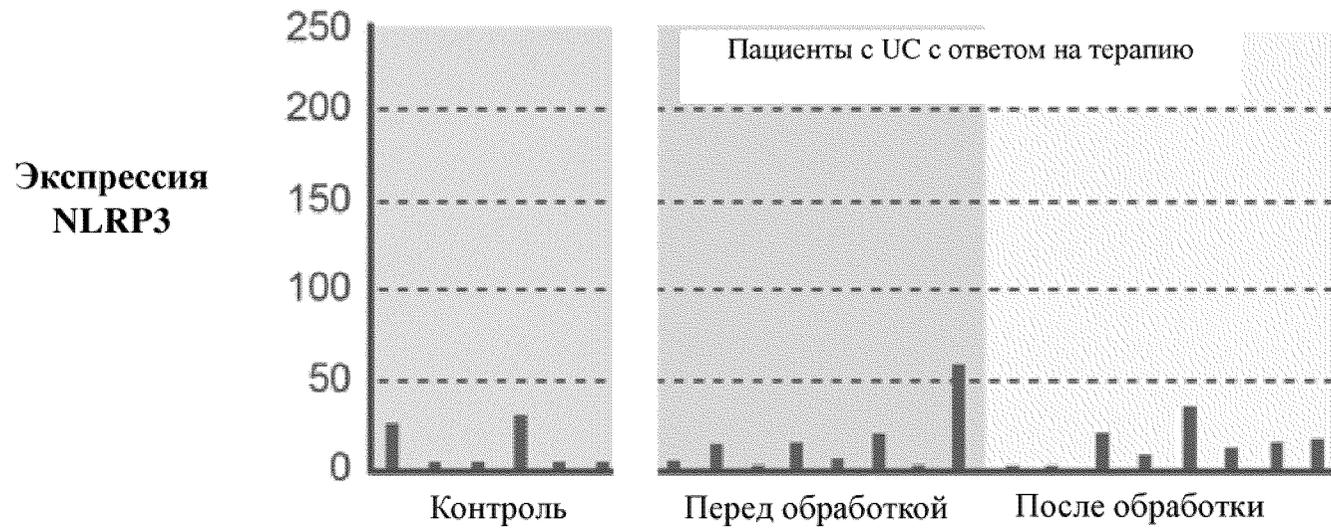
Экспрессия
NLRP3



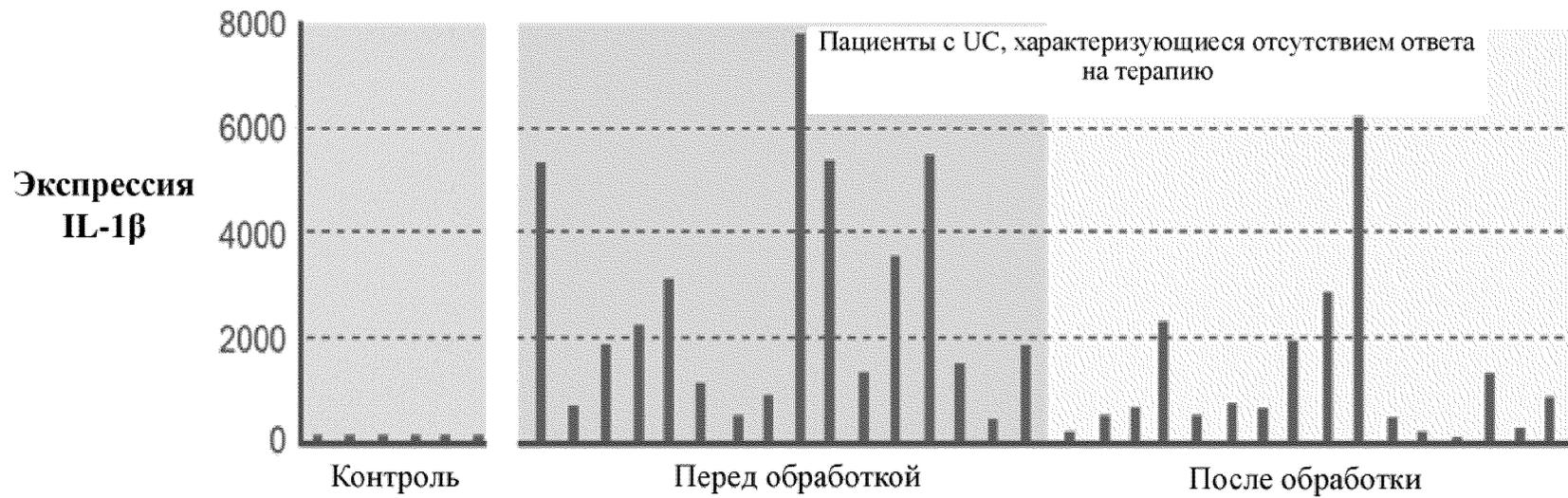
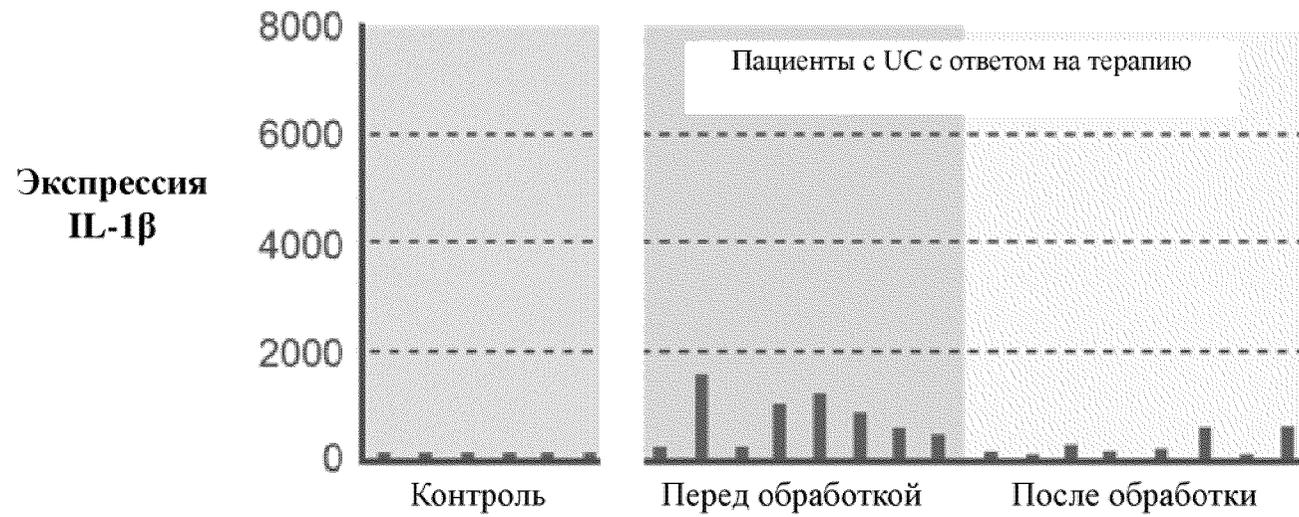
Фигура 1



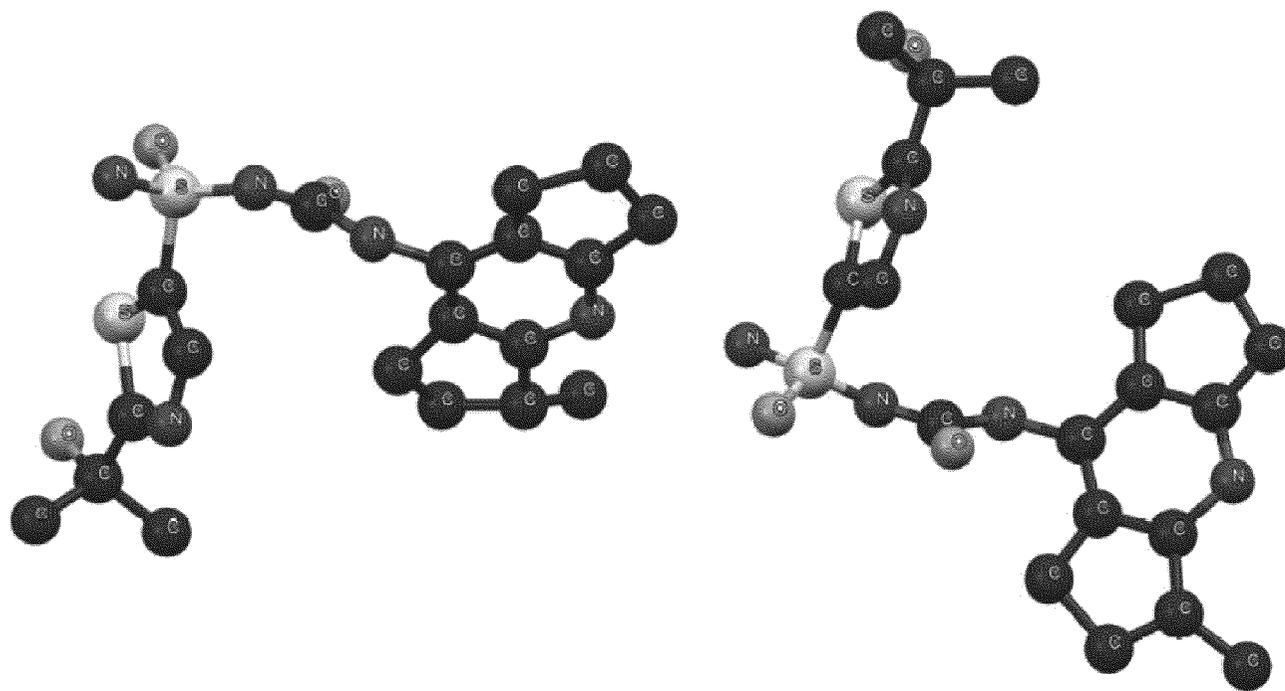
Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5