

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192608 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.20

(22) Дата подачи заявки
2020.03.25

(51) Int.Cl. A61P 25/00 (2006.01) C07D 277/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 295/033 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 401/10 (2006.01)
C07D 233/24 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01) C07D 491/052 (2006.01)
C07D 275/02 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ КАК МОДУЛЯТОРЫ TLR-СИГНАЛИЗАЦИИ

(31) 62/824,170; 62/824,189

(32) 2019.03.26

(33) US

(86) PCT/US2020/024728

(87) WO 2020/198368 2020.10.01

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

(72) Изобретатель:

Натала Шриниваса Редди, Вразидло
Вольфганг Дж., Стокинг Эмили (US)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений в способах лечения или в лекарственных средствах для лечения воспалительных заболеваний и определенных неврологических нарушений, которые связаны с воспалительными процессами передачи сигналов, включая, но не ограничиваясь ими, неправильно свернутые белки.

A1

202192608

202192608

A1

СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ КАК МОДУЛЯТОРЫ TLR-СИГНАЛИЗАЦИИ

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/824 170, поданной 26 марта 2019 г., озаглавленной «СОЕДИНЕНИЯ КАК МОДУЛЯТОРЫ TLR2-СИГНАЛИЗАЦИИ», и предварительной заявки США № 62/824 189, поданной 26 марта 2019 г., озаглавленной «СОЕДИНЕНИЯ КАК МОДУЛЯТОРЫ TLR2-СИГНАЛИЗАЦИИ», содержание которых в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Область техники

Настоящее раскрытие относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений в способах лечения или в лекарственных средствах для лечения воспалительных заболеваний и определенных неврологических нарушений, которые связаны с воспалительными процессами передачи сигналов, включая, но не ограничиваясь ими, неправильно свернутые белки.

Уровень техники

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой дозорные рецепторы иммунной системы. Когда данные рецепторы активируются на поверхности клеток, они инициируют рекрутирование семейства адаптерных белков, содержащих TIR-доменов, которые индуцируют сигнальный каскад, который в конечном итоге приводит к специфическим воспалительным ответам клеточного типа, что приводит к увеличению количества провоспалительных медиаторов, таких как IL1, IL6, IL8 и TNF α . Из различных рецепторов TLR, экспрессируемых на клетках млекопитающих, TLR2 образует гетеродимеры с TLR1 или TLR6, чтобы инициировать воспалительные реакции с различными лигандами микробного происхождения. Среди различных бактериальных лигандов - липополисахариды (LPS), ацилированные липопептиды, липогликаны, пептидогликаны, порины, гликозилфосфатидилинозольные якоря и другие компоненты клеточной стенки бактерий, такие как липотейхоевая кислота (LTA) от стрептококковой пневмонии. Помимо микробной активации TLR2, также было обнаружено, что аномальная агрегация высвобождаемых нейронами олигомерных белков, таких как альфа-синуклеин (α Syn), может вызывать аналогичные воспалительные реакции на животных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона (PD), деменцию с тельцами Леви, множественную системную атрофию (MCA) и болезнь Альцгеймера (AD). См., например, Kim et al., Nat. Commun. 2013, 4, 1562.

Способность TLR2 индуцировать передачу сигналов через гетеродимеры позволяет

различать различные паттерны распознавания, что позволяет конструировать лиганды со специфическими паттернами ингибирования. Kajava *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 6227, Ингибиторы, которые конкурируют в первую очередь со специфическим патологическим агонистом, таким как олигомерный патогенный альфа-синуклеин, но не влияют на другие лиганды, участвующие в провоспалительной передаче сигналов бактериальных или вирусных инфекций, или неконкурентные ингибиторы TIR-Myd88, такие как соединения, которые действуют косвенно как неконкурентные ингибиторы TLR2, несмотря на внутриклеточное ингибирование TIR-Myd88, поэтому могут быть пригодны в качестве потенциальных терапевтических агентов.

Функция Toll-подобных рецепторов была связана с различными сворачиванием белков, димеризацией белков и воспалительными процессами, а также с родственными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера (Gambuzza, M. *et al.*, “Toll-like receptors in Alzheimer’s disease: a therapeutic perspective,” *CNS Neurol. Disord. Durg Targets* 2014, 13(9), 1542-58), болезнь Паркинсона и болезнь Паркинсона с деменцией (Beraud, D. *et al.*, “Misfolded α -synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease,” *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012, 18 (Suppl. 1), S17-20), лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), множественная системная атрофия (Vieira, B. *et al.*, “Neuroinflammation in multiple system atrophy: Response to and cause of α -synuclein aggregation,” *Front. Cell Neurosci.* 2015, 9, 437), боковой амиотрофический склероз (Casula, M. *et al.*, “Toll-like receptor signaling in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue,” *Neuroscience* 2011, 179, 233-43), болезнь Хантингтона (Kalathur, R.K.R. *et al.*, “Huntington’s disease and its therapeutic target genes: a global functional profile based on the HD Research Crossroads database,” *BMC Neurology* 2012, 12, 47), воспалительные заболевания, астма и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD) (Zuo, L. *et al.*, “Molecular regulation of Toll-like receptors in asthma and COPD,” *Front. Physiol.* 2016, 6, 312), хронические пептические язвы (Smith, S., “Roll of Toll-like receptors in *Helicobacter pylori* infection and immunity,” *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014, 5(3), 133-146), туберкулез (Harding, C.V. *et al.*, “Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: a role for Toll-like receptors,” *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, 8(4), 296-307), ревматоидный артрит (Huang, Q.-Q. *et al.*, “Roll of Toll like receptors in rheumatoid arthritis,” *Curr. Rheumatol. Rep.* 2009, 11(5), 357-364), хронический синусит (Zhang, Q. *et al.*, “Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps,” *Acta Otolaryngol.* 2013, 133(2), 165-173), гепатит (включая гепатит В и С) (Zhang, E. *et al.*, “Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in control of hepatitis B virus (HBV) infection,” *Med. Microbiol. Immunol.* 2015, 204(1), 11-20; Howell, J. *et*

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

Путь передачи сигнала TLR2 может быть активирован либо через внешний домен (карман агониста), либо за счет механизмов, включающих цитоплазматический домен TIR, который опосредует гомотипические и гетеротипические взаимодействия во время передачи сигналов. Белки MyD88 и TIRAP (Mal) участвуют в данном типе сигнализации.

Важно отметить, что консервативный пролин P681 в TLR2 внутри петли BB (Brown V.*et al.* (2006) *European Journal of immunology* 36, 742-753) участвует в механизме димеризации. Мутация в данной петле от P681H отменяет рекрутирование MyD88 и передачу сигналов. Таким образом, соединения, которые связываются в непосредственной близости от данной петли и ограничивают ее движение во время процесса димеризации, могут быть пригодны в качестве ингибиторов активации TLR2.

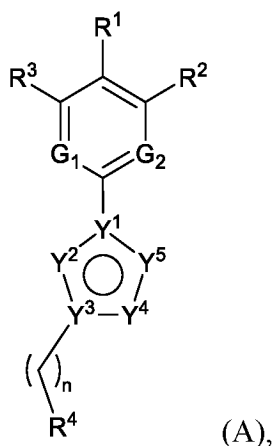
TLR9 представляет собой рецептор распознавания образов, участвующий в защитных механизмах хозяина. Постоянная или несоответствующая активация TLR9 связана с рядом различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и периферических заболеваний. Таким образом, ингибирование TLR9, либо отдельно, либо в сочетании с блокадой TLR2, может обеспечить терапевтический эффект. Нарушения

ЦНС, в которых задействован TLR9, включают болезнь Паркинсона (Maatouk *et al.*, *Nat Commun.* 22 июня 2018;9(1):2450); боковой амиотрофический склероз (O'Rourke *et al.*, *Science.* 18 марта 2016;351(6279):1324-9); синдром Гийена-Барре (Wang *et al.*, *Immunol Invest.* 2011, 2012;41(2):171-82); повреждение спинного мозга (Li *et al.*, *Brain Behav Immun.* август 2019;80:328-343; Li *et al.*, *J. Neuroinflammation.* 25 февраль 2020;17(1):73; David *et al.*, *Neurobiol Dis.* июнь 2013;54:194-205; Pallottie *et al.*, *Sci Rep.* 7 июня 2018;8(1):8723) и; рассеянный склероз (Prinz *et al.*, *J Clin Invest.* февраль 2006;116(2):456-64). Периферические нарушения, в которые вовлечен TLR9, очень разнообразны и включают множественные формы повреждения тканей (mcAlpine *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Dec 4;115(49):E11523-E11531), хроническую боль (David *et al.*, *Neurobiol Dis.* июнь 2013;54:194-205) и псориаз (Balak *et al.*, *Clin Immunol.* январь 2017;174:63-72).

В данном документе описаны соединения, которые служат антагонистами TLR2 и/или ингибиторами TLR9 с высокой эффективностью и селективностью.

Краткое описание сущности изобретения

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



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}=\text{NR}^i$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- R^f , $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

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

R^d представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-}$

С₆галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил;

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

R^m и Rⁿ, каждый независимо, представляют собой H, C₁-С₆алкил, C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил или незамещенный или замещенный циклоалкил;

R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арил, –OR^k, –NHR^k, –NHC(O)R^k, –NHS(O)₂R^k или –NHC(NH)NHR^{aa};

R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный C₁-С₆алкил, незамещенный или замещенный C₃-С₈циклоалкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный гетероарил;

R^k представляет собой C₁-С₆алкил, C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил, C₃-С₈циклоалкил или арил, где C₁-С₆алкил из R^k является незамещенным или замещенным гетероциклилом или гетероарилом;

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

причем когда R² представляет собой Br, R³ представляет собой H, C₁-С₆алкил, C₁-С₆алкокси, Cl, F или I;

G₁ и G₂, каждый независимо, представляют собой CH или N, причем когда G₁ представляет собой N, G₂ представляет собой CH, а когда G₂ представляет собой N, G₁ представляет собой CH;

 указывает на то, что кольцо является ароматическим;

Y¹ представляет собой C или N;

Y² представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y³ представляет собой C или N;

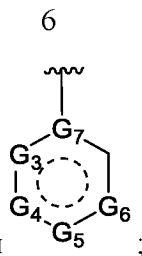
Y⁴ представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y⁵ представляет собой CR⁷, N, NH, S или O;

где не более чем один из Y¹, Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ представляет собой S или O и не более чем четыре из Y¹, Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ представляют собой N или NH;

R⁷ представляет собой H или C₁-С₆ алкил;

n равно 0, 1, 2 или 3;



R^4 представляет собой алкокси или

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

G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, $C(X_1-R^{6a})$, N, $N(X_1-R^{6a})$, S или O;

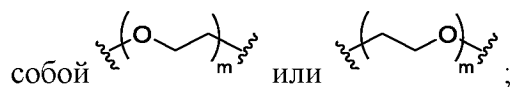
G_4 представляет собой $CH(X_2-R^{6b})$, $C(X_2-R^{6b})$, N, $N(X_2-R^{6b})$, S или O;

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

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

G_7 представляет собой N, C или CH;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 , каждый независимо, отсутствует, или представляет



m равно 1–6;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -OH, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклил, $-OC(O)$ -гетероциклил, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арила и гетероарила из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, -OH и C_1 - C_6 алкил-OH; и гетероциклила, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклила, и $-OC(O)$ -гетероциклила из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -OH, C_1 - C_6 алкил-OH, =O и =S;

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

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

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

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

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

гетероциклила;

или

G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$ G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, и R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членные арильные, 6-членные гетероциклильные и 6-членные гетероарильные кольца, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A)

Y^1 представляет собой C или N;

Y^2 представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y^3 представляет собой C или N;

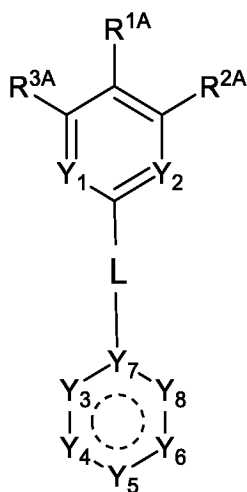
Y^4 представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y^5 представляет собой CH, N, NH, S или O;

где не более чем один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой S или O и не более чем три из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N или NH.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A) один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, а другой из выбран из группы, состоящей из -CN, галогена, $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1-C_6$ алкил- R^f , $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкенила или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^a , R^b , R^c и R^e , каждый независимо, представляют собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил; R^d представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил; R^f и R^g , каждый независимо, представляют собой -OH, незамещенный гетероарил, $-NR^mR^n$, бензоил или стирил; R^m и R^n , каждый независимо, представляют собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или незамещенный или замещенный циклоалкил; R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NH_2$; R^k представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил или арил, где C_1-C_6 алкил из R^k является незамещенным или замещенным гетероциклилом или гетероарилом.

В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы (B):



(B),

или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

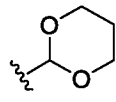
L выбран из группы, состоящей из $-C\equiv C-$, $^*-NHC(O)-$, $^*-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $^*-NHS(O)_2-$, $^*-NHS(O)(=NH)-$, $^*-S(O)(=NH)NH-$, $^*-S(O)_2NH-$, $^*-S(O)NHNH-$, $^*-NHNHS(O)-$, $^*-C(O)NHNH-$, $^*-NHNHC(O)-$, $^*-NHC(O)O-$ и $^*-OC(O)NH-$, где * обозначает точку присоединения к Y_7 ;

Y_1 и Y_2 , каждый независимо, представляют собой CR^x или N;

R^x представляет собой водород или галоген;

когда L представляет собой $-C\equiv C-$, один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой из выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^{a1}$, $-CH=NR^{j1}$, $-S(O)R^{b1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-NHC(O)R^{d1}$, $-NHS(O)_2R^{e1}$, $-C_1-C_6$ алкил- R^{f1} , $-C_2-C_6$ алкенил- R^{g1} , C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкенила и 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где C_3-C_8 циклоалкил и C_3-C_8 циклоалкенил, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более $=O$, и 5- или 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, $=O$ и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила;

когда L представляет собой $^*-NHC(O)-$, $^*-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $^*-NHS(O)_2-$, $^*-S(O)_2NH-$, $^*-S(O)NHNH-$, $^*-C(O)NHNH-$ или $^*-NHC(O)O-$, один из R^{1A} и R^{2A} представляет

собой $-OH$, а другой из выбран из группы, состоящей из $-C(O)H$, $-CH=NR^{j1}$ и ;

R^{a1} представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, 3–6-членный гетероцикл или 5–10-членный гетероарил или бензоил, где 3–10-членный гетероцикл из R^{a1} является незамещенным или замещенным одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8

циклоалкила, $=O$ и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила, и 5–10-членного гетероарила из R^{a1} является незамещенным или замещенным одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила;

R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} и R^{e1} , каждый независимо, представляют собой H , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, 3–10-членный гетероцикл, 5–10-членный гетероарил, бензоил или стирол, где 3–10-членный гетероцикл и 5–10-членный гетероарил из R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} и R^{e1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила;

R^{f1} и R^{g1} , каждый независимо, представляют собой $-OH$, незамещенный 5–6-членный гетероарил, $-NR^{m1}R^{n1}$, бензоил или стирол;

R^{m1} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из C_1-C_6 алкила и галогена;

R^{n1} представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

R^{j1} представляет собой C_1-C_6 алкил, 5–6-членный гетероцикл, 5–6-членный гетероарил, 6–12-членный арил, $-OR^{k1}$, $-NHR^{k1}$, $-N(C_1-C_6\text{алкил})R^{k1}$, $-NHC(O)R^{k1}$, $-NHS(O)_2R^{k1}$ или $-NHC(NH)NHR^{bb}$, где 5–6-членный гетероцикл из R^{j1} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, $=O$, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила, и 5–6-членный гетероарил и 6–12-членный арил из R^{j1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила;

R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3-C_8 циклоалкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный гетероарил;

каждый R^{k1} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1-C_6 алкил из R^{k1} представляет собой незамещенный или замещенный 5–6-членным гетероциклом или 5–6-членным гетероарил;

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

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

Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$, $C(X_{1A}-R^{6a1})$, N , $N(X_{1A}-R^{6a1})$, S или O ;

Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$, $C(X_{2A}-R^{6b1})$, N , $N(X_{2A}-R^{6b1})$, S или O ;

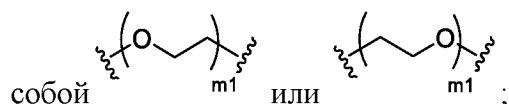
Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$, $C(X_{3A}-R^{6c1})$, N , $N(X_{3A}-R^{6c1})$, S или O ;

Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$, $C(X_{4A}-R^{6d1})$, N , $N(X_{4A}-R^{6d1})$, S или O ;

Y_7 представляет собой N , C или CH ; и

Y_8 представляет собой N , NH , C или CH ;

X_{1A} , X_{2A} , X_{3A} и X_{4A} , каждый независимо, отсутствует, или представляет



$m1$ равно 1–6;

R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл, 5–10-членный гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членный гетероцикл, $-OC(O)$ -5–6-членный гетероцикл, $-C(O)R^{hl}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$, $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$ или $-N(CH_3)CH_2C(CH_3)_3$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена; C_6 - C_{12} арил и 5–10-членный гетероарил из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$; и 3–10-членный гетероцикл, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членный гетероцикл и $-OC(O)$ -5–6-членный гетероцикл из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероцикла;

каждый R^{hl} независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила и $-NR^{r1}R^{s1}$;

каждый R^{p1} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{q1} независимо представляет собой C_2 - C_3 алкил, $-C(O)R^{t1}$, $-C(O)OR^{u1}$ или $-C(O)NR^{v1}$;

каждый R^{r1} , R^{s1} , R^{w1a} и R^{z1a} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила; и

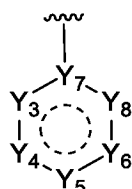
каждый R^{t1} , R^{u1} , R^{v1} , R^{w2a} , R^{y1} и R^{z2a} независимо выбран из H , C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила или незамещенного или замещенного гетероцикла;

или

Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6cl})$ или $C(X_{3A}-R^{6cl})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6dl})$ или $C(X_{4A}-R^{6dl})$, и R^{6cl} и R^{6dl} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членные арильные, 6-членные гетероциклические и 6-членные гетероарильные кольца, каждое независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила;

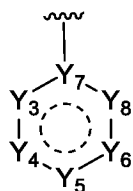
причем не более чем один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} представляет собой C_1 - C_6 алкокси или $-OH$; и

(1) когда L представляет собой $-C\equiv C-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, $-CH_2OH$, $-C(O)CH_3$ или $-NHC(O)CH_3$, и R^{3A}

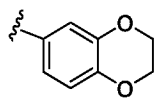


представляет собой H , является отличным от циклогексила, фенила, пиридила или нафтила, и R^{6cl} представляет собой водород, C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_5 алкокси, Br , Cl , I , $-NR^{pl}R^{ql}$, C_6 - C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл, 5–10-членный гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членный гетероцикл, $-OC(O)$ -5–6-членный гетероцикл, $-C(O)R^{hl}$, $-S(O)_2NR^{wla}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$, и каждый R^{hl} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила и $-NR^{rl}R^{sl}$;

(2) когда L представляет собой $-C\equiv C-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, и R^{3A} представляет собой $-CH_3$, $t-Bu$, или

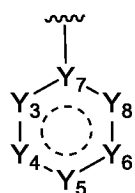


C_2 - C_3 алкокси, является отличным от фенила и пиридила, R^{bl} и R^{dl} являются



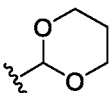
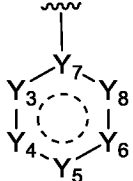
отличными от, и R^{6cl} является отличным от $-OH$;

(3) когда L представляет собой $-C\equiv C-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой пиперидинил, пирролидинил, пирролидинон, пиперазинил, морфолинил или тиадiazолидинон-1,1-диоксид, и R^{3A} представляет собой H ,

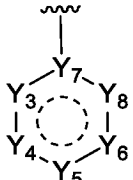


является отличным от нафтила, и R^{6cl} является отличным от фтора;

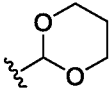
(4) когда L представляет собой *-NHS(O)₂- или *-S(O)₂NH-, Y₁ и Y₂, каждый, представляют собой CH, один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -C(O)H, -CH=NR^{1l}, или

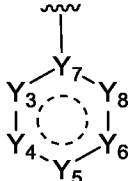
 и R^{3A} представляет собой H или Br,  является отличным от фенила и R^{6al}, R^{6bl}, R^{6cl} и R^{6dl}, каждый независимо, представляют собой водород, C₂-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, -OH, -NR^{pl}R^{ql}, C₆-C₁₂ арил, 3-10-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, -C₁-C₆алкил-5-6-членный гетероцикл, -OC(O)-5-6-членный гетероцикл, -C(O)R^{hl}, -S(O)₂NR^{wla}R^{w2a}, -S(O)₂R^{yl} или -NR^{zla}S(O)₂R^{z2a}.

(5) когда L представляет собой *-C(O)NH- или *-NHC(O)-, Y₁ и Y₂, каждый, представляют собой CH, один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -C(O)H, и R^{3A} представляет

собой H или Cl,  является отличным от фенила, и R^{6al} является отличным от -CF₃; и

(6) когда L представляет собой -NHC(O)NH-, Y₁ и Y₂, каждый, представляют собой

CH, один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -C(O)H или , и R^{3A} представляет собой

 H или Cl, является отличным от циклогексила, и R^{6cl} является отличным от хлора.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B) R^{jl} представляет собой C₁-C₆алкил, 5-6-членный гетероцикл, 5-6-членный гетероарил, 6-12-членный арил, -OR^{kl}, -NHR^{kl}, -N(C₁-C₆алкил)R^{kl}, -NHC(O)R^{kl}, -NHS(O)₂R^{kl} или -NHC(NH)NH₂, где 5-6-членный гетероцикл из R^{jl} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, =O, -C(O)NH-C₁-C₆алкила и -C(O)O-C₁-C₆алкила, и 5-6-членный гетероарил и 6-12-членный арил из R^{jl}, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила и -C(O)O-C₁-C₆алкила; и R^{6al}, R^{6bl}, R^{6cl} и R^{6dl}, каждый независимо, представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -OH, -NR^{pl}R^{ql}, C₆-C₁₂

арил, 3–10-членный гетероциклил, 5–10-членный гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил-5–6-членный гетероциклил, $-OC(O)$ -5–6-членный гетероциклил, $-C(O)R^{h1}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$, где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3-C_8 циклоалкила и галогена; C_6-C_{12} арил и 5–10-членный гетероарил из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $-OH$ и C_1-C_6 алкил- $-OH$; и 3–10-членный гетероциклил, $-C_1-C_6$ алкил-5–6-членный гетероциклил и $-OC(O)$ -5–6-членный гетероциклил из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $-OH$, C_1-C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$.

В дополнительном аспекте в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (A) или формулы (B), такое как соединение таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, необязательно дополнительно содержащий фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (A) или формулы (B), такого как соединение таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, и/или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (A) или формулы (B), такое как соединение таблицы 1A или таблицы 1B. В некоторых вариантах осуществления из любого из описанных в данном документе способов заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни с тельцами Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, прогрессирующего супрануклеарного паралича (PSP), болезни Ниманна-Пика типа C, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронических пептических язв, раздраженного заболевания кишечника, туберкулеза, ревматоидного артрита, остеоартрита, хронического синусита, гепатита, гепатита B, гепатита C, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита,

ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона, черепно-мозговой травмы, CIDP (хронической воспалительной демиелинизирующей сердечной полинейропатии), инсульта, ишемической болезни сердца, атопического дерматита, обыкновенных угрей, розацеа, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, ран роговицы, заболеваний роговицы, ВПГ роговицы, болезни Штаргардта (ювенильной дегенерации желтого пятна), возрастной дегенерации желтого пятна, сепсиса, диабетических ран, вируса простого герпеса и противогрибковых, антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых заболеваний или патологических состояний.

В еще одном аспекте в данном документе предложен способ вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в ячейке или модуляции, предотвращения, замедления, обращения или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в ячейке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством, по меньшей мере, одного соединения формулы (A) или формулы (B), такое как соединение таблицы 1A или таблицы 1B, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (A) или формулы (B), такое как соединение из таблицы 1A или таблицы 1B, причем приведение в контакт происходит *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (A) или формулы (B), такого как соединение таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, и/или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (A) или формулы (B), такое как соединение таблицы 1A или таблицы 1B. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов заболевание или патологическое состояние представляет собой центральную нервную систему (ЦНС) или периферическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболеванием ЦНС является болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга или рассеянный склероз. В некоторых вариантах осуществления периферические расстройства включают в себя множественные формы повреждения тканей, хроническую боль и псориаз.

Дополнительные варианты осуществления, особенности и преимущества

настоящего раскрытия будут очевидны из следующего подробного описания и практического применения настоящего раскрытия.

Для краткости описания публикаций, цитируемых в данном описании, включая патенты, включены в настоящее описание посредством ссылки.

Подробное описание сущности изобретения

Настоящее раскрытие относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений в способах лечения или в лекарственных средствах для лечения воспалительных заболеваний и определенных неврологических нарушений, которые связаны с воспалительными процессами передачи сигналов, включая, но не ограничиваясь ими, неправильно свернутые белки.

Следует понимать, что данное раскрытие не ограничивается конкретными описанными вариантами осуществления, так как они, конечно, могут варьироваться. Также понятно, что использованная в данном документе терминология предназначена исключительно для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначена для ограничения объема описания.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное описание. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, упомянутые в данном документе, полностью включены посредством ссылки. Если определение, изложенное в этом разделе, противоречит или иным образом несовместимо с определением, изложенным в патенте, заявке или другой публикации, включенной в данный документ посредством ссылки, определение, изложенное в данном разделе, имеет преимущественную силу над определением, включенным в данный документ посредством ссылки.

В контексте описания и приложенной формулы изобретения, формы единственного числа включают соответствующие формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное. Следует дополнительно отметить, что пункты формулы изобретения могут быть составлены для исключения любого необязательного элемента. Следовательно, данное утверждение должно служить в качестве предварительного основания для использования такой исчерпывающей терминологии, как «исключительно», «только» и т.п. в связи с указанием элементов формулы изобретения, или использования «отрицательного» признака.

В контексте данного описания термины «включающий», «содержащий» используются в их открытом, неограничивающем смысле.

Чтобы дать более краткое описание, некоторые из приведенных в данном

документе количественных выражений не дополнены термином «около». Подразумевается, что, независимо от того, используется ли термин «около» явно или нет, каждая величина, указанная в данном документе, предназначена для ссылки на фактическое данное значение, а также подразумевается, что оно относится к приближению к такому заданному значению, которое может быть разумно выведено на основе обычных навыков в данной области, включая эквиваленты и приближения, обусловленные экспериментальными и/или условиями измерения для такого заданного значения. Всякий раз, когда выход указывается в процентах, такой выход относится к массе объекта, для которого выход дан по отношению к максимальному количеству того же объекта, которое может быть получено при определенных стехиометрических условиях. Концентрации, указанные в процентах, относятся к массовым отношениям, если не указано иное.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное описание. Хотя любые методы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, могут использоваться при практическом применении или тестировании настоящего раскрытия. Все публикации, упомянутые в данном документе, включены в настоящий документ посредством ссылки для раскрытия и описания методов и/или материалов, в связи с которыми цитируются публикации.

Если не указано иное, способы и технологии настоящих вариантов осуществления обычно выполняются в соответствии с обычными методами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, Loudon, *Organic Chemistry*, четвертое издание, Нью-Йорк: Oxford University Press, 2002, стр. 360-361, 1084-1085; Smith и March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, пятое издание, Wiley-Interscience, 2001.

Номенклатура, используемая в данном документе для обозначения рассматриваемых соединений, проиллюстрирована в приведенных в данном документе примерах. Данная номенклатура обычно была получена с использованием коммерчески доступного программного обеспечения ChemBioDraw Ultra версии 14.0.

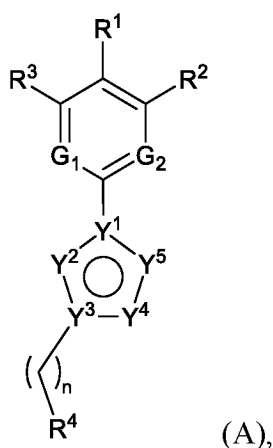
Понятно, что определенные признаки данного раскрытия, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте осуществления. С другой стороны, разнообразные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного

варианта осуществления, также могут быть предложены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, относящиеся к химическим группам, представленным переменными, конкретно охватываются настоящим раскрытием и раскрываются в данном документе, как если бы каждая комбинация была отдельно и явно раскрыта, в той степени, в которой такие комбинации включают соединения, которые являются стабильными соединениями. (т.е. соединения, которые можно выделить, охарактеризовать и протестировать на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах осуществления, описывающих такие переменные, также конкретно охватываются настоящим раскрытием и раскрываются в данном документе, как если бы каждая такая подкомбинация химических групп была индивидуально и явно раскрыта в данном документе.

Соединения

Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в данном документе, в том числе в изложении сущности изобретения и в прилагаемой формуле изобретения. Также предложено применение всех описанных в данном документе соединений, включая любые и все стереоизомеры, включая геометрические изомеры (например, цис/транс изомеры или E/Z-изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси, соли и сольваты, описанных в данном документе соединений, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в данном документе, может также упоминаться как лекарственное средство.

В одном аспекте предложены соединения формулы (A):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из

-CN, галогена -C(O)R^a, -CH=NR^j, -S(O)R^b, -S(O)₂R^c, -NHC(O)R^d, -NHS(O)₂R^e, -C₁-C₆алкил-R^f, -C₂-C₆алкенил-R^g, незамещенного или замещенного C₃-C₈ циклоалкила, незамещенного или замещенного C₃-C₈ циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

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

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

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

R^m и Rⁿ, каждый независимо, представляют собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил или незамещенный или замещенный циклоалкил;

R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикллил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арил, -OR^k, -NHR^k, -NHC(O)R^k, -NHS(O)₂R^k или -NHC(NH)NHR^{aa};

R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный C₁-C₆алкил, незамещенный или замещенный C₃-C₈циклоалкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный гетероарил;

R^k представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или арил, где C₁-C₆алкил из R^k является незамещенным или замещенным гетероциклилом или гетероарилом;

R³ представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси или галоген, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси из R³, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами;

причем когда R² представляет собой Br, R³ представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, Cl, F или I;

G₁ и G₂, каждый независимо, представляют собой CH или N, причем когда G₁ представляет собой N, G₂ представляет собой CH, а когда G₂ представляет собой N, G₁ представляет собой CH;

 указывает на то, что кольцо является ароматическим;

Y¹ представляет собой C или N;

Y² представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y³ представляет собой C или N;

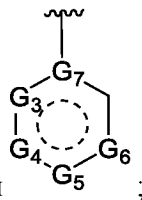
Y^4 представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y^5 представляет собой CR^7 , N, NH, S или O;

где не более чем один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой S или O и не более чем четыре из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N или NH;

R^7 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

n равно 0, 1, 2 или 3;



R^4 представляет собой алкокси или ;

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

G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, $C(X_1-R^{6a})$, N, $N(X_1-R^{6a})$, S или O;

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

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

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

G_7 представляет собой N, C или CH;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 , каждый независимо, отсутствует, или представляет собой



m равно 1–6;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -OH, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклил, $-OC(O)$ -гетероциклил, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арила и гетероарила из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, -OH и C_1 - C_6 алкил-OH; и гетероциклила, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклила, и $-OC(O)$ -гетероциклила из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -OH, C_1 - C_6 алкил-OH, =O и =S;

каждый R^h независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкила, и $-NR^pR^q$;

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

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

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

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

или

G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$ G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, и R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членные арильные, 6-членные гетероциклильные и 6-членные гетероарильные кольца, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A)

Y^1 представляет собой C или N;

Y^2 представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y^3 представляет собой C или N;

Y^4 представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y^5 представляет собой CH, N, NH, S или O;

где не более чем один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой S или O и не более чем три из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N или NH; и

один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой из выбран из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1$ - C_6 алкил- R^f , $-C_2$ - C_6 алкенил- R^g , незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкенила или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила; R^a , R^b , R^c и R^e , каждый независимо, представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил; R^d представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил; R^f и R^g , каждый независимо, представляют собой $-OH$, незамещенный гетероарил, $-NR^mR^n$, бензоил или стирил; R^m и R^n , каждый независимо, представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или незамещенный или замещенный циклоалкил; R^j представляет собой незамещенный или

замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NH_2$; R^k представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или арил, где C_1 - C_6 алкил из R^k является незамещенным или замещенным гетероциклилом или гетероарилом.

В некоторых вариантах осуществления, когда любая конкретная группа замещена, указанная группа замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, галогена, $-CN$, $-OR^{A1}$, $-SR^{A1}$, $-NR^{A2}R^{A3}$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^{A1})$, $-C(O)R^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-OC(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-NR^{A1}C(O)R^{A2}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{A2}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-S(O)R^{A1}$, $-S(O)_2R^{A1}$, $-NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-C(O)NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-S(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$, $-P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$, C_3 - C_8 циклоалкила, 3–12-членного гетероциклила, 5–10-членного гетероарила, C_6 - C_{14} арила, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})CN$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})OR^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})SR^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})CF_3$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NO_2$, $-C=NH(OR^{A1})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})OC(O)R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)OR^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})OC(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}C(O)R^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}C(O)OR^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)_2R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-C(O)(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(3-12\text{-членного гетероциклила})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(5-10\text{-членного гетероарила})$ и $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(C_6-C_{14} \text{ арила})$, причем один или более заместителей независимо друг от друга являются незамещенными или замещенными одним или более другими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{A4}$, $-NR^{A4}R^{A5}$, $-C(O)R^{A4}$, $-CN$, $-S(O)R^{A4}$, $-S(O)_2R^{A4}$, $-P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})OR^{A4}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A4}R^{A5}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)R^{A4}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)R^{A4}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)_2R^{A4}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$, C_3 - C_8 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкила, замещенного оксо, $-OH$ или галогеном; при этом каждый R^{A1} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5–6-членный гетероарил или 3–6-членный гетероциклил, где C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5–6-членный гетероарил и 3–6-членный гетероциклил независимо являются незамещенными или замещенными галогеном,

оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{A6}}$, $-\text{NR}^{\text{A6}}\text{R}^{\text{A7}}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{A6}})(\text{OR}^{\text{A6}})$, фенилом, фенилом, замещенным галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, замещенным галогеном, $-\text{OH}$ или оксо; R^{A2} и R^{A3} , каждый независимо, представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5–6-членный гетероарил или 3–6-членный гетероциклил, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5–6-членный гетероарил и 3–6-членный гетероциклил, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными галогеном, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{A6}}$, $-\text{NR}^{\text{A6}}\text{R}^{\text{A7}}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, замещенным галогеном, $-\text{OH}$ или оксо; и R^{A4} , R^{A5} , R^{A6} и R^{A7} , каждый независимо, представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный одним или более атомами галогенов, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, замещенный одним или более атомами галогенов, или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, замещенный одним или более атомами галогенов.

В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой из выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{CH}=\text{NR}^{\text{j}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}-\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}-\text{R}^{\text{g}}$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенила и 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенил, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более $=\text{O}$, и 5- или 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, $=\text{O}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$;

R^{a} , R^{b} , R^{c} и R^{e} , каждый независимо, представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, 3–10-членный гетероциклил, 5–10-членный гетероарил, бензоил или стирил, где 3–10-членный гетероциклил из R^{a} , R^{b} , R^{c} и R^{e} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, $=\text{O}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, и 5–10-членный гетероарил из R^{a} , R^{b} , R^{c} и R^{e} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$;

R^{d} представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, 3–10-членный гетероциклил, 5–10-членный гетероарил или бензоил, где 3–10-членный гетероциклил из R^{d} выбран из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$, $=\text{O}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, и 5–10-членный гетероарил из R^{d} выбран из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$;

R^{f} и R^{g} , каждый независимо, представляют собой $-\text{OH}$, незамещенный 5–6-членный гетероарил, $-\text{NR}^{\text{m}}\text{R}^{\text{n}}$, бензоил или стирил;

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

С₆алкинил или С₃-С₈ циклоалкил, где С₃-С₈ циклоалкил является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из С₁-С₆алкила и галогена;

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

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

В некоторых вариантах осуществления R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d}, каждый независимо, представляют собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆алкокси, галоген, -ОН, -NR^pR^q, С₆-С₁₂ арил, 3–10-членный гетероциклил, 5–10-членный гетероарил, -С₁-С₆алкил-5–6-членный гетероциклил, -OC(O)-5–6-членный гетероциклил, -C(O)R^h, -S(O)₂NR^{w1}R^{w2}, -S(O)₂R^y или -NR^{z1}S(O)₂R^{z2}, где С₁-С₆алкил и С₁-С₆алкокси из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d}, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из С₃-С₈ циклоалкила и галогена; С₆-С₁₂ арил и 5–10-членный гетероарил из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d}, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, С₃-С₈циклоалкила, -ОН и С₁-С₆алкил-ОН; и 3–10-членный гетероциклил, -С₁-С₆алкил-5–6-членный гетероциклил и -OC(O)-5–6-членный гетероциклил из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d}, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, галогена, -ОН, С₁-С₆алкил-ОН, =O и =S;

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

R^p представляет собой H или С₁-С₆алкил;

R^q представляет собой С₂-С₃алкил, -C(O)R^t, -C(O)OR^u, -C(O)NR^v;

R^r, R^s, R^{w1} и R^{z1}, каждый независимо, выбраны из H и С₁-С₆алкила; и

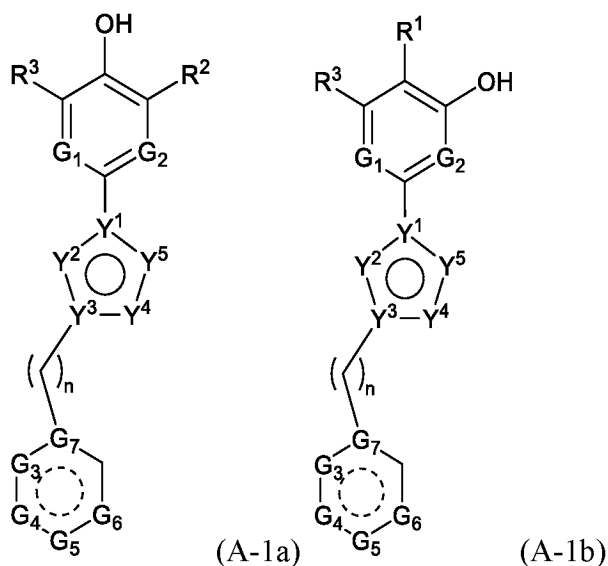
R^t, R^u, R^v, R^{w2}, R^y и R^{z2}, каждый независимо, выбраны из H, С₁-С₆алкила, незамещенного или замещенного С₃-С₈циклоалкила или незамещенного или замещенного гетероциклила;

или

G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$ G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, и R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членные арильные, 6-членные гетероциклические и 6-членные гетероарильные кольца, каждое независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила; и

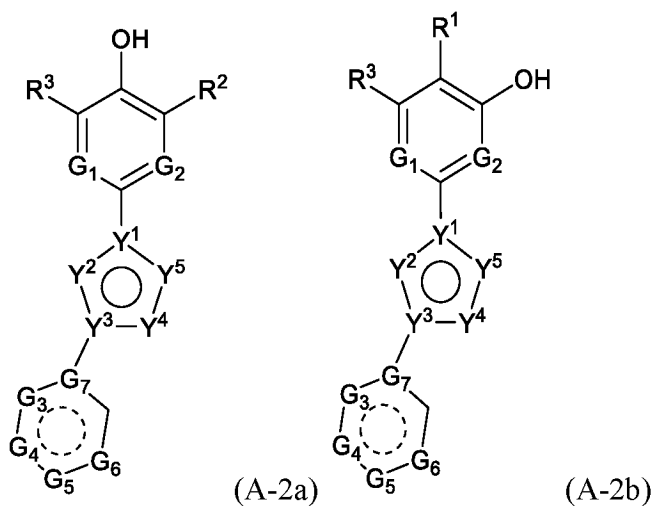
причем не более чем один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой C_1 - C_6 алкокси или $-OH$.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A) представляет собой соединение формулы (A-1a) или (A-1b):



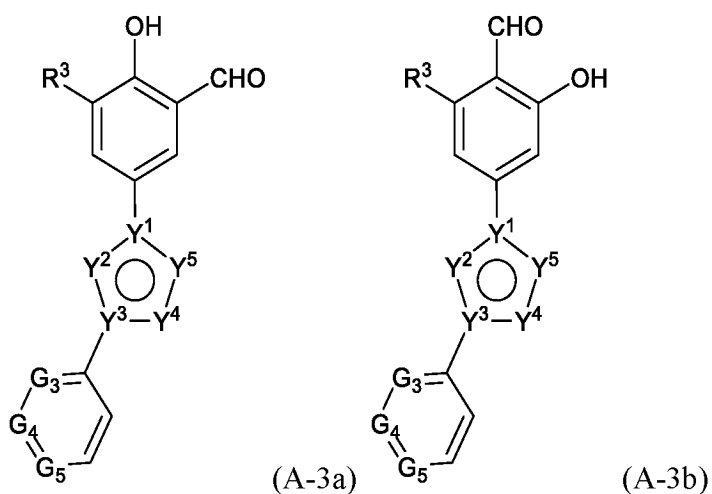
где R^1 , R^2 , R^3 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 , G^7 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 и n являются такими, как определено для формулы (A).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A) представляет собой соединение формулы (A-2a) или (A-2b):



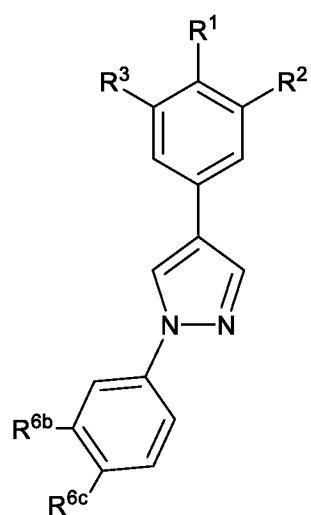
где R^1 , R^2 , R^3 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 , G^7 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 являются такими, как определено для формулы (A).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A) представляет собой соединение формулы (A-3a) или (A-3b),

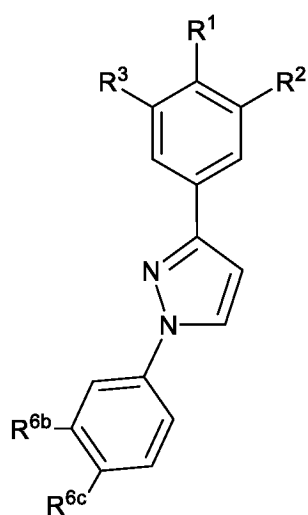


где R^3 , G^3 , G^4 , G^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 являются такими, как определено для формулы (A).

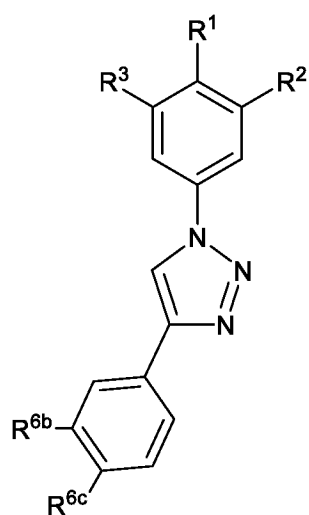
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (A) представляет собой соединение формулы (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) или (A-4i):



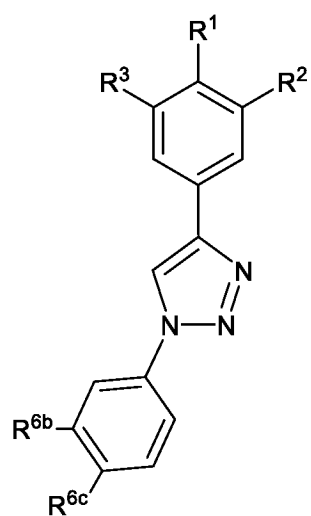
(A-4a)



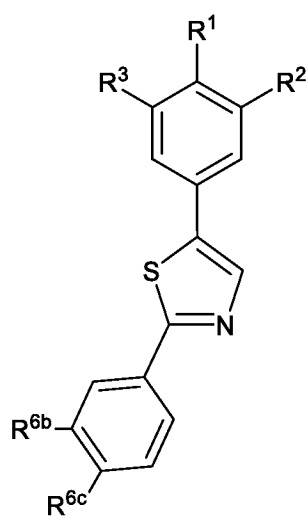
(A-4b)



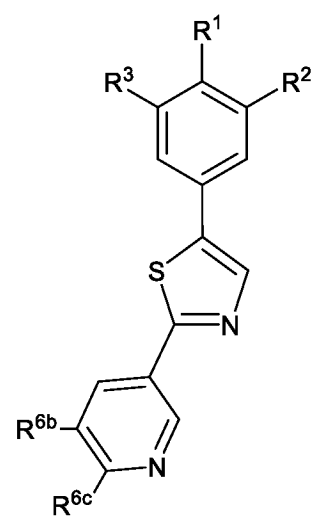
(A-4c)



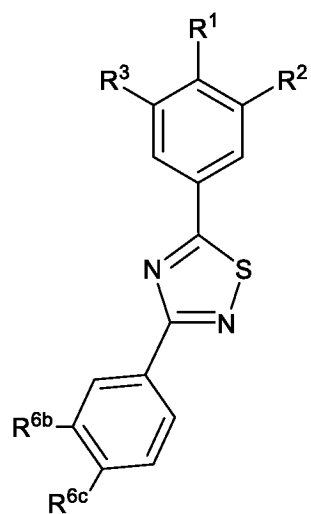
(A-4d)



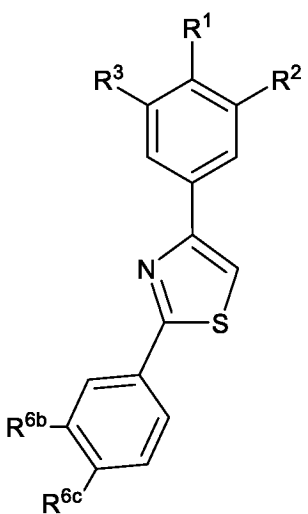
(A-4e)



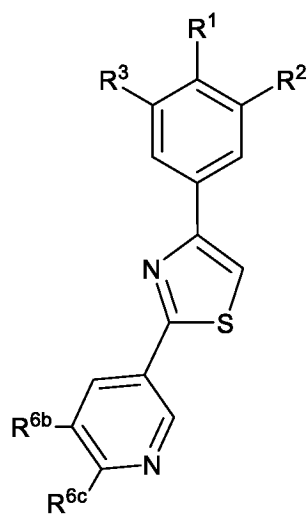
(A-4f)



(A-4g)



(A-4h)



(A-4i)

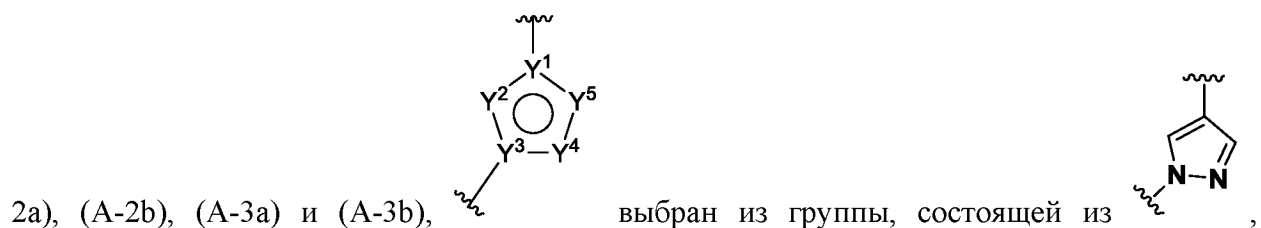
где R^1 , R^2 , R^3 , R^{6b} и R^{6c} являются такими, как определено для формулы (A).

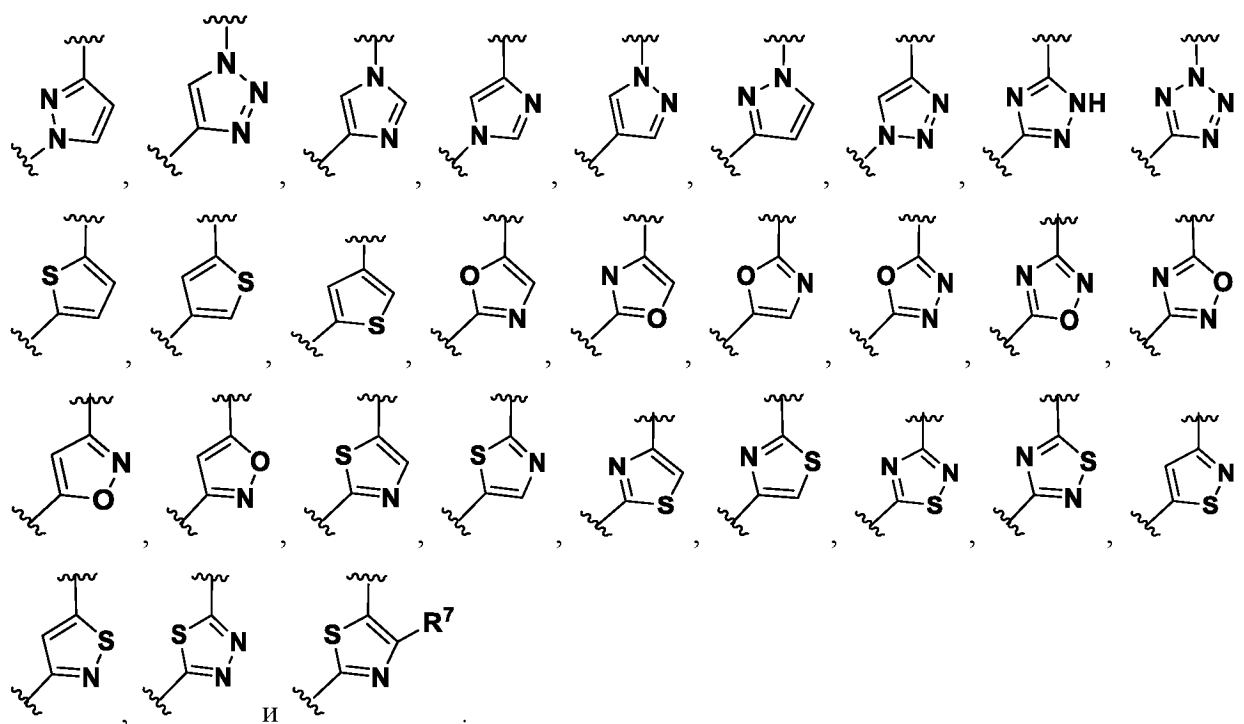
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a) и (A-3b) Y^1 представляет собой C. В других вариантах осуществления Y^1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления Y^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 представляет собой NH. В некоторых вариантах

осуществления Y^2 представляет собой S. В других вариантах осуществления Y^2 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y^3 представляет собой C. В других вариантах осуществления Y^3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y^4 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления Y^4 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y^4 представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Y^4 представляет собой S. В других вариантах осуществления Y^4 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y^5 представляет собой CR^7 , где R^7 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления Y^5 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления Y^5 представляет собой CR^7 , где R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления Y^5 представляет собой $C(CH_3)$. В некоторых вариантах осуществления Y^5 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y^5 представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Y^5 представляет собой S. В других вариантах осуществления Y^5 представляет собой O.

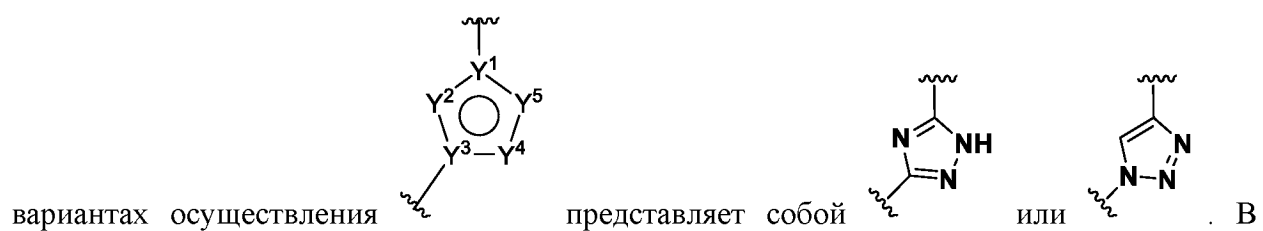
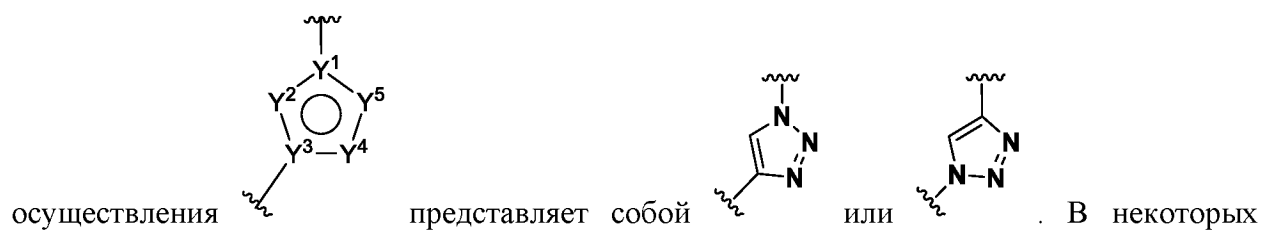
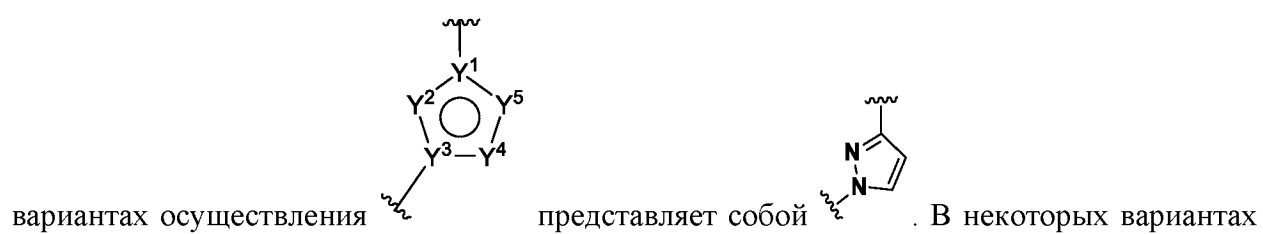
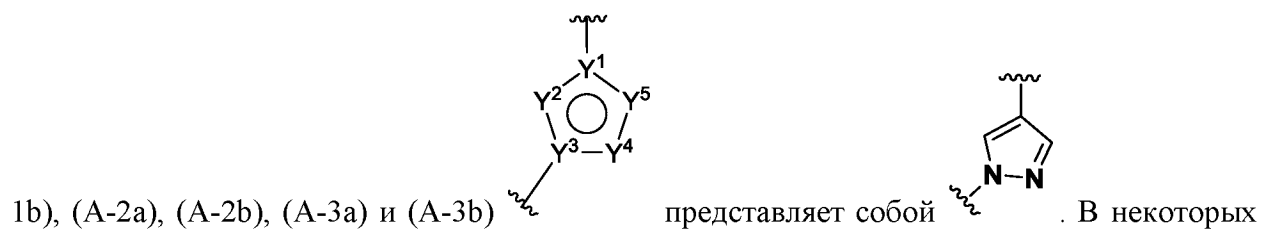
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a) и (A-3b), один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой N, а оставшиеся являются отличными от N. В некоторых вариантах осуществления два из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N, а оставшиеся являются отличными от N. В других вариантах осуществления три из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N, а оставшиеся являются отличными от N. В других вариантах осуществления четыре из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой S, а оставшиеся являются отличными от S. В некоторых вариантах осуществления формулы (A) один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой O, а оставшиеся являются отличными от O. В некоторых вариантах осуществления не более чем один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой S или O. В некоторых вариантах осуществления не более чем три из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N или NH. В некоторых вариантах осуществления не более чем четыре из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N или NH.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-

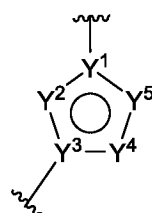




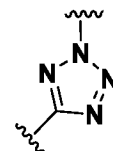
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-



некоторых вариантах осуществления

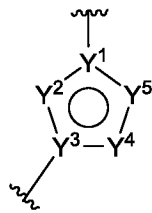


представляет собой

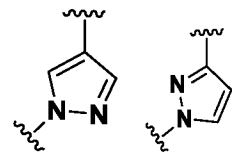


. В других

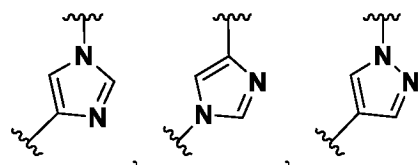
вариантах осуществления



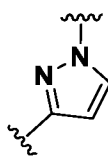
выбран из группы, состоящей из



,

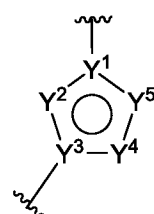


или

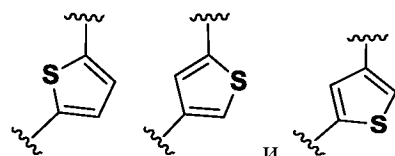


. В некоторых вариантах осуществления

формулы (A)



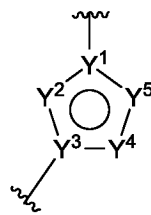
выбран из группы, состоящей из



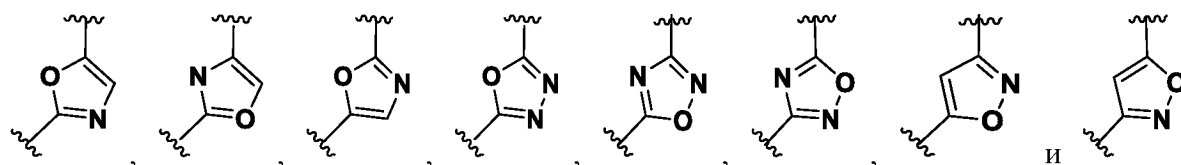
и

. В

некоторых вариантах осуществления



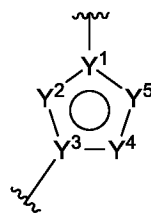
выбран из группы, состоящей из



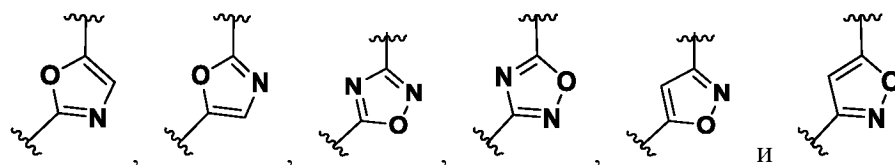
и

. В

некоторых вариантах осуществления

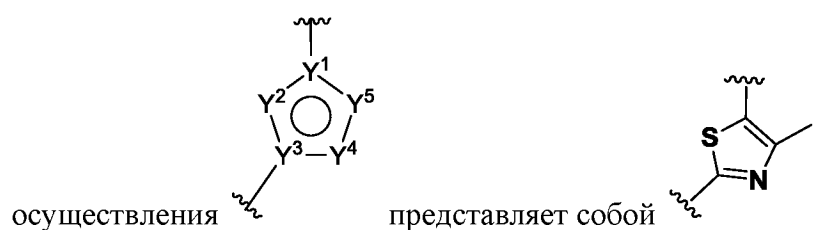
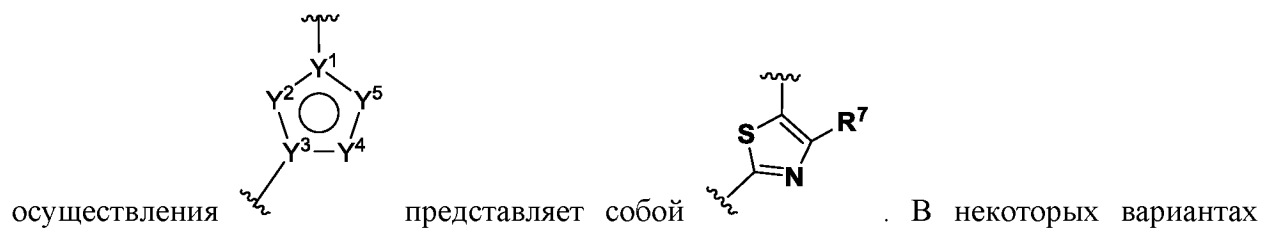
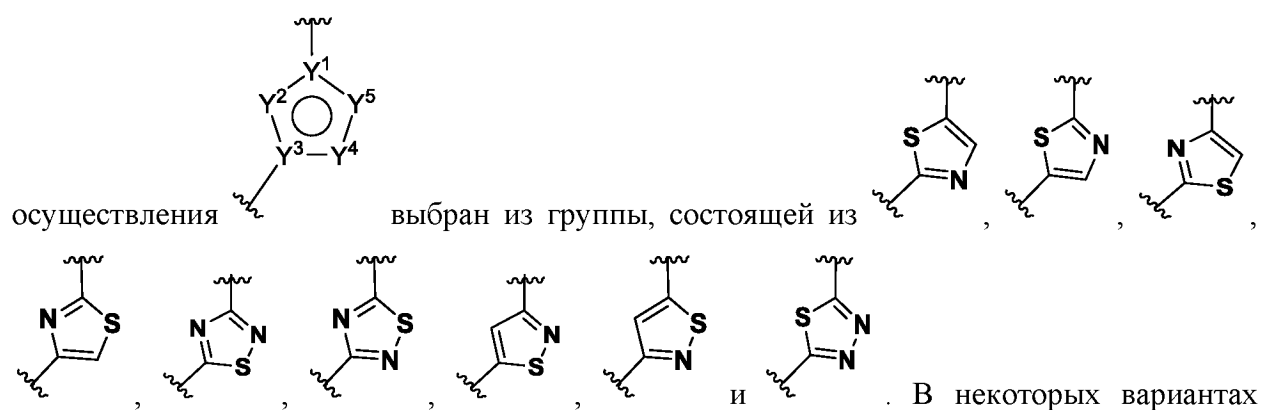


выбран из группы, состоящей из

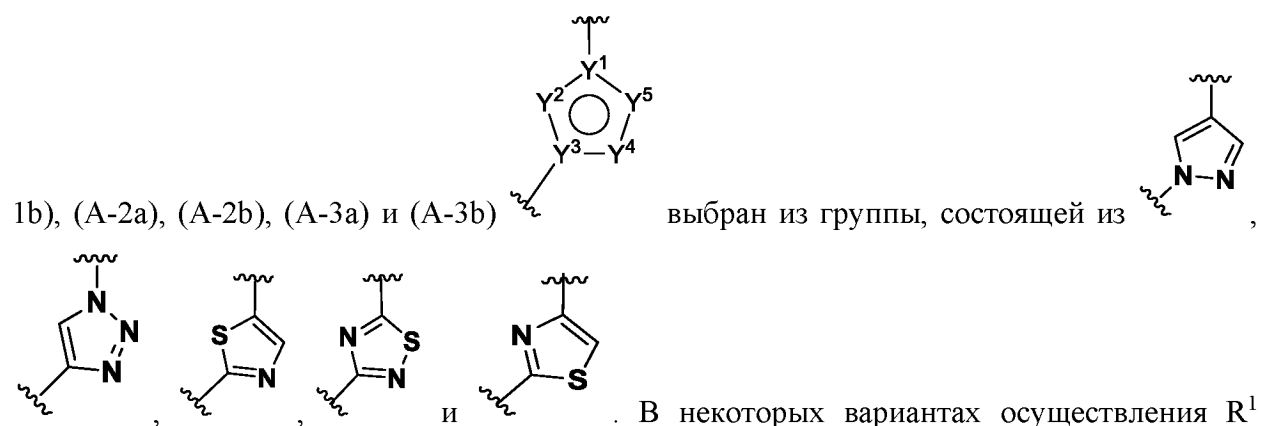


и

. В других вариантах



В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-



представляет собой –ОН, и R² представляет собой –C(O)H. В других вариантах осуществления R² представляет собой –ОН и R¹ представляет собой –C(O)H. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой –ОН, R² представляет собой –C(O)H и R³ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R² представляет собой –ОН, R¹ представляет собой –C(O)H и R³ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой –ОН, R² представляет собой –C(O)H, и R³ представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R² представляет собой –ОН, R¹ представляет собой –C(O)H, и R³ представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-2a), (A-3a), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i) R¹

представляет собой $-\text{OH}$, и R^2 выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}=\text{NR}^j$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}\text{R}^f$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенила или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{OH}$, и R^2 выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}=\text{NR}^j$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}\text{R}^f$, $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}\text{R}^g$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенила и гетероциклоалкила, где $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенил и гетероциклоалкил являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^a , R^b , R^c и R^e , каждый независимо, представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил. В некоторых вариантах осуществления R^a , R^b , R^c и R^e , каждый независимо, представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, гетероциклил, гетероарил, бензоил или стирил, где гетероциклил и гетероарил являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, гетероциклил, гетероарил или бензоил, причем гетероциклил и гетероарил являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^f и R^g , каждый независимо, представляют собой $-\text{OH}$, незамещенный гетероарил, $-\text{NR}^m\text{R}^n$, бензоил или стирил, где R^m и R^n , каждый независимо, представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$ или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, где $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^j представляет собой гетероциклил, арил, $-\text{OR}^k$, $-\text{NHR}^k$, -

NHC(O)R^k , $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^k$ или -NHC(NH)NH_2 , причем гетероциклил и арил являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, галогена, -OH , -C(O)H , -C(O)OH , $\text{-C(O)OC}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -OH и R^2 , выбран из группы, состоящей из -CN , галогена, -C(O)H , -CH=NR^j , незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенила или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1b), (A-2b), (A-3b), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i), R^2 представляет собой -OH , и R^1 выбран из группы, состоящей из -CN , галогена, -C(O)R^a , -CH=NR^j , -S(O)R^b , $\text{-S(O)}_2\text{R}^c$, -NHC(O)R^d , $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^e$, $\text{-C}_1\text{-C}_6\text{алкил-R}^f$, $\text{-C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-R}^g$, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенила или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -OH , и R^1 выбран из группы, состоящей из -CN , галогена, -C(O)R^a , -CH=NR^j , -S(O)R^b , $\text{-S(O)}_2\text{R}^c$, -NHC(O)R^d , $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^e$, $\text{-C}_1\text{-C}_6\text{алкил-R}^f$, $\text{-C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-R}^g$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенила и гетероциклоалкила, где $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенил и гетероциклоалкил являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, галогена, -OH , -C(O)H , -C(O)OH , $\text{-C(O)OC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^a , R^b , R^c и R^e , каждый независимо, представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил, бензоил или стирил. В некоторых вариантах осуществления R^a , R^b , R^c и R^e , каждый независимо, представляют собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, гетероциклил, гетероарил, бензоил или стирил, где гетероциклил и гетероарил являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, галогена, -OH , -C(O)H , -C(O)OH , $\text{-C(O)OC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный гетероарил или бензоил. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$, гетероциклил, гетероарил или бензоил, причем гетероциклил и гетероарил являются

необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1-C_6$ алкила, $-OC_1-C_6$ алкила и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^f и R^g , каждый независимо, представляют собой $-OH$, незамещенный гетероарил, $-NR^mR^n$, бензоил или стирил, где R^m и R^n , каждый независимо, представляют собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_8 циклоалкил, где C_3 - C_8 циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1-C_6$ алкила, $-OC_1-C_6$ алкила и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^j представляет собой гетероциклил, арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NH_2$, причем гетероциклил и арил являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, $-OH$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-OC_1-C_6$ алкила и C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OH$ и R^1 , выбран из группы, состоящей из $-CN$, галогена, $-C(O)H$, $-CH=NR^j$, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкенила или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a), (A-3b), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i), один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклил, незамещенный или замещенный арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NHR^{aa}$, где R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил, или незамещенный или замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления R^{aa} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OH$ или $-(OCH_2CH_2)_vOH$, где v равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный арил. В

некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный C_6 - C_{14} арил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный 3–18-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный 3–6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный 5–18-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 3–18-членный гетероциклоалкил или 5–18-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный 4–12-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный 5–6-членный гетероциклил. В определенных вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой незамещенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой гетероциклил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и оксо. В некоторых вариантах осуществления R^j представляет собой гетероциклил, в котором атом(ы) азота и/или серы гетероциклила необязательно окислены, чтобы обеспечить фрагменты N-оксида, $-S(O)-$ или $-SO_2-$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a), (A-3b), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i), один из R^1 и R^2 представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный арил. В некоторых

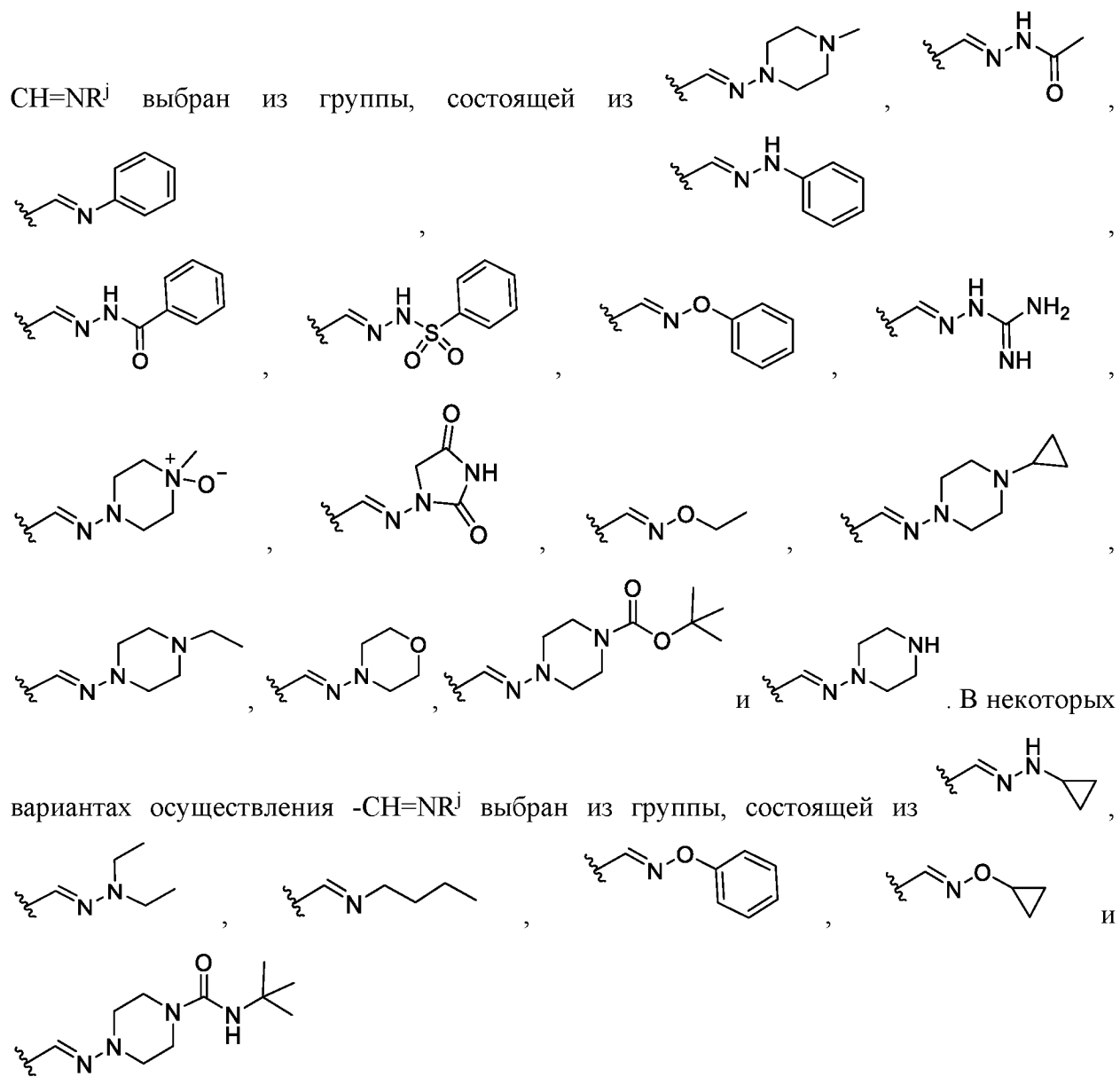
вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный 6–14-членный арил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет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

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a), (A-3b), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i) один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{OR}^k$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{OC}_1$ - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{OC}_1$ - C_6 алкенил или $-\text{OC}_1$ - C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{OC}_3$ - C_8 циклоалкил. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{O}$ -арил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHR}^k$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}_1$ - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}_1$ - C_6 алкенил или $-\text{NHC}_1$ - C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}_3$ - C_8 циклоалкил. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NH}$ -арил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^k$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкенил или $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкинил. В некоторых

вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{-арил}$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^k$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкенил}$ или $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкинил}$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$. В других вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{-арил}$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NHR}^{\text{aa}}$. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$. В определенных вариантах осуществления R^{aa} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, замещенный $-\text{OH}$ или $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OH}$, где v равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный 3–18-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный 3–6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный 5–18-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{aa} представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 3–18-членный гетероциклоалкил или 5–18-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-

1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a), (A-3b), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i) один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где $-\text{CH}=\text{NR}^j$ выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a), (A-3b), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i) один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}R^f$, где R^f выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$, незамещенного гетероарила, $-\text{NR}^m\text{R}^n$, бензоила или стирила, и R^m и R^n , каждый независимо, представляют собой H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$ или незамещенный или замещенный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой представляет собой $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}R^g$, где R^g выбран из группы, состоящей из $-\text{OH}$, незамещенный гетероарила, $-\text{NR}^m\text{R}^n$, бензоила или стирила, и R^m и R^n , каждый

независимо, представляют собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил или незамещенный или замещенный C₃-C₈ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^m и Rⁿ, каждый независимо, представляют собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил или незамещенный C₃-C₈циклоалкил или C₃-C₈циклоалкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкила, -ОН и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^m представляет собой незамещенный или замещенный C₃-C₈ циклоалкил, и Rⁿ представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил или C₂-C₆алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^m представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, и Rⁿ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a), (A-3b), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i), один из R¹ и R² представляет собой -ОН, а другой представляет собой незамещенный C₃-C₈ циклоалкил. В других вариантах осуществления один из R¹ и R² представляет собой -ОН, а другой представляет собой замещенный C₃-C₈ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления один из R¹ и R² представляет собой -ОН, а другой представляет собой незамещенный C₃-C₈ циклоалкенил. В других вариантах осуществления один из R¹ и R² представляет собой -ОН, а другой представляет собой замещенный C₃-C₈ циклоалкенил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a), (A-3b), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i), R³ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и галогена. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопрокси, бутокси или трет-бутокси. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -OCH₃. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой F. В других вариантах осуществления R³ представляет собой H.

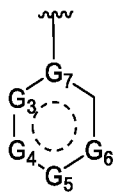
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a), (A-3b), (A-4a), (A-4b), (A-4c), (A-4d), (A-4e), (A-4f), (A-4g), (A-4h) и (A-4i), один из R¹ и R² представляет собой -ОН, а другой представляет собой -C(O)H. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -ОН, R² представляет собой -C(O)H и R³ представляет собой H. В некоторых вариантах

[illegible]

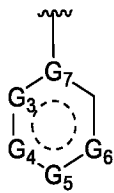
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b), G_1 и G_2 , каждый, представляют собой СН. В некоторых вариантах осуществления G_1 представляет собой СН, и G_2 представляет собой N. В других вариантах осуществления G_1 представляет собой N и G_2 представляет собой СН.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a) и (A-1b), n равно 0, В некоторых вариантах осуществления n равно 1, В некоторых вариантах осуществления n равно 2, В других вариантах осуществления n равно 3, В

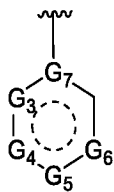
некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси. В других вариантах осуществления



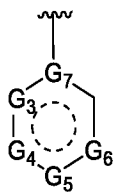
R^4 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления n равно 0, и R^4 представляет собой алкокси. В некоторых вариантах осуществления n равно 0, и R^4



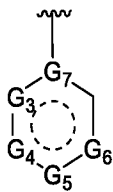
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления n равно 1, и R^4 представляет собой алкокси. В некоторых вариантах осуществления n равно 1, и R^4



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления n равно 2, и R^4 представляет собой алкокси. В некоторых вариантах осуществления n равно 2, и R^4



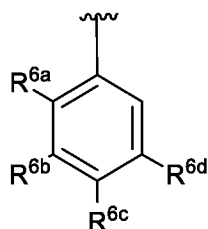
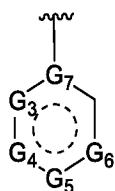
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления n равно 3, и R^4 представляет собой алкокси. В некоторых вариантах осуществления n равно 3, и R^4



представляет собой .

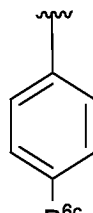
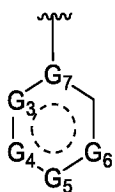
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b), G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, $C(X_1-R^{6a})$, N, $N(X_1-R^{6a})$, S или O; G_4 представляет собой $CH(X_2-R^{6b})$, $C(X_2-R^{6b})$, N, $N(X_2-R^{6b})$, S или O; G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, $C(X_3-R^{6c})$, N, $N(X_3-R^{6c})$, S или O; G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$, $C(X_4-R^{6d})$, N, $N(X_4-R^{6d})$, S, O или отсутствует; и G_7 представляет собой N, C или CH, где G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 каждый из них имеет нулевой заряд (например, азот G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 не является катионным).

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-



1b), (A-2a) и (A-2b), представляет собой , где один или более из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, $-NR^pR^q$, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5-6-членного гетероциклила, $-OC(O)$ -5-6-членного гетероциклила, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ и $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$.

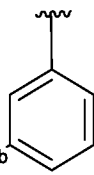
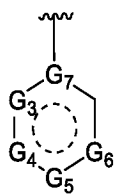
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-



1b), (A-2a) и (A-2b), представляет собой R^{6c} , где R^{6c} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, $-NR^pR^q$, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5-6-членного гетероциклила, $-OC(O)$ -5-6-членного гетероциклила, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, буюкси, изобуюкси, втор-буюкси и трет-буюкси. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой фтор, хлор или бром. В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и трихлорметил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой $-C(O)R^h$, где R^h представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил или $-NR^sR^s$. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$ или –

C(O)-циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой незамещенный 5–6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, C_1 - C_6 алкил-ОН, =O и =S. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, C_1 - C_6 алкил-ОН, =O и =S. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой пирролидинил. В определенных вариантах осуществления R^{6c} представляет собой 4-пирролидин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой незамещенный 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой 5–10-членный гетероарил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН и C_1 - C_6 алкил-ОН. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой пирролил, пиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил или тетразинил, каждый из которых замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН и C_1 - C_6 алкил-ОН. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой пирролил, пиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил или тетразинил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-

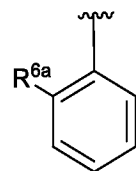
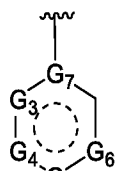


1b), (A-2a) и (A-2b), представляет собой R^{6b} , где R^{6b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, -NR^{Pr}^q, C_6 - C_{12} арила, 3–10-

членного гетероциклила, 5–10-членного гетероарила, $-C_1-C_6$ алкил-5–6-членного гетероциклила, $-OC(O)-5-6$ -членного гетероциклила, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3-C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой C_1-C_6 алкокси. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, буюкси, изобуюкси, втор-буюкси и трет-буюкси. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой C_1-C_6 алкокси, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3-C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой фтор, хлор или бром. В других вариантах осуществления R^{6b} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и трихлорметил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой $-C(O)R^h$, где R^h представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил или $-NR^sR^s$. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$ или $-C(O)$ -циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой незамещенный 5–6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой

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

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-



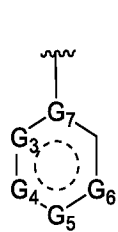
1b), (A-2a) и (A-2b), представляет собой , где R^{6a} выбран из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, C_6 – C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла, 5–10-членного гетероарила, $-C_1$ – C_6 алкил-5–6-членного гетероцикла, $-OC(O)$ -5–6-членного гетероцикла, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой незамещенный C_1 – C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой C_1 – C_6 алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 – C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой C_1 – C_6 алкокси. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, буюкси, изобуюкси, втор-буюкси и трет-буюкси. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой C_1 – C_6 алкокси, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 – C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой фтор, хлор или бром. В других вариантах осуществления R^{6a} представляет собой C_1 – C_6 галогеналкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и трихлорметил. В некоторых

вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)R^h$, где R^h представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил или $-NR^sR^s$. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$ или $-C(O)$ -циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой незамещенный 5–6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой незамещенный 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой 5–10-членный гетероарил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил или тетразинил, каждый из которых замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил или тетразинил.

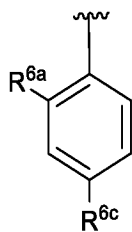
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-



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

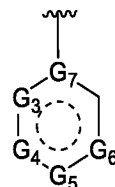


представляет собой

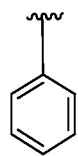


, где R^{6a} и R^{6c} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила, 5–10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членного гетероциклила, $-OC(O)$ -5–6-членного гетероциклила,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

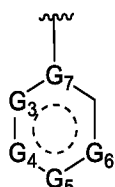
или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, В некоторых вариантах осуществления



представляет собой

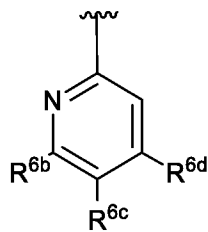


В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-

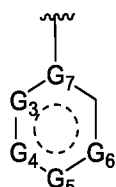


1b), (A-2a) и (A-2b),

представляет собой

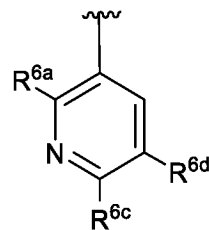


, где один или более из R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного гетероарила. В некоторых



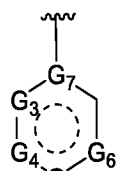
вариантах осуществления

представляет собой

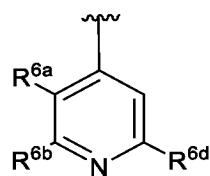


, где один или более из R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного гетероарила. В

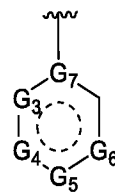
некоторых вариантах осуществления



представляет собой

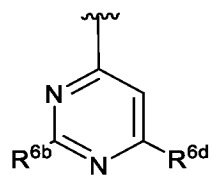


, где один или более из R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла и 5–10-членного

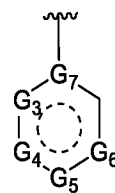


гетероарила. В некоторых вариантах осуществления

представляет собой

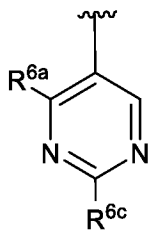


, где один или оба из R^{6b} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла и 5–

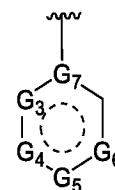


10-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления

представляет

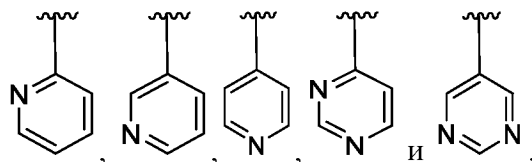


собой , где один или оба из R^{6a} и R^{6c} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла и 5–



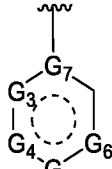
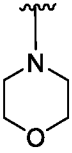
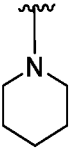
10-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления

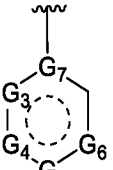
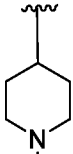
выбран из



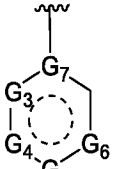
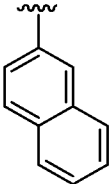
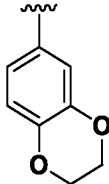
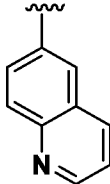
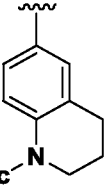
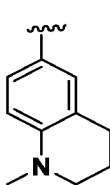
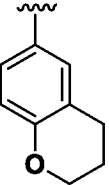
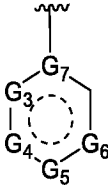
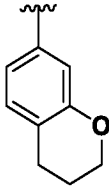
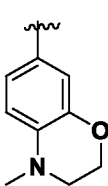
группы, состоящей из

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-

1b), (A-2a) и (A-2b),  представляет собой  или . В некоторых вариантах

осуществления  представляет собой , где R^{6c} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5-6-членного гетероциклила, $-OC(O)$ -5-6-членного гетероциклила, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ и $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$. В определенных вариантах осуществления R^{6c} представляет собой $-C(O)OC(CH_3)_3$.

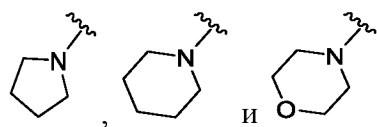
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-

1b), (A-2a) и (A-2b),  представляет собой , , , ,  или . В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  или .

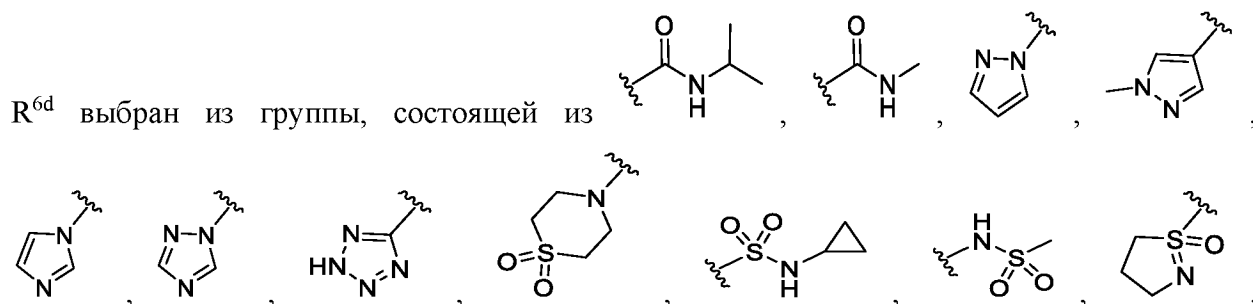
В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b), один или более из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой C_6 - C_{12} арил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$. Например, в некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d}

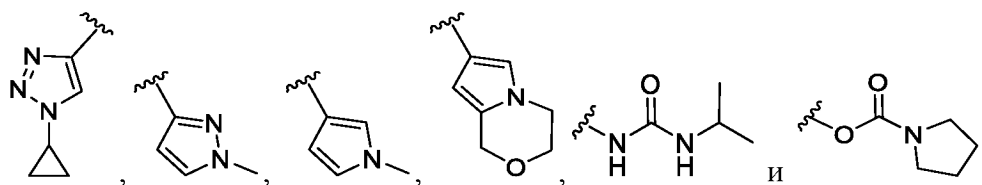
представляет собой 3–10-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁–C₆алкила, C₁–C₆алкокси, галогена, -ОН, C₁–C₆алкил-ОН, =О и =S. Например, в некоторых вариантах осуществления один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} представляет собой пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидрохинолинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидронафтиридинил или гексагидробензоимидазолил, каждый независимо, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁–C₆алкила, C₁–C₆алкокси, галогена, -ОН, C₁–C₆алкил-ОН, =О и =S.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b), один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C₁–C₆алкила, C₁–C₆галогеналкила, галогена, C₆–C₁₂ арила, 3–10-членного гетероцикла и 5–10-членного гетероарила. В определенных вариантах осуществления один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из метила, этила, F, Cl, -CF₃, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиазолила и триазолила. В определенных вариантах осуществления один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиазолила и триазолила, каждого необязательно, замещенного одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁–C₆алкила, C₁–C₆алкокси, галогена, -ОН, C₁–C₆алкил-ОН, =О и =S. В некоторых вариантах осуществления два или три из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из метила, этила, F, Cl, -CF₃, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиазолила и триазолила. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из метила, этила, метокси, F, Cl, -CF₃,



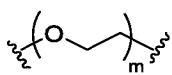
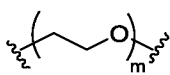
. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и



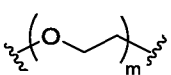
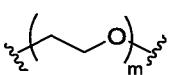


В других вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b), R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой H.

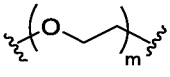
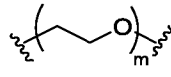
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a) и (A-3b), G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, $C(X_1-R^{6a})$ или $N(X_1-$

$R^{6a})$, X_1 отсутствует, или представляет собой  или ; и R^{6a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -OH, -NR^PR^Q, арил, гетероцикл, гетероарил, - C_1 - C_6 алкил-гетероцикл, -OC(O)-гетероцикл, -C(O)R^h, -S(O)₂NR^{w1}R^{w2}, -S(O)₂R^y или -NR^{z1}S(O)₂R^{z2}, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6a} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, -OH и C_1 - C_6 алкил-OH; и гетероцикл, - C_1 - C_6 алкил-гетероцикл и -OC(O)-гетероцикл из R^{6a} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -OH, C_1 - C_6 алкил-OH, =O и =S; R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_8 циклоалкил, и -NR^PR^S; R^P представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^Q представляет собой C_2 - C_3 алкил, -C(O)R^t, -C(O)OR^u, -C(O)NR^v; R^t, R^s, R^{w1} и R^{z1}, каждый независимо, выбраны из H и C_1 - C_6 алкила; и R^t, R^u, R^v, R^{w2}, R^y и R^{z2}, каждый независимо, выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила или незамещенного или замещенного гетероцикла.

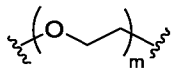
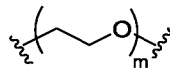
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a) и (A-3b), G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$ или $C(X_1-R^{6a})$, где X_1 отсутствует; R^{6a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -OH, -NR^PR^Q, арил, гетероцикл, гетероарил или -C(O)R^h, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^P представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^Q представляет собой C_2 - C_3 алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$ или $C(X_1-R^{6a})$, где X_1

представляет собой  или ; m равно 1–6; R^{6a} представляет собой

водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -OH, -NR^PR^Q, арил, гетероциклил, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^P представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^Q представляет собой C₂-C₃алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси или C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₃ представляет собой N или N(X₁-R^{6a}), где X₁ отсутствует; R^{6a} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -OH, -NR^PR^Q, арил, гетероциклил, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^P представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^Q представляет собой C₂-C₃алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси или C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₃ представляет собой N или N(X₁-

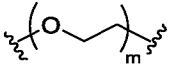
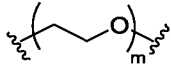
R^{6a}), где X₁ представляет собой  или ; m равно 1–6; R^{6a} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -OH, -NR^PR^Q, арил, гетероциклил, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^P представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^Q представляет собой C₂-C₃алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси или C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой C₁-C₆алкокси, замещенный C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой фтор, хлор, бром или иод. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂ или -N(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃). В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой 5–14-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой 5–6-членный гетероциклил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил,

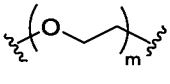
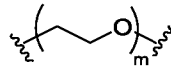
тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой 5–14-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой 5–6-членный гетероарил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой арил, гетероциклил или гетероарил, каждый из которых замещен C_1 – C_6 алкилом. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)C_1$ – C_6 алкил, $-C(O)C_1$ – C_6 алкокси или $-C(O)C_3$ – C_8 циклоалкил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, незамещенный C_1 – C_6 алкокси или C_1 – C_6 алкокси, замещенный C_3 – C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6a} представляет собой водород, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, фенил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-этилпиперазинил, пирролидинил, пиразолил, циклопропилметокси или циклопропанкарбонил. В некоторых вариантах осуществления G_3 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_3 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a) и (A-3b) G_4 представляет собой $CH(X_2-R^{6b})$, $C(X_2-R^{6b})$ или $N(X_2-R^{6b})$, где X_2 отсутствует, или представляет собой  или ; R^{6b} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C_1$ – C_6 алкил-гетероциклил, $-OC(O)$ -гетероциклил, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, где C_1 – C_6 алкил и C_1 – C_6 алкокси из R^{6b} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арил и гетероарил из R^{6b} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 алкокси, C_3 – C_8 циклоалкила, $-OH$ и C_1 – C_6 алкил- $-OH$; и гетероциклил, $-C_1$ – C_6 алкил-гетероциклил и $-OC(O)$ -гетероциклил из R^{6b} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 алкокси, галогена, $-OH$, C_1 – C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$; R^h выбран из группы,

состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и C₃-C₈циклоалкила и -NR^rR^s; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил, -C(O)R^t, -C(O)OR^u, -C(O)NR^v; R^r, R^s, R^{w1} и R^{z1}, каждый независимо, выбраны из H и C₁-C₆алкила; и R^t, R^u, R^v, R^{w2}, R^y и R^{z2}, каждый независимо, выбраны из H, C₁-C₆алкила, незамещенного или замещенного C₃-C₈циклоалкила или незамещенного или замещенного гетероциклила.

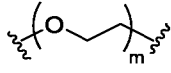
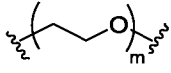
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a) и (A-3b) G₄ представляет собой CH(X₂-R^{6b}) или C(X₂-R^{6b}), где X₂ отсутствует; R^{6b} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -OH, -NR^pR^q, арил, гетероциклил, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси или C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₄ представляет собой CH(X₂-R^{6b}) или C(X₂-R^{6b}), где X₂

представляет собой  или ; m равно 1–6; R^{6b} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -OH, -NR^pR^q, арил, гетероциклил, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси или C₃-C₈циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₄ представляет собой N или N(X₂-R^{6b}), где X₂ отсутствует; R^{6b} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -OH, -NR^pR^q, арил, гетероциклил, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси или C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G₄ представляет собой N или N(X₂-

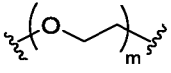
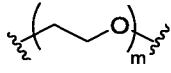
R^{6b}), где X₂ представляет собой  или ; m равно 1–6; R^{6b} представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -OH, -NR^pR^q, арил, гетероциклил, гетероарил или -C(O)R^h, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси являются незамещенными или замещенными C₃-C₈ циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C₁-C₆алкил; R^q представляет собой C₂-C₃алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси или C₃-C₈ циклоалкила. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. В некоторых из любых

предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой фтор, хлор, бром или иод. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой 5–14-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой 5–6-членный гетероцикл. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой пирролидинил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой 5–14-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой 5–6-членный гетероарил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой арил, гетероцикл или гетероарил, каждый из которых замещен C_1 - C_6 алкилом. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)C_1$ - C_6 алкил, $-C(O)C_1$ - C_6 алкокси или $-C(O)C_3$ - C_8 циклоалкил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, незамещенный C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6b} представляет собой водород, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, фенил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-этилпиперазинил, пирролидинил, пиразолил, циклопропилметокси или циклопропанкарбонил. В некоторых вариантах осуществления G_4 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_4 представляет собой O.

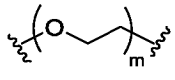
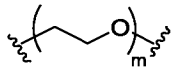
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a) и (A-3b) G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$, $C(X_3-R^{6c})$ или $N(X_3-$

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

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a), (A-2b), (A-3a) и (A-3b) G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$, где X_3 отсутствует; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероцикл, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$, где X_3

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

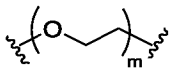
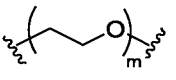
собой N или $N(X_3-R^{6c})$, где X_3 отсутствует; R^{6c} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -OH, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном;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

$N(X_3-R^{6c})$, где X_3 представляет собой  или ; m равно 1–6; R^{6c}

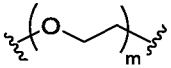
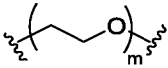
представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -OH, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q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

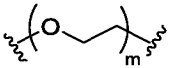
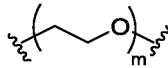
вариантов осуществления R^{6c} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой арил, гетероцикл или гетероарил, каждый из которых замещен C_1 - C_6 алкилом. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)C_1$ - C_6 алкил, $-C(O)C_1$ - C_6 алкокси или $-C(O)C_3$ - C_8 циклоалкил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероцикл, гетероарил, незамещенный C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкокси, замещенный C_3 - C_8 C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6c} представляет собой водород, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, фенил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-этилпиперазинил, пирролидинил, пиразолил, циклопропилметокси или циклопропанкарбонил. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой S. В других вариантах осуществления G_5 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b) G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$, $C(X_4-R^{6d})$ или $N(X_4-R^{6d})$, где X_4

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

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b) G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, где X_4 отсутствует; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, где X_4

представляет собой  или ; m равно 1–6; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет собой N или $N(X_4-R^{6d})$, где X_4 отсутствует; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления G_6 представляет собой N или

$N(X_4-R^{6d})$, где X_4 представляет собой  или ; m равно 1–6; R^{6d} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил или $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; R^p представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; R^q представляет собой C_2 - C_3 алкил; и R^h выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкила. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой метокси, этокси, n -пропокси, изопропокси, n -бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой

С₁-С₆алкокси, замещенный С₃-С₈ циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой фтор, хлор, бром или иод. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂ или -N(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃). В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой 5–14-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой 5–6-членный гетероцикл. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой 5–14-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой 5–6-членный гетероарил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой арил, гетероцикл или гетероарил, каждый из которых замещен С₁-С₆алкилом. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой -C(O)H, -C(O)С₁-С₆алкил, -C(O)С₁-С₆алкокси или -C(O)С₃-С₈циклоалкил. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой -OH, -NR^pR^q, арил, гетероцикл, гетероарил, незамещенный С₁-С₆алкокси или С₁-С₆алкокси, замещенный С₃-С₈ циклоалкилом или галогеном. В некоторых из любых предшествующих вариантов осуществления R^{6d} представляет собой водород, -CH₃, -OH, -OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₂CH₃)₂, фенил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-этилпиперазинил, пирролидинил, пиразолил, циклопропилметокси или циклопропанкарбонил. В некоторых вариантах осуществления G₆ представляет собой S. В других вариантах осуществления G₆ представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления G₆ отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b) G₅ представляет собой CH(X₃-R^{6c}), G₆ представляет собой CH(X₄-R^{6d}),

кольцо , является насыщенным и R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного гетероциклического кольца;

причем гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $C(X_3-R^{6c})$, G_6 представляет собой $C(X_4-R^{6d})$, , является частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, гетероциклического или гетероарильного кольца; при этом каждое 6-членное арильное, гетероциклическое и гетероарильное кольцо является незамещенным или замещенным. В некоторых вариантах осуществления G_5 представляет собой $C(X_3-R^{6c})$, G_6 представляет собой $C(X_4-R^{6d})$, , является полностью ненасыщенным, и R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, гетероциклического или гетероарильного кольца; при этом каждое 6-членное арильное, гетероциклическое и гетероарильное кольцо является незамещенным или замещенным. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} и R^{6d} объединены с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием фенильного кольца. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца, где 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием незамещенного 6-членного арильного, гетероциклического или гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, гетероциклического или гетероарильного кольца, в котором 6-членное арильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, -OH, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)OC $_1$ - C_6 алкила, -OC $_1$ - C_6 алкила и C_3 - C_8 циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b) G_7 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления G_7 представляет собой C. В других вариантах осуществления G_7 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b), один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -OH, -NR^pR^q, арила, гетероцикла, гетероарила и -C(O)R^h, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; а оставшиеся из

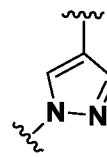
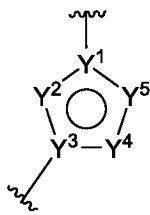
R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, $-NR^pR^q$, 6–12-членного арила, 3–12-членного гетероцикла, 5–12-членного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

В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b), один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, $-NR^pR^q$, арила, гетероцикла, гетероарила и $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; а оставшиеся из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из $-C_1$ - C_6 алкил-гетероцикла, -OC(O)-гетероцикла, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ и $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, где R^{w1} и R^{z1} , каждый независимо, выбраны из H и C_1 - C_6 алкила, и R^{w2} , R^y и R^{z2} , каждый независимо, выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила или незамещенного или замещенного 3–12-членного гетероцикла.

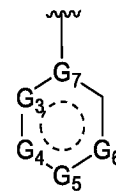
В некоторых вариантах осуществления формулы (A), включая формулу (A-1a), (A-1b), (A-2a) и (A-2b) два из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, $-NR^pR^q$, арила, гетероцикла, гетероарила и $-C(O)R^h$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными C_3 - C_8 циклоалкилом или галогеном; а оставшиеся из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы (A) R^3 представляет собой H, C_1 -

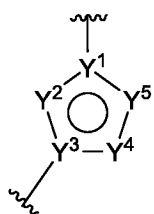
Сзалкил, C₁-C₆алкокси или галоген, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси из R³, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления, когда R² представляет собой -C(O)H, R³



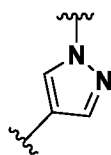
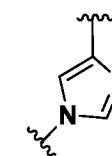
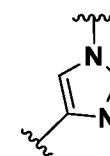
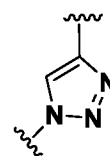
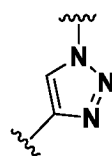
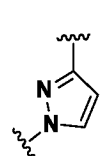
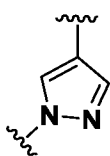
представляет собой метокси, и представляет собой , по меньшей мере один из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена, -OH, -NR^pR^q, арила, гетероциклила, гетероарила, -C₁-C₆алкил-гетероциклила, -OC(O)-гетероциклила, -C(O)R^h, -S(O)₂NR^{w1}R^{w2}, -S(O)₂R^y и -NR^{z1}S(O)₂R^{z2}. В некоторых вариантах осуществления один из R¹ и R² представляет собой -OH, а другой представляет собой -CH=NR^j, где R^j представляет собой фенил или нафтил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила и оксо. В



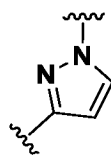
некоторых вариантах осуществления n равно 0, и R⁴ представляет собой . В некоторых вариантах осуществления один из R¹ и R² представляет собой -OH, а другой представляет собой -CH=NR^j, где NR^j представляет собой незамещенный или замещенный 4-12-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления



представляет собой

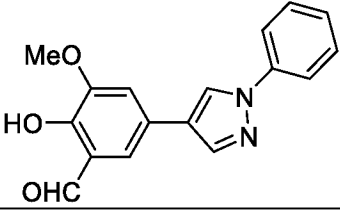
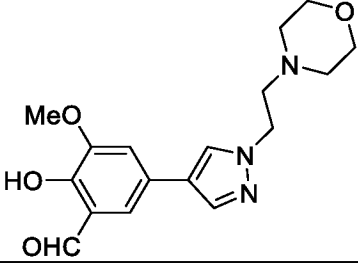
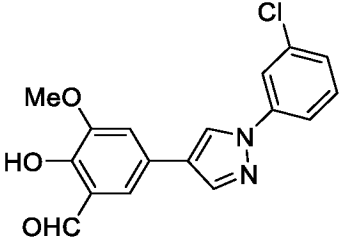
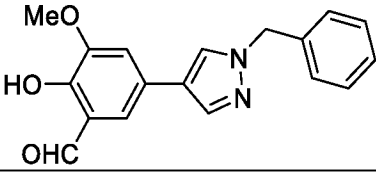
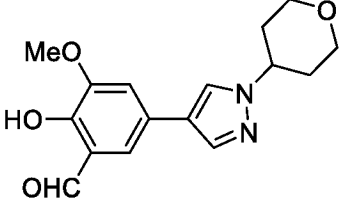
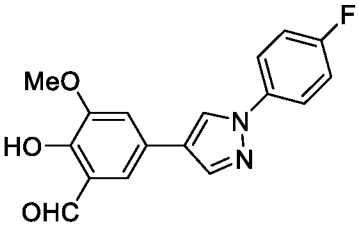
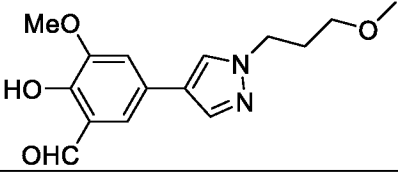
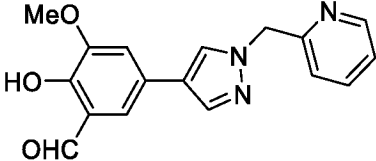


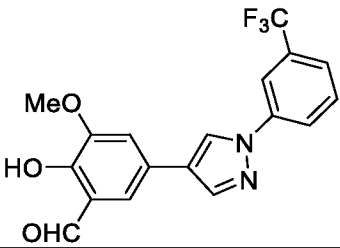
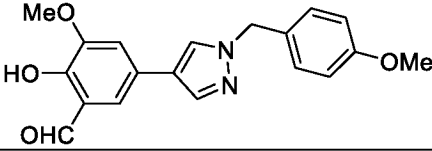
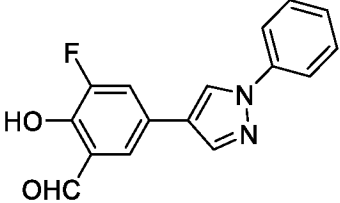
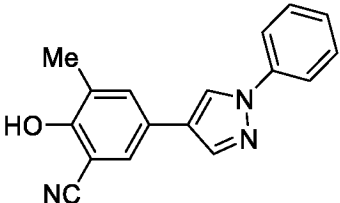
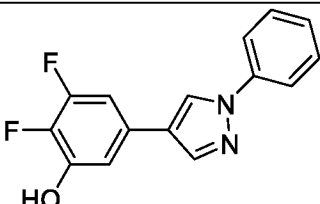
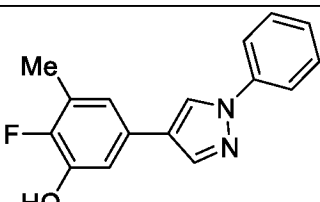
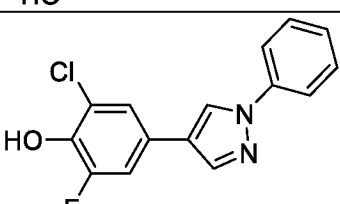
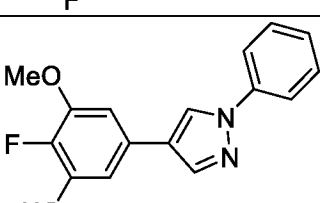
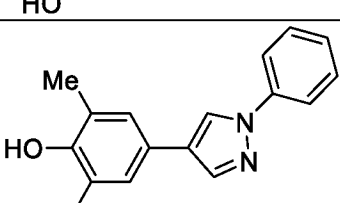
или

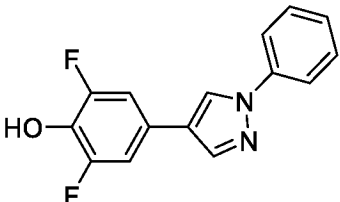
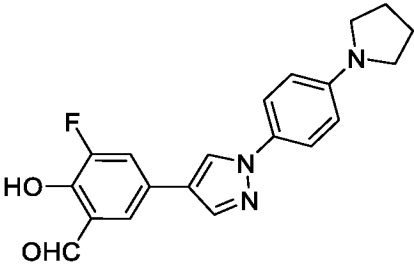
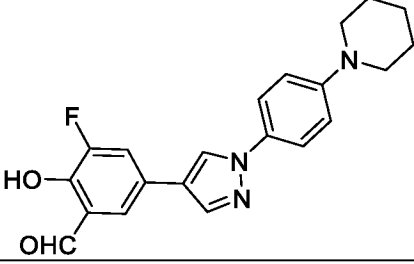
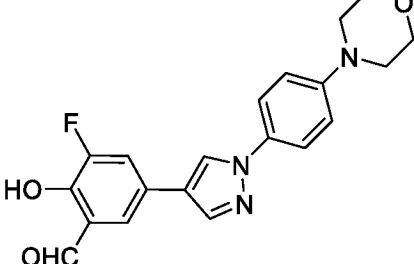
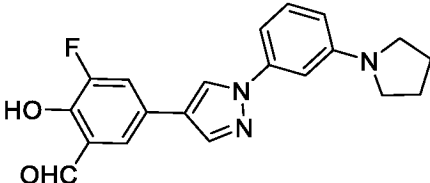
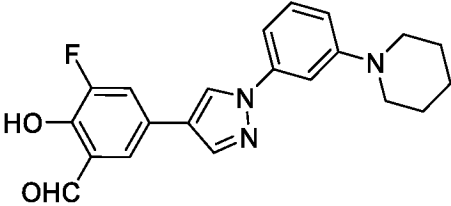
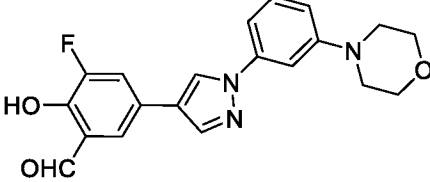
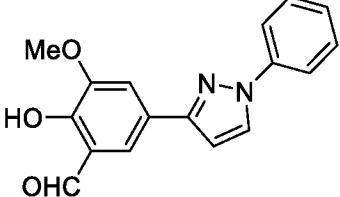


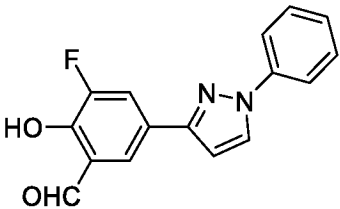
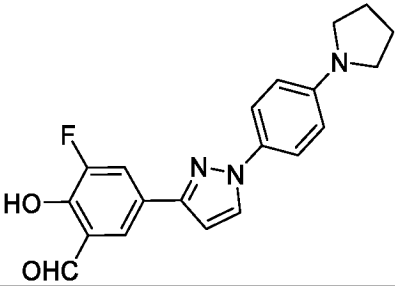
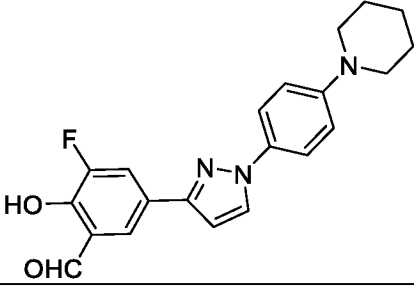
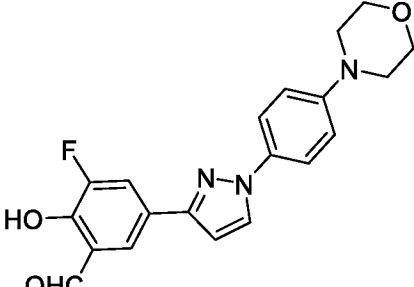
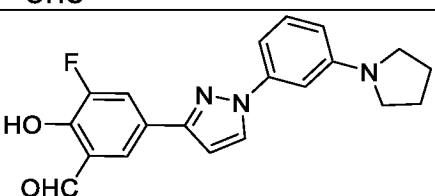
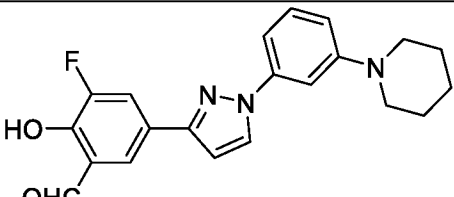
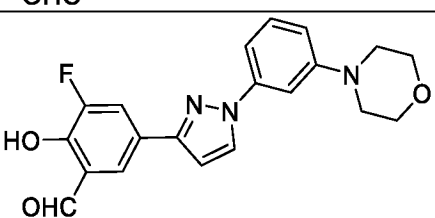
В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены соединения и их соли, описанные в таблице 1A.

Таблица 1А

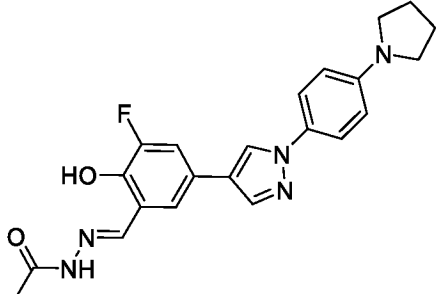
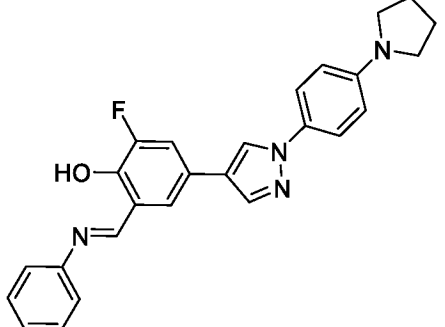
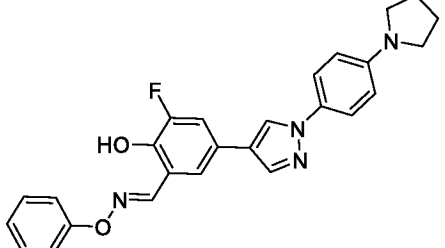
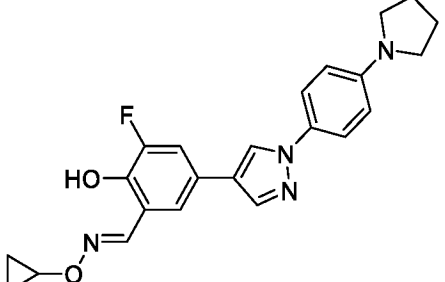
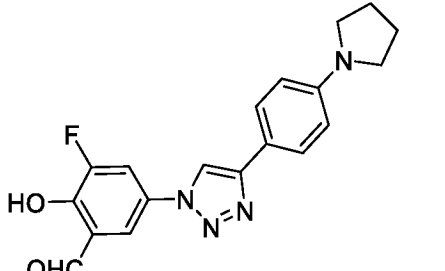
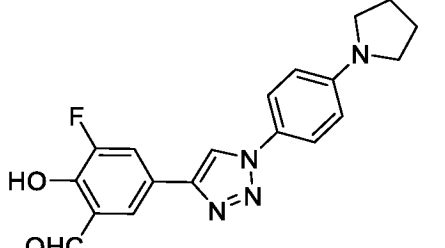
Соединение №	Химическая структура	Химическое название
A1		2-гидрокси-3-метокси-5-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A2		2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A3		5-(1-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
A4		5-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
A5		2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A6		5-(1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид
A7		2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(3-метоксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A8		2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид

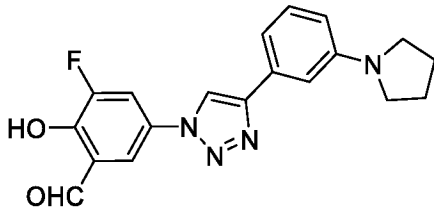
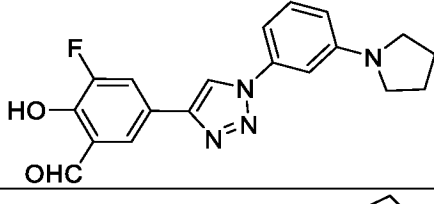
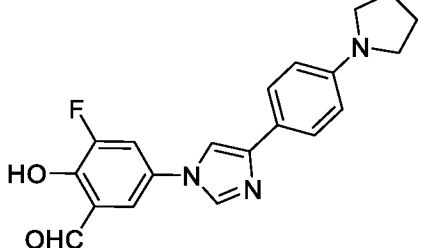
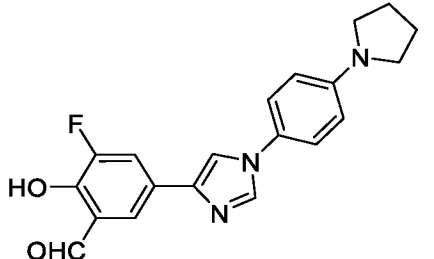
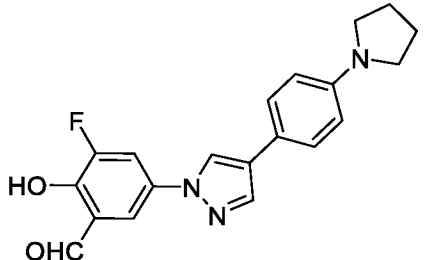
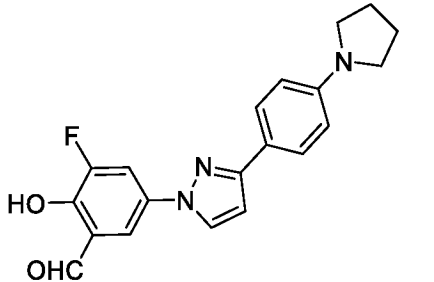
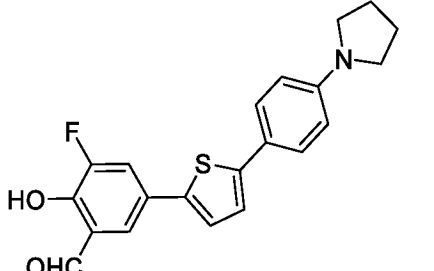
A9		2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид
A10		2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид
A11		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид
A12		2-гидрокси-3-метил-5-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрил
A13		2,3-дифтор-5-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)фенол
A14		2-фтор-3-метил-5-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)фенол
A15		2-хлор-6-фтор-4-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)фенол
A16		2-фтор-3-метокси-5-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)фенол
A17		2-хлор-6-метил-4-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)фенол

A18		2,6-дифтор-4-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)фенол
A19		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A20		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A21		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-морфолинофенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A22		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A23		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A24		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-морфолинофенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A25		2-гидрокси-3-метокси-5-(1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)бензальдегид

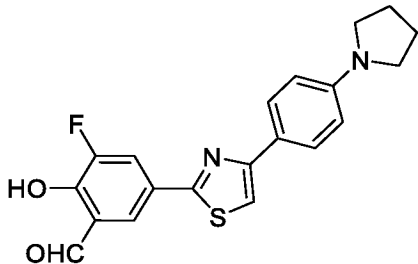
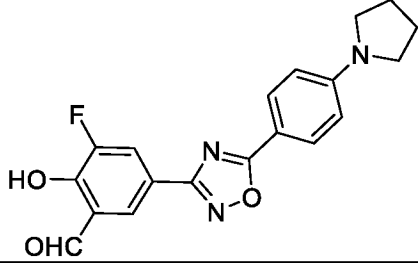
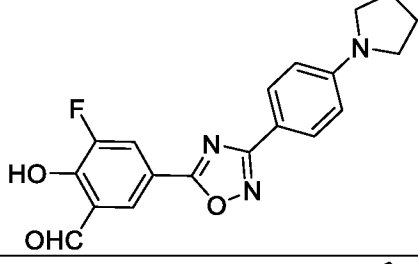
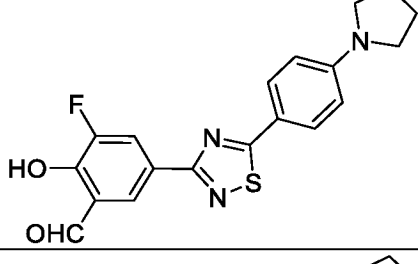
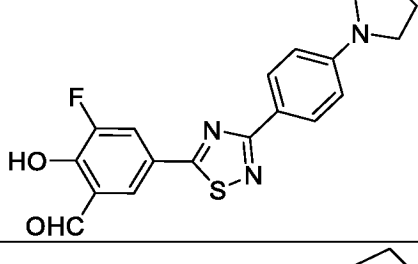
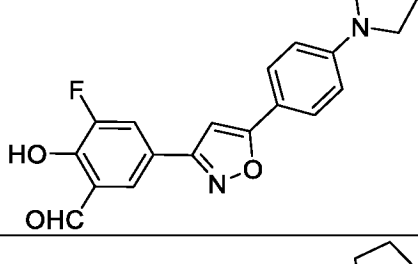
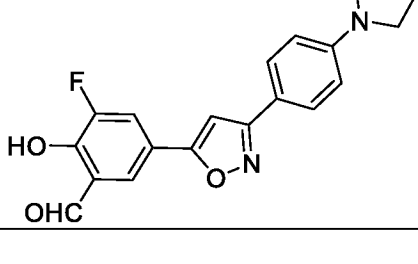
A26		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид
A27		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид
A28		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид
A29		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-морфолинофенил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид
A30		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид
A31		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид
A32		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-морфолинофенил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид

A33		(E)-2-фтор-6-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)фенол
A34		2-(1,3-диоксан-2-ил)-6-фтор-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)фенол
A35		(E)-2-фтор-6-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)фенол
A36		(E)-2-(((4-циклопропилпиперазин-1-ил)имино)метил)-6-фтор-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)фенол
A37		(E)-2-фтор-6-((морфолиноимино)метил)-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)фенол

A38		(E)-N'-(3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензилиден)ацетогидразид
A39		(E)-2-фтор-6-((фенилимино)метил)-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)фенол
A40		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид О-фенилоксим
A41		(E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид О-циклопропилоксим
A42		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензальдегид
A43		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензальдегид

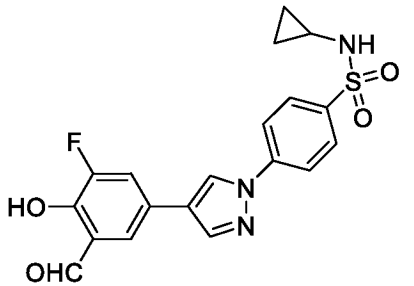
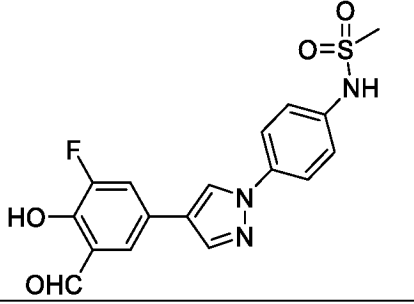
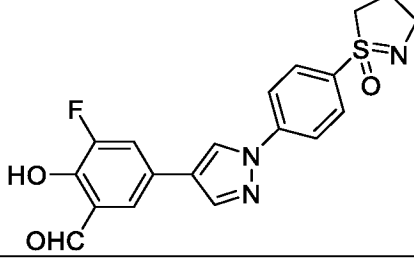
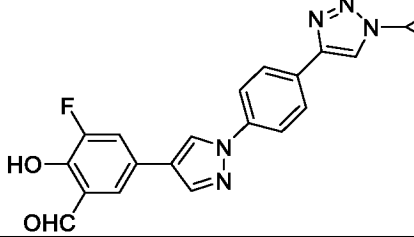
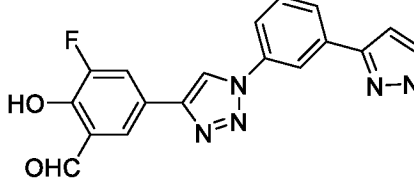
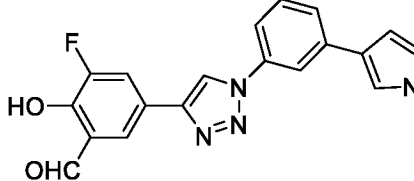
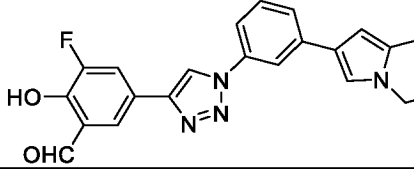
A44		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензальдегид
A45		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензальдегид
A46		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегид
A47		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)бензальдегид
A48		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бензальдегид
A49		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бензальдегид
A50		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиофен-2-ил)бензальдегид

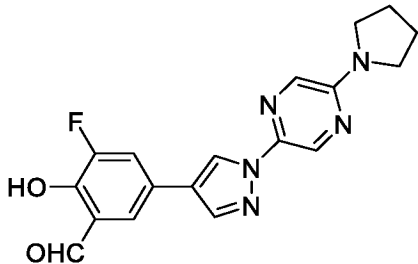
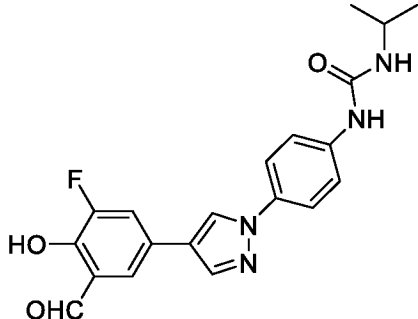
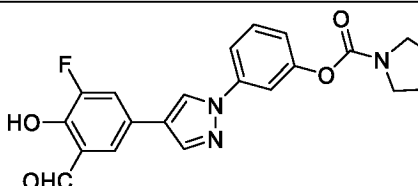
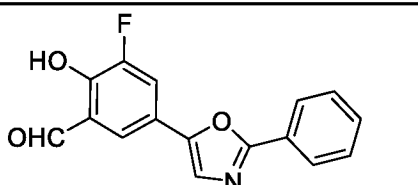
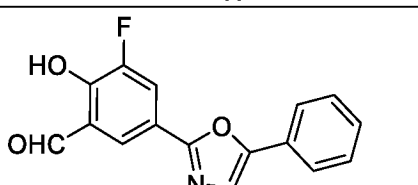
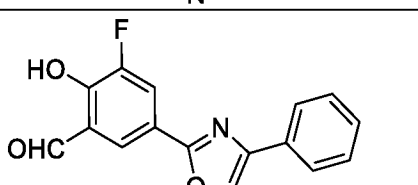
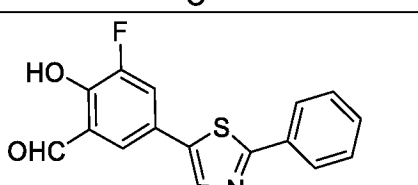
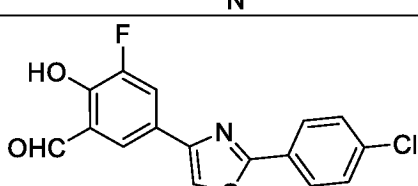
A51		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиофен-2-ил)бензальдегид
A52		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиофен-3-ил)бензальдегид
A53		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)оксазол-5-ил)бензальдегид
A54		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)оксазол-2-ил)бензальдегид
A55		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид
A56		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензальдегид
A57		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-4-ил)бензальдегид

A58		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензальдегид
A59		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензальдегид
A60		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензальдегид
A61		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)бензальдегид
A62		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид
A63		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)изоксазол-3-ил)бензальдегид
A64		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)изоксазол-5-ил)бензальдегид

A65		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)изотиазол-3-ил)бензальдегид
A66		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)изотиазол-5-ил)бензальдегид
A67		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензальдегид
A68		3-(4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)-N-изопропилбензамид
A69		N-(3-(4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид
A70		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид
A71		5-(1-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид

A72		5-(1-(4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A73		5-(1-(4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A74		5-(1-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A75		5-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A76		5-(1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолино)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A77		5-(1-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид

A78		N-циклопропил-4-(4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид
A79		N-(4-(4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)метансульфонамид
A80		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(1-оксидо-4,5-дигидро-3Н-1Н6-изотиазол-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид
A81		5-(1-(4-(1-циклопропил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A82		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензальдегид
A83		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензальдегид
A84		5-(1-(3-(3,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-7-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид

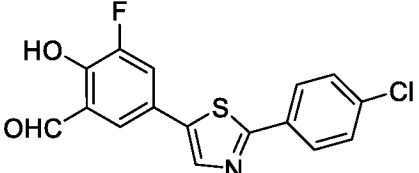
A85		3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(5-(пирролидин-1-ил)пиазин-2-ил)-1Н-пиазол-4-ил)бензальдегид
A86		1-(4-(4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-1Н-пиазол-1-ил)фенил)-3-изопропилмочевина
A87		3-(4-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-1Н-пиазол-1-ил)фенилпирролидин-1-карбоксилат
A88		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-фенилоксазол-5-ил)бензальдегид
A89		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-фенилоксазол-2-ил)бензальдегид
A90		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-фенилоксазол-2-ил)бензальдегид
A91		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-фенилтиазол-5-ил)бензальдегид
A92		5-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид

A93		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-фенилтиазол-2-ил)бензальдегид
A94		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензальдегид
A95		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид
A96		3-фтор-2-гидрокси-5-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)бензальдегид
A97		3-фтор-5-(2-(4-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)тиазол-4-ил)-2-гидроксибензальдегид
A98		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-метил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид
A99		5-гидрокси-2-(2-фенилтиазол-5-ил)изоникотинальдегид
A100		5-(3-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A101		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид
A102		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид

A103		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-метил-2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид
A104		3-фтор-2-гидрокси-5-(4-метил-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид
A105		5-(4-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A106		5-(2-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)оксазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A107		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-2Н-тетразол-2-ил)бензальдегид
A108		3-фтор-2-гидрокси-5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензальдегид
A109		5-(2-(4-(азепан-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A110		5-(2-(4-(азокан-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A111		5-гидрокси-2-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)изоникотинальдегид

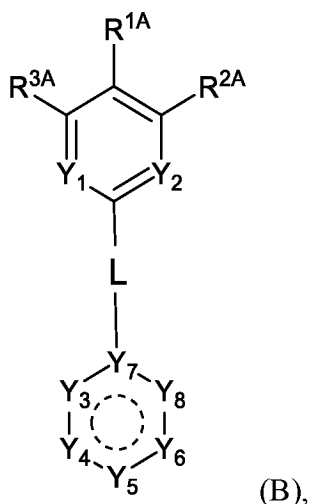
A112		5-гидрокси-2-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)изоникотинальдегид
A113		5-гидрокси-2-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)изоникотинальдегид
A114		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид
A115		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид
A116		5-(2-(4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид
A117		3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид
A118		<u>5-(2-(4-(3,3-диметилиндолин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид</u>
A119		<u>3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)бензальдегид</u>
A120		<u>5-(4-(4-(азепан-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид</u>
A121		<u>5-(4-(4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид</u>

A122		<u>5-(4-(4-(3,3-диметилиндолин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид</u>
A123		<u>3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-4-ил)бензальдегид</u>
A124		<u>3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-4-ил)бензальдегид</u>
A125		<u>3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)бензальдегид</u>
A126		<u>3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-4-ил)бензальдегид</u>
A127		<u>3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид</u>
A128		<u>5-(2-(4-(2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид</u>
A129		<u>5-(2-(4-(азетидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид</u>

A130		5-(2-(4-хлорфенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид
------	---	--

или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном аспекте предложены соединения формулы (B):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

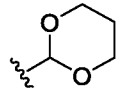
L выбран из группы, состоящей из $-C\equiv C-$, $^*-NHC(O)-$, $^*-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $^*-NHS(O)_2-$, $^*-NHS(O)(=NH)-$, $^*-S(O)(=NH)NH-$, $^*-S(O)_2NH-$, $^*-S(O)NHNH-$, $^*-NHNHS(O)-$, $^*-C(O)NHNH-$, $^*-NHNHC(O)-$, $^*-NHC(O)O-$ и $^*-OC(O)NH-$, где * обозначает точку присоединения к Y_7 ;

Y_1 и Y_2 , каждый независимо, представляют собой CR^x или N;

R^x представляет собой водород или галоген;

когда L представляет собой $-C\equiv C-$, один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой из выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^{a1}$, $-CH=NR^{j1}$, $-S(O)R^{b1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-NHC(O)R^{d1}$, $-NHS(O)_2R^{e1}$, $-C_1-C_6$ алкил- R^{f1} , $-C_2-C_6$ алкенил- R^{g1} , C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкенила и 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где C_3-C_8 циклоалкил и C_3-C_8 циклоалкенил, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более $=O$, и 5- или 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, $=O$ и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила;

когда L представляет собой $^*-NHC(O)-$, $^*-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $^*-NHS(O)_2-$, $^*-S(O)_2NH-$, $^*-S(O)NHNH-$, $^*-C(O)NHNH-$ или $^*-NHC(O)O-$, один из R^{1A} и R^{2A} представляет

собой $-\text{OH}$, а другой из выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}=\text{NR}^{\text{j1}}$ и  ;

R^{a1} представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3–6-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил или бензоил, где 3–10-членный гетероциклил из R^{a1} является незамещенным или замещенным одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=\text{O}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 алкила, и 5–10-членного гетероарила из R^{a1} является незамещенным или замещенным одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 алкила;

R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} и R^{e1} , каждый независимо, представляют собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3–10-членный гетероциклил, 5–10-членный гетероарил, бензоил или стирил, где 3–10-членный гетероциклил и 5–10-членный гетероарил из R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} и R^{e1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 алкила;

R^{f1} и R^{g1} , каждый независимо, представляют собой $-\text{OH}$, незамещенный 5–6-членный гетероарил, $-\text{NR}^{\text{m1}}\text{R}^{\text{n1}}$, бензоил или стирил;

R^{m1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкила и галогена;

R^{n1} представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

R^{j1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, 5–6-членный гетероциклил, 5–6-членный гетероарил, 6–12-членный арил, $-\text{OR}^{\text{k1}}$, $-\text{NHR}^{\text{k1}}$, $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) R^{k1} , $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{k1}}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{k1}}$ или $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NHR}^{\text{bb}}$, где 5–6-членный гетероциклил из R^{j1} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 алкила и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 алкила, и 5–6-членный гетероарил и 6–12-членный арил из R^{j1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 алкила;

R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный гетероарил;

каждый R^{k1} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил из R^{k1} представляет собой незамещенный или замещенный 5–6-членным гетероциклилом или 5–

6-членным гетероарилом;

R^{3A} представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси или галоген, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси из R^{3A} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами;

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

Y_3 представляет собой CH($X_{1A}-R^{6a1}$), C($X_{1A}-R^{6a1}$), N, N($X_{1A}-R^{6a1}$), S или O;

Y_4 представляет собой CH($X_{2A}-R^{6b1}$), C($X_{2A}-R^{6b1}$), N, N($X_{2A}-R^{6b1}$), S или O;

Y_5 представляет собой CH($X_{3A}-R^{6c1}$), C($X_{3A}-R^{6c1}$), N, N($X_{3A}-R^{6c1}$), S или O;

Y_6 представляет собой CH($X_{4A}-R^{6d1}$), C($X_{4A}-R^{6d1}$), N, N($X_{4A}-R^{6d1}$), S или O;

Y_7 представляет собой N, C или CH; и

Y_8 представляет собой N, NH, C или CH;

X_{1A} , X_{2A} , X_{3A} и X_{4A} , каждый независимо, отсутствует, или представляет собой



m_1 равно 1–6;

R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, галоген, -OH, -NR^{p1}R^{q1}, C₆-C₁₂ арил, 3–10-членный гетероцикл, 5–10-членный гетероарил, -C₁-C₆алкил-5–6-членный гетероцикл, -OC(O)-5–6-членный гетероцикл, -C(O)R^{hl}, -S(O)₂NR^{w1a}R^{w2a}, -S(O)₂R^{y1}, -NR^{z1a}S(O)₂R^{z2a} или -N(CH₃)CH₂C(CH₃)₃, где C₁-C₆алкил и C₁-C₆алкокси из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₃-C₈ циклоалкила и галогена; C₆-C₁₂ арил и 5–10-членный гетероарил из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, -OH и C₁-C₆алкил-OH; и 3–10-членный гетероцикл, -C₁-C₆алкил-5–6-членный гетероцикл и -OC(O)-5–6-членный гетероцикл из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -OH, C₁-C₆алкил-OH, =O, =S, галогена, C₃-C₈циклоалкила, -C(O)NH-C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₂ арила и 5–6-членного гетероцикла;

каждый R^{hl} независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, C₃-C₈циклоалкила и -NR^{r1}R^{s1};

каждый R^{p1} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

каждый R^{q1} независимо представляет собой C₂-C₃алкил, -C(O)R^{t1}, -C(O)OR^{u1} или -

$C(O)NR^{v1}$;

каждый R^{r1} , R^{s1} , R^{w1a} и R^{z1a} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила; и

каждый R^{t1} , R^{u1} , R^{v1} , R^{w2a} , R^{y1} и R^{z2a} независимо выбран из H, C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила или незамещенного или замещенного гетероцикла;

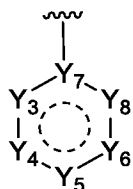
или

Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$ или $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и R^{6c1} и R^{6d1} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членные арильные, 6-членные гетероциклические и 6-членные гетероарильные кольца, каждое независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила; и

причем не более чем один из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} представляет собой C_1 - C_6 алкокси или $-OH$.

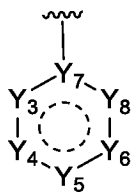
В некоторых вариантах осуществления формулы (B) применяют одно или более из следующих:

(1) когда L представляет собой $-C\equiv C-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH, один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, $-CH_2OH$, $-C(O)CH_3$ или $-NHC(O)CH_3$ и R^{3A}

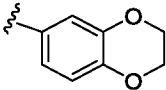


представляет собой H, является отличным от циклогексила, фенила, пиридила или нафтила и R^{6c1} представляет собой водород, C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_5 алкокси, Br, Cl, I, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арил, 3-10-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-5-6-членный гетероцикл, $-OC(O)$ -5-6-членный гетероцикл, $-C(O)R^{h1}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$, и каждый R^{h1} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила и $-NR^{r1}R^{s1}$;

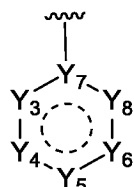
(2) когда L представляет собой $-C\equiv C-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH, один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, и R^{3A} представляет собой $-CH_3$, t-Bu или



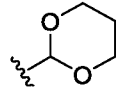
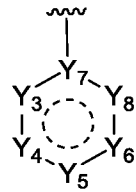
C_2 - C_3 алкокси, является отличным от нафтила и пиридила, R^{b1} и R^{d1} являются

отличными от , и R^{6cl} является отличным от $-OH$;

(3) когда L представляет собой $-C\equiv C-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой пиперидинил, пирролидинил, пирролидинон, пиперазинил, морфолинил или тиadiaзолидинон-1,1-диоксид, и R^{3A} представляет собой H ,

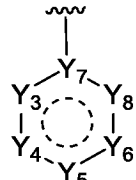
 является отличным от нафтила, и R^{6cl} является отличным от фтора;

(4) когда L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$ или $^*-S(O)_2NH-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, $-CH=NR^{j1}$, или

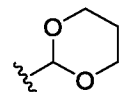
 и R^{3A} представляет собой H или Br ,  является отличным от фенила и

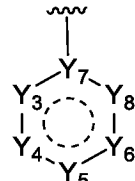
R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} , каждый независимо, представляют собой водород, C_2 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл, 5–10-членный гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членный гетероцикл, $-OC(O)$ -5–6-членный гетероцикл, $-C(O)R^{hl}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$.

(5) когда L представляет собой $^*-C(O)NH-$ или $^*-NHC(O)-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, и R^{3A} представляет

собой H или Cl ,  является отличным от фенила, и R^{6al} является отличным от $-CF_3$; и

(6) когда L представляет собой $-NHC(O)NH-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой

CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$ или , и R^{3A} представляет собой

 H или Cl , является отличным от циклогексила, и R^{6cl} является отличным от хлора.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B) R^{j1} представляет собой C_1 -

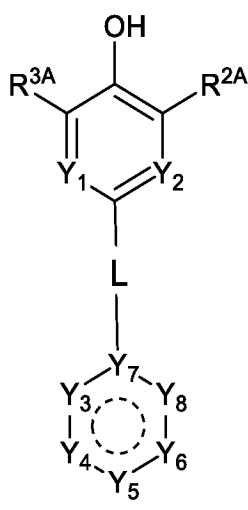
С₆алкил, 5–6-членный гетероцикл, 5–6-членный гетероарил, 6–12-членный арил, -OR^{k1}, -NHR^{k1}, -N(C₁-С₆алкил)R^{k1}, -NHC(O)R^{k1}, -NHS(O)₂R^{k1} или -NHC(NH)NH₂, где 5–6-членный гетероцикл из R^{j1} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₃-С₈циклоалкила, =O, -C(O)NH-С₁-С₆алкила и -C(O)O-С₁-С₆алкила, и 5–6-членный гетероарил и 6–12-членный арил из R^{j1}, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₃-С₈циклоалкила и -C(O)O-С₁-С₆алкила; и R^{6a1}, R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1}, каждый независимо, представляют собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆алкокси, галоген, -ОН, -NR^{p1}R^{q1}, С₆-С₁₂арил, 3–10-членный гетероцикл, 5–10-членный гетероарил, -С₁-С₆алкил-5–6-членный гетероцикл, -OC(O)-5–6-членный гетероцикл, -C(O)R^{h1}, -S(O)₂NR^{w1a}R^{w2a}, -S(O)₂R^{y1} или -NR^{z1a}S(O)₂R^{z2a}, где С₁-С₆алкил и С₁-С₆алкокси из R^{6a1}, R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1}, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из С₃-С₈циклоалкила и галогена; С₆-С₁₂арил и 5–10-членный гетероарил из R^{6a1}, R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1}, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, -ОН и С₁-С₆алкил-ОН; и 3–10-членный гетероцикл, -С₁-С₆алкил-5–6-членный гетероцикл и -OC(O)-5–6-членный гетероцикл из R^{6a1}, R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1}, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси, -ОН, С₁-С₆алкил-ОН, =O и =S.

В некоторых вариантах осуществления R^{3A} выбран из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси и галогена, где С₁-С₆алкил и С₁-С₆алкокси из R^{3A}, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами и R^{1A}, R^{2A}, L, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆ и Y₇ являются такими, как определено для формулы (B), или их любой вариации или варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления R^{3A} выбран из группы, состоящей из С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкокси и галогена и R^{1A}, R^{2A}, L, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆ и Y₇ являются такими, как определено для формулы (B), или их любой вариации или варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления R^{3A} выбран из группы, состоящей из С₁-С₃алкила, метокси и F, где С₁-С₃алкил, метокси, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными галогеном и R^{1A}, R^{2A}, L, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆ и Y₇ являются такими, как определено для формулы (B), или их любой вариации или варианта осуществления.

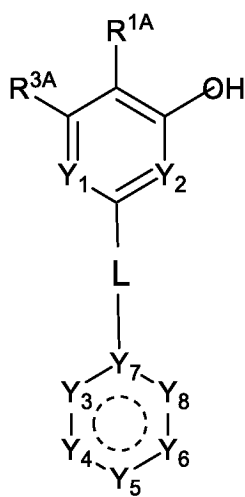
В некоторых вариантах осуществления формулы (B) R^{6a1}, R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1}, каждый независимо, представляют собой водород, С₁-С₆алкил, С₁-С₆алкокси, галоген, -ОН, -

$\text{NR}^{\text{p1}}\text{R}^{\text{q1}}$, $\text{C}_6\text{--C}_{12}$ арил, 3–10-членный гетероцикл, 5–10-членный гетероарил, $\text{--C}_1\text{--C}_6$ алкил-5–6-членный гетероцикл, $\text{--OC(O)--5--6--членный гетероцикл}$, $\text{--C(O)R}^{\text{h1}}$, $\text{--S(O)}_2\text{NR}^{\text{w1a}}\text{R}^{\text{w2a}}$, $\text{--S(O)}_2\text{R}^{\text{y1}}$ или $\text{--NR}^{\text{z1a}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{z2a}}$, где $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкокси из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_3\text{--C}_8$ циклоалкила и галогена; $\text{C}_6\text{--C}_{12}$ арил и 5–10-членный гетероарил из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкокси, --OH и $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил- OH ; и 3–10-членный гетероцикл, $\text{--C}_1\text{--C}_6$ алкил-5–6-членный гетероцикл и $\text{--OC(O)--5--6--членный гетероцикл}$ из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкокси, --OH , $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкил- OH , $=\text{O}$ и $=\text{S}$.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (B) представляет собой соединение формулы (B-1a) или (B-1b):



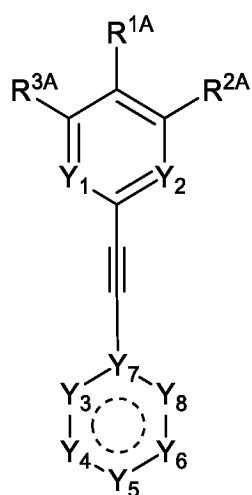
(B-1a)



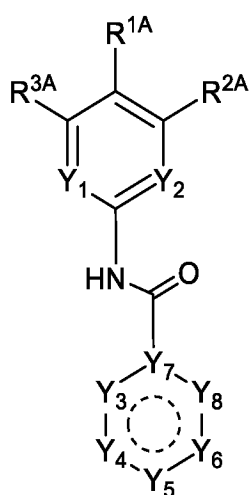
(B-1b)

где R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 и L являются такими, как определено для формулы (B).

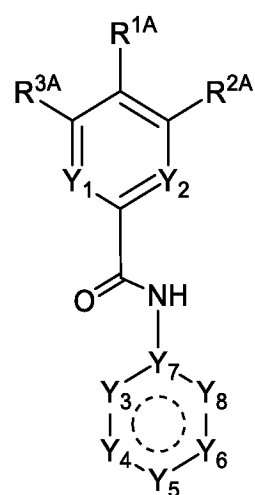
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (B) представляет собой соединение формулы (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) или (B-2n):



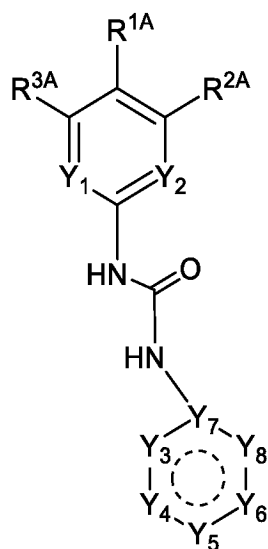
(B-2a),



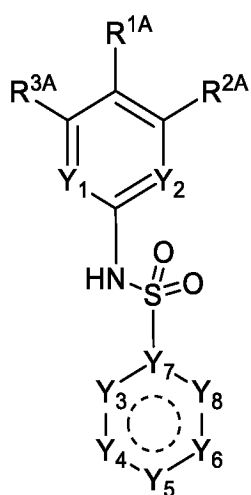
(B-2b),



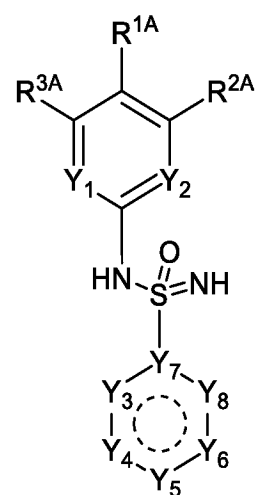
(B-2c),



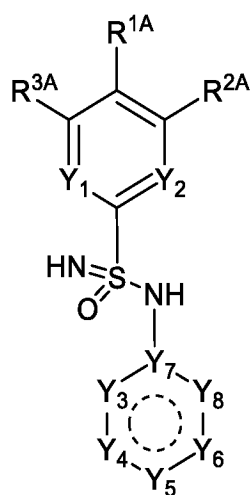
(B-2d),



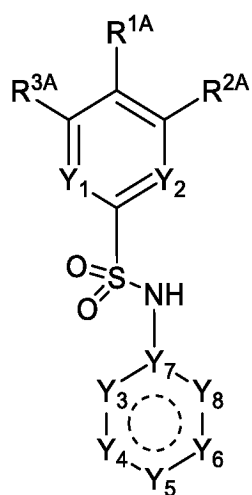
(B-2e),



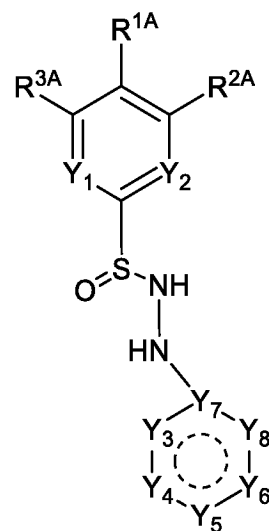
(B-2f),



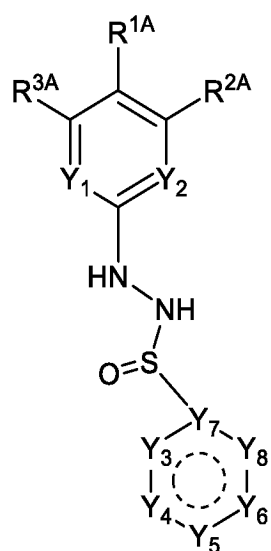
(B-2g),



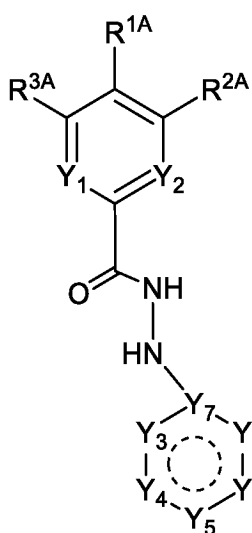
(B-2h),



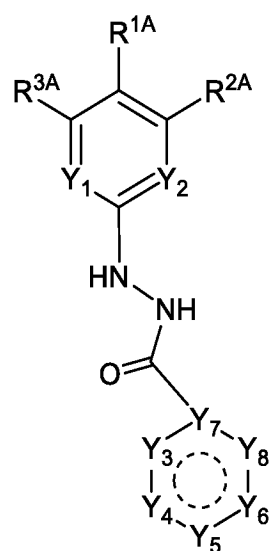
(B-2i),



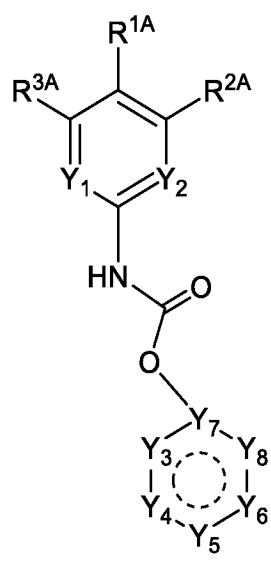
(B-2j),



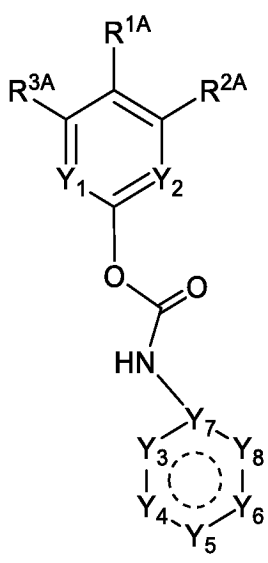
(B-2k),



(B-2l),



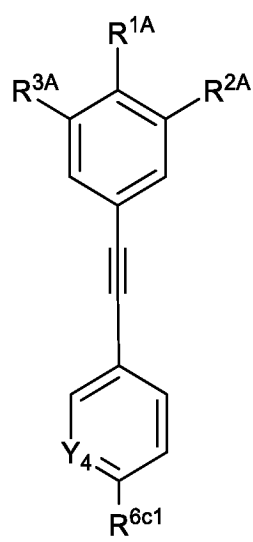
(B-2m) или



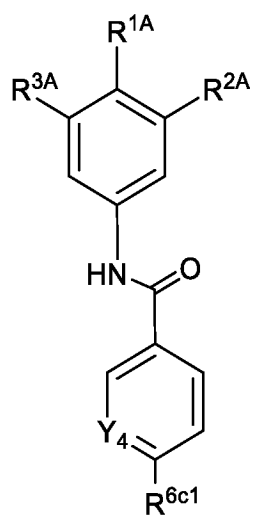
(B-2n),

где R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 являются такими, как определено для формулы (B).

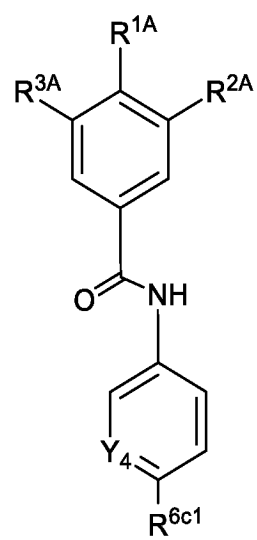
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (B) представляет собой соединение формулы (B-3a), (B-3b), (B-3c), (B-3d), (B-3e), (B-3f), (B-3g), (B-3h), (B-3i), (B-3j), (B-3k), (B-3l), (B-3m) или (B-3n):



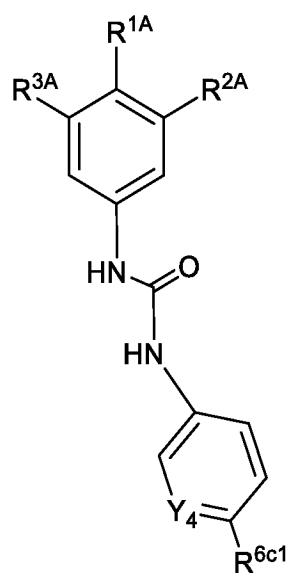
(B-3a),



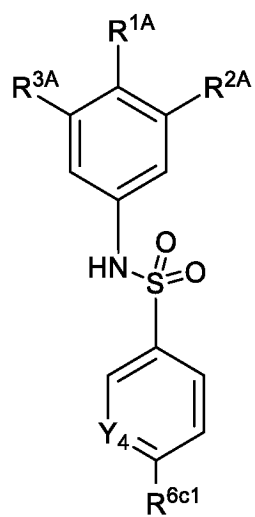
(B-3b),



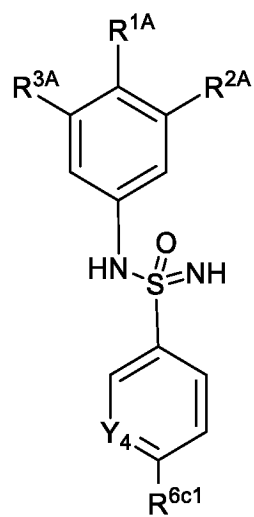
(B-3c),



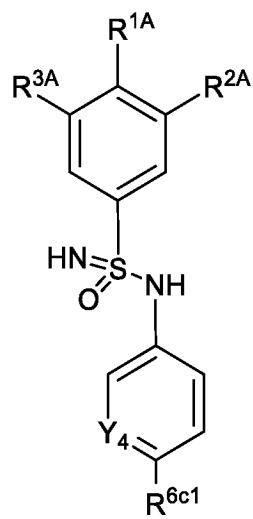
(B-3d),



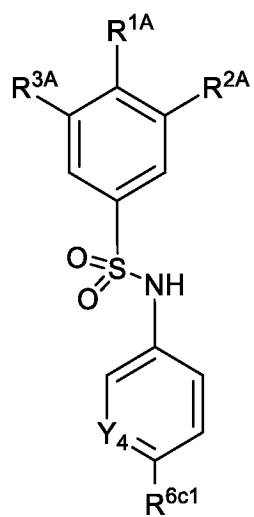
(B-3e),



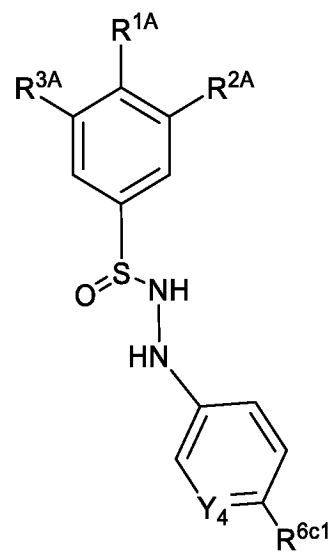
(B-3f),



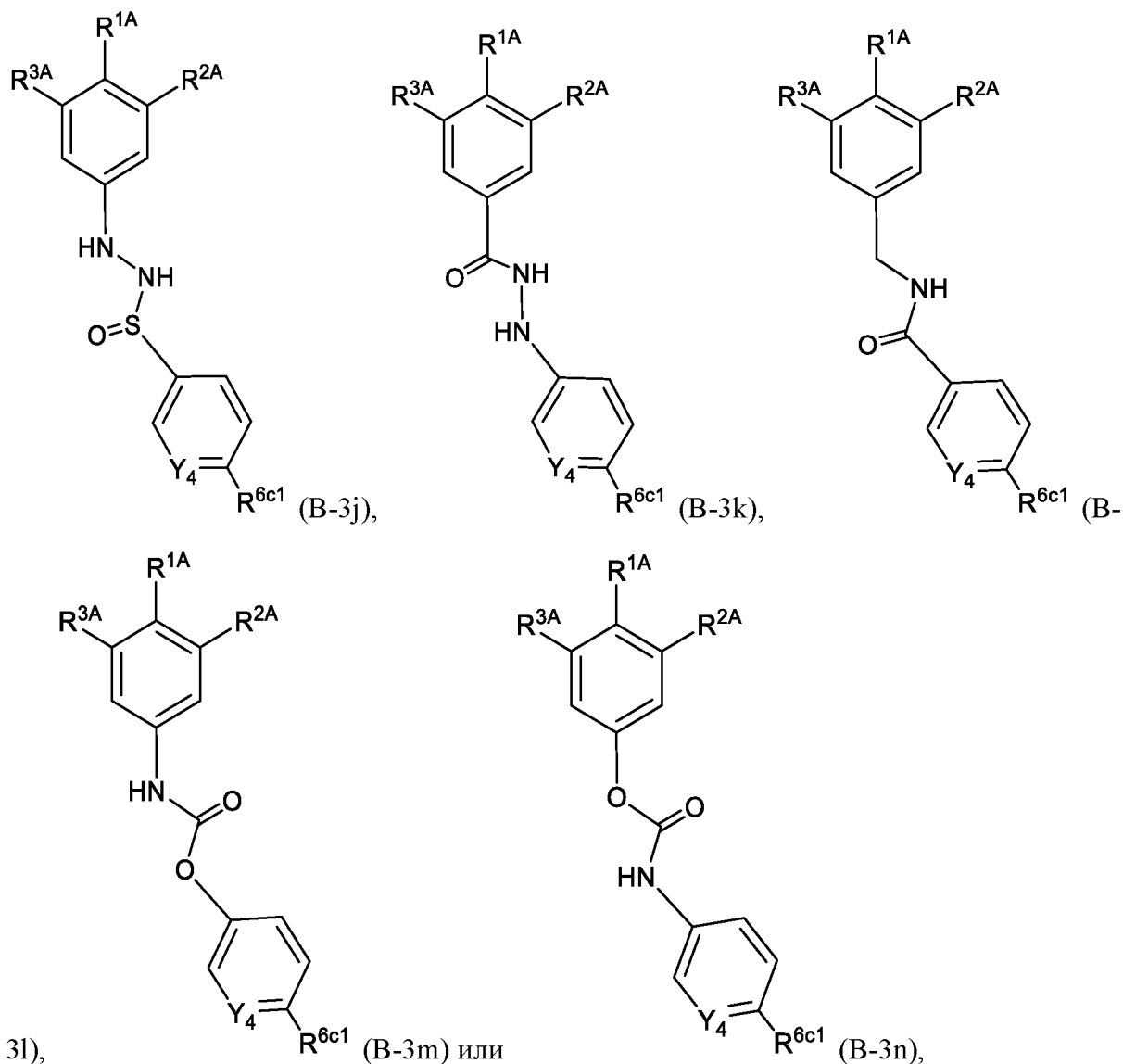
(B-3g),



(B-3h),



(B-3i),



где R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , Y_4 и R^{6c1} являются такими, как определено для формулы (B).

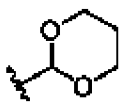
В некоторых вариантах осуществления, когда любая конкретная группа замещена, указанная группа замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, галогена, $-CN$, $-OR^{A1}$, $-SR^{A1}$, $-NR^{A2}R^{A3}$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^{A1})$, $-C(O)R^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-OC(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-NR^{A1}C(O)R^{A2}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{A2}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-S(O)R^{A1}$, $-S(O)_2R^{A1}$, $-NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-C(O)NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-S(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$, $-P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$, C_3 - C_8 циклоалкила, 3–12-членного гетероцикла, 5–10-членного гетероарила, C_6 - C_{14} арила, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})CN$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})OR^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})SR^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})CF_3$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NO_2$, $-C=NH(OR^{A1})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})OC(O)R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)OR^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})OC(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}C(O)R^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}C(O)OR^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$.

C_3 алкилен) $S(O)R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)_2R^{A1}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-C(O)(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}S(O)R^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(C_3-C_8 \text{ циклоалкил})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(3-12\text{-членного гетероциклила})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(5-10\text{-членного гетероарила})$ и $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})(C_6-C_{14} \text{ арила})$, причем один или более заместителей независимо друг от друга являются незамещенными или замененными одними или более другими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{A4}$, $-NR^{A4}R^{A5}$, $-C(O)R^{A4}$, $-CN$, $-S(O)R^{A4}$, $-S(O)_2R^{A4}$, $-P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})OR^{A4}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})NR^{A4}R^{A5}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})C(O)R^{A4}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)R^{A4}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})S(O)_2R^{A4}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкилен})P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$, C_3-C_8 циклоалкила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкила, замещенного оксо, $-OH$ или галогеном; при этом каждый R^{A1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, $5-6$ -членный гетероарил или $3-6$ -членный гетероциклил, при том, что C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, $5-6$ -членный гетероарил и $3-6$ -членный гетероциклил, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными галогеном, оксо, $-CN$, $-OR^{A6}$, $-NR^{A6}R^{A7}$, $-P(O)(OR^{A6})(OR^{A6})$, фенилом, фенилом, замещенным галогеном, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 алкилом, замещенным галогеном, $-OH$ или оксо; R^{A2} и R^{A3} , каждый независимо, представляют собой водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, $5-6$ -членный гетероарил или $3-6$ -членный гетероциклил, где C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, $5-6$ -членный гетероарил и $3-6$ -членный гетероциклил, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными галогеном, оксо, $-CN$, $-OR^{A6}$, $-NR^{A6}R^{A7}$, C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 алкилом, замещенным галогеном, $-OH$ или оксо; и R^{A4} , R^{A5} , R^{A6} и R^{A7} , каждый независимо, представляют собой водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более атомами галогенов, C_2-C_6 алкенил, замещенный одним или более атомами галогенов, или C_2-C_6 алкинил, замещенный одним или более атомами галогенов.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a) и (B-1b), L представляет собой $-C\equiv C-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)-$, где * обозначает точку присоединения к Y_7 . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-C(O)NH-$, где * обозначает точку присоединения к Y_7 . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-NHC(O)NH-$. В

В некоторых вариантах осуществления формулы (В), включая формулу (В-1а) и (В-1б), L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C(O)R^{a1}$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C(O)H$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-S(O)R^{b1}$ или $-S(O)_2R^{c1}$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-NHC(O)R^{d1}$ или $-NHS(O)_2R^{e1}$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C_1-C_6$ алкил- R^{f1} или $-C_2-C_6$ алкенил- R^{g1} . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C(O)H$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, не

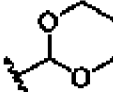
замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=O$, $-C(O)NH$ - C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-OR^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHR^{k1}$ или $-N(C_1-C_6\text{алкил})R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(O)R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHS(O)_2R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(NH)NH_2$. В других вариантах осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет



собой –ОН, а другой представляет собой

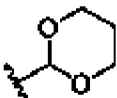
В некоторых вариантах осуществления формулы (В), включая формулу (В-1а) и (В-1б), L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –ОН, а другой представляет собой –C(O)H. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –ОН, а другой представляет собой –CHNR^{j1}. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –ОН, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –ОН, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, =O, –C(O)NH-C₁-C₆алкила и –C(O)O-C₁-C₆алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –ОН, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила и –C(O)O-C₁-C₆алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –ОН, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила и –C(O)O-C₁-C₆алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –ОН, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой –OR^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –ОН, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой –NHR^{k1} или –N(C₁-C₆алкил)R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –ОН, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой –NHC(O)R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6–

12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHS(O)₂R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHC(NH)NH₂, В других вариантах осуществления L представляет собой *-NHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A}

представляет собой -OH, а другой представляет собой .

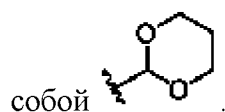
В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a) и (B-1b), L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -C(O)H. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, =O, -C(O)NH- C_1 - C_6 алкила и -C(O)O- C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и -C(O)O- C_1 - C_6 алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и -C(O)O- C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -OR^{k1}, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил,

причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHR^{k1} или -N(C₁-C₆алкил)R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHC(O)R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHS(O)₂R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHC(NH)NH₂. В других вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A}

представляет собой –OH, а другой представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a) и (B-1b), L представляет собой -NHC(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой -C(O)H. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NHC(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NHC(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NHC(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероциклил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, =O, -C(O)NH-C₁-C₆алкила и -C(O)O-C₁-C₆алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -NHC(O)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1}

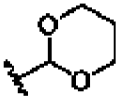
представляет собой 5–6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_3 – C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой $-NHC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_3 – C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-NHC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-OR^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 – C_6 алкил, C_2 – C_6 алкенил, C_2 – C_6 алкинил, C_3 – C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 – C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-NHC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHR^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 – C_6 алкил, C_2 – C_6 алкенил, C_2 – C_6 алкинил, C_3 – C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 – C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-NHC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(O)R^{k1}$ или $-N(C_1-C_6\text{алкил})R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 – C_6 алкил, C_2 – C_6 алкенил, C_2 – C_6 алкинил, C_3 – C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 – C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой $-NHC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHS(O)_2R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 – C_6 алкил, C_2 – C_6 алкенил, C_2 – C_6 алкинил, C_3 – C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 – C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой $-NHC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(NH)NH_2$. В других вариантах осуществления L представляет собой $-NHC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет



В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a) и (B-1b) L представляет собой $-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а

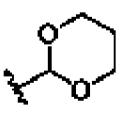
другой представляет собой $-C(O)H$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=O$, $-C(O)NH-C_1$ - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-OR^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHR^{k1}$ или $-N(C_1-C_6алкил)R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(O)R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклом или 5–6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHS(O)_2R^{k1}$, где

R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(NH)NH_2$. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$, и один из R^{1A} и R^{2A}

представляет собой $-OH$, а другой представляет собой .

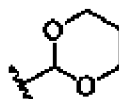
В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a) и (B-1b) L представляет собой $^*-NHS(O)(=NH)-$ или $^*-S(O)(=NH)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C(O)H$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)(=NH)-$ или $^*-S(O)(=NH)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)(=NH)-$ или $^*-S(O)(=NH)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)(=NH)-$ или $^*-S(O)(=NH)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероциклил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=O$, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)(=NH)-$ или $^*-S(O)(=NH)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)(=NH)-$ или $^*-S(O)(=NH)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHS(O)(=NH)-$ или $^*-S(O)(=NH)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-OR^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным

гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-NHS(O)(=NH)- или *-S(O)(=NH)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHR^{k1} или -N(C₁-C₆алкил)R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, или 6–12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-NHS(O)(=NH)- или *-S(O)(=NH)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHC(O)R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой *-NHS(O)(=NH)- или *-S(O)(=NH)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHS(O)₂R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой *-NHS(O)(=NH)- или *-S(O)(=NH)NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHC(NH)NH₂. В других вариантах осуществления L представляет собой *-NHS(O)₂-, и один из R^{1A} и R^{2A}

представляет собой -OH, а другой представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a) и (B-1b), L представляет собой *-S(O)₂NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -C(O)H. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)₂NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)₂NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)₂NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероциклил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, =O, -C(O)NH-C₁-C₆алкила и -C(O)O-C₁-C₆алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)₂NH-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет

с собой 5–6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_3 – C_8 циклоалкила и $-C(O)O$ – C_1 – C_6 алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-S(O)_2NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_3 – C_8 циклоалкила и $-C(O)O$ – C_1 – C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-S(O)_2NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-OR^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 – C_6 алкил, C_2 – C_6 алкенил, C_2 – C_6 алкинил, C_3 – C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 – C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-S(O)_2NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHR^{k1}$ или $-N(C_1-C_6\text{алкил})R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 – C_6 алкил, C_2 – C_6 алкенил, C_2 – C_6 алкинил, C_3 – C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 – C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-S(O)_2NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(O)R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 – C_6 алкил, C_2 – C_6 алкенил, C_2 – C_6 алкинил, C_3 – C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 – C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-S(O)_2NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHS(O)_2R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 – C_6 алкил, C_2 – C_6 алкенил, C_2 – C_6 алкинил, C_3 – C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 – C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой $^*-S(O)_2NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(NH)NH_2$. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-S(O)_2NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A}

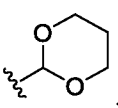


представляет собой $-OH$, а другой представляет собой

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a) и (B-1b), L представляет собой $^*-S(O)NHNH$ - или $^*-NHNHS(O)$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C(O)H$. В некоторых вариантах

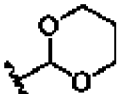
осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5-6-членный гетероцикл, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, =O, -C(O)NH-C₁-C₆алкила и -C(O)O-C₁-C₆алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5-6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила и -C(O)O-C₁-C₆алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 6-12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила и -C(O)O-C₁-C₆алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -OR^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6-12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5-6-членным гетероциклилом или 5-6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHR^{k1} или -N(C₁-C₆алкил)R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил, или 6-12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5-6-членным гетероциклилом или 5-6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH, а другой представляет собой -CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой -NHC(O)R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 6-12-членный арил, причем C₁-C₆алкил является не замещенным или замещенным 5-6-членным гетероциклилом или 5-6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой *

S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой –NHS(O)₂R^{k1}, где R^{k1} представляет собой C₁–C₆алкил, C₂–C₆алкенил, C₂–C₆алкинил, C₃–C₈циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C₁–C₆алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой –NHC(NH)NH₂. В других вариантах осуществления L представляет собой *-S(O)NHNH- или *- NHNHS(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой

представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a) и (B-1b), L представляет собой *-C(O)NHNH- или *- NHNHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой –C(O)H. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NHNH- или *- NHNHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой –CHNR^{j1}. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NHNH- или *- NHNHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой C₁–C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NHNH- или *- NHNHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероциклил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁–C₆алкила, C₃–C₈циклоалкила, =O, –C(O)NH–C₁–C₆алкила и –C(O)O–C₁–C₆алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NHNH- или *- NHNHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁–C₆алкила, C₃–C₈циклоалкила и –C(O)O–C₁–C₆алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NHNH- или *- NHNHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁–C₆алкила, C₃–C₈циклоалкила и –C(O)O–C₁–C₆алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой *-C(O)NHNH- или *- NHNHC(O)-, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой –OH, а другой представляет собой –CHNR^{j1}, где R^{j1} представляет собой –OR^{k1}, где R^{k1} представляет собой

C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-C(O)NHNH-$ или $^*-NHNHC(O)-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHR^{k1}$ или $-N(C_1-C_6\text{алкил})R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-C(O)NHNH-$ или $^*-NHNHC(O)-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(O)R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-C(O)NHNH-$ или $^*-NHNHC(O)-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHS(O)_2R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой $^*-C(O)NHNH-$ или $^*-NHNHC(O)-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(NH)NH_2$. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-C(O)NHNH-$ или $^*-NHNHC(O)-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой

представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a) и (B-1b), L представляет собой $^*-NHC(O)O-$ или $^*-OC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-C(O)H$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O-$ или $^*-OC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O-$ или $^*-OC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O-$ или $^*-OC(O)NH-$, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероциклил, не

замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=O$, $-C(O)NH$ - C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O$ - или $^*-OC(O)NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O$ - или $^*-OC(O)NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, не замещенный или замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O$ - C_1 - C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O$ - или $^*-OC(O)NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-OR^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O$ - или $^*-OC(O)NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHR^{k1}$ или $-N(C_1-C_6\text{алкил})R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O$ - или $^*-OC(O)NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(O)R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В других вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O$ - или $^*-OC(O)NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHS(O)_2R^{k1}$, где R^{k1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил является не замещенным или замещенным 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В еще одних вариантах осуществления L представляет собой $^*-NHC(O)O$ - или $^*-OC(O)NH$ -, и один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(NH)NH_2$. В других вариантах

осуществления L представляет собой $^*\text{-NHC(O)O-}$ или $^*\text{-OC(O)NH-}$, и один из R^{1A} и R^{2A}

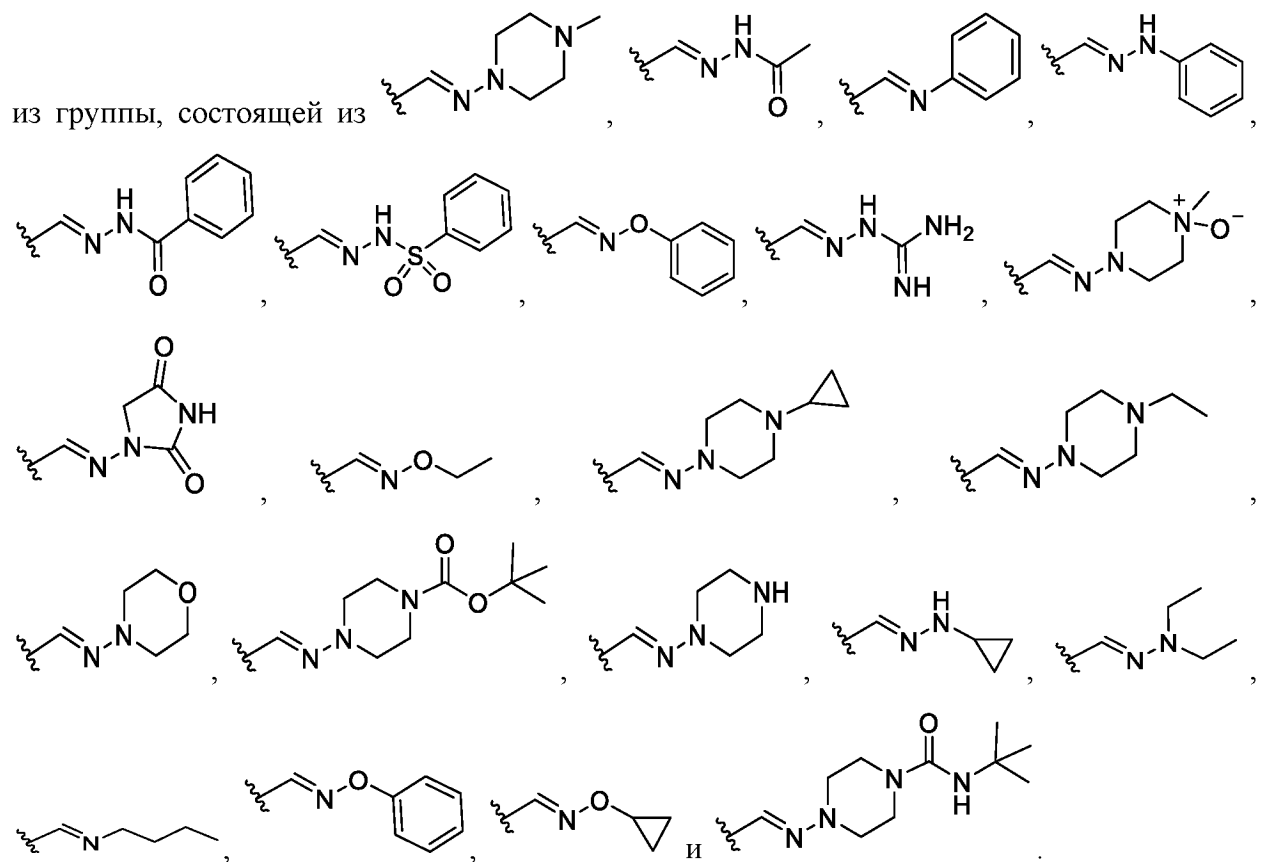
представляет собой -OH , а другой представляет собой .

В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH , а другой представляет собой -CHNR^{j1} , где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, где 5–6-членный гетероцикл из R^{j1} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $=\text{O}$, $\text{-C(O)NH-C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{-C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^{j1} выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолидинила, имидазолидинила, тетрагидрофуранила, 1,3-диоксоланила, тетрагидротиофенила, оксатиоланила, сульфоланила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, диоксанила, тианила, дитианила, морфолинила и тиоморфолинила, каждого независимо, незамещенного или замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $=\text{O}$, $\text{-C(O)NH-C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{-C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, в котором атом(ы) азота и/или серы гетероцикла необязательно окислены, чтобы обеспечить фрагменты N-оксида, -S(O)- или $\text{-SO}_2\text{-}$. В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH , а другой представляет собой -CHNR^{j1} , где R^{j1} представляет собой 5–6-членный гетероарил, причем 5–6-членный гетероарил из R^{j1} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и $\text{-C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^{j1} выбран из группы, состоящей из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, фуранила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, тиофенила, изотиазолила, тиазолила, тиадиазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила, триазиныла и тетразинила, каждого независимо, незамещенного или замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и $\text{-C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ алкила. В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой -OH , а другой представляет собой -CHNR^{j1} , где R^{j1} представляет собой 6–12-членный арил, причем 6–12-членный арил из R^{j1} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила и $\text{-C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^{j1} выбран из группы, состоящей из фенила и нафтила, каждого независимо, незамещенного или замещенного одним или более заместителями,

выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила. В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой незамещенный $-OC_1$ - C_6 алкил или $-OC_1$ - C_6 алкил, замещенный 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-OC_2$ - C_6 алкенил или $-OC_2$ - C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-OC_3$ - C_8 циклоалкил или $-O$ -6–12-членный арил. В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC_1$ - C_6 алкил, $-NHC(O)C_1$ - C_6 алкил или $-NHS(O)_2C_1$ - C_6 алкил, каждый, не замещен или замещен 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом. В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC_2$ - C_6 алкенил, $-NHC_2$ - C_6 алкинил, $-NHC(O)C_2$ - C_6 алкенил, $-NHC(O)C_2$ - C_6 алкинил, $-NHS(O)_2C_2$ - C_6 алкенил или $-NHS(O)_2C_2$ - C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC_3$ - C_8 циклоалкил, $-NH$ -6–12-членный арил, $-NHC(O)C_3$ - C_8 циклоалкил, $-NHC(O)$ -6–12-членный арил, $-NHS(O)_2C_3$ - C_8 циклоалкил или $-NHS(O)_2$ -6–12-членный арил. В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(NH)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CH=NR^{j1}$, где R^{j1} представляет собой $-NHC(NH)NHR^{bb}$. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления R^{bb} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-OH$ или $-(OCH_2CH_2)_vOH$, где v равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный C_6 - C_{14} арил. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный 3–18-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный 3–6-

членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный 5–18-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{bb} представляет собой C_3 – C_8 циклоалкил, C_6 – C_{14} арил, 3–18-членный гетероциклоалкил или 5–18-членный гетероарил, каждый необязательно замещенный C_1 – C_6 алкилом.

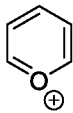
В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой представляет собой $-CHNR^{11}$, причем $-CHNR^{11}$ выбран



В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m), (B-2n), (B-3a), (B-3b), (B-3c), (B-3d), (B-3e), (B-3f), (B-3g), (B-3h), (B-3i), (B-3j), (B-3k), (B-3l), (B-3m) и (B-3n) R^{3A} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{3A} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{3A} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления R^{3A} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{3A} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный одним или более галогенами. В других вариантах осуществления R^{3A} представляет собой галоген.

[illegible]

две или три двойных связи. В определенных вариантах осуществления кольцо, содержащее , является полностью ненасыщенным. В определенных вариантах осуществления кольцо, содержащее , является полностью ненасыщенным и ароматическим. Примеры полностью ненасыщенных колец включают, но не

ограничиваются ими , , , , , ,  и .

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$ или $C(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$ или $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее , является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $C(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $C(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее , является полностью ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее , является насыщенным. В других вариантах осуществления Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$ или $C(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$ и Y_6 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$ или $C(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой N или $N(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$ или $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее , является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $C(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой N, Y_5 представляет собой $C(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее , является полностью ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $N(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее , является насыщенным. В других вариантах осуществления Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$ или $C(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой N или $N(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$, и Y_6

отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n) Y_3 представляет собой N или $N(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$ или $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее $\odot$, является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой N, Y_4 представляет собой $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $C(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее $\odot$, является полностью ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $N(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее $\odot$, является насыщенным. В других вариантах осуществления Y_3 представляет собой N или $N(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$ и Y_6 отсутствует.

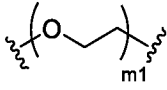
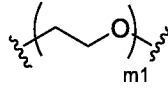
В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n) Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$ или $C(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой N или $N(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$ или $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее $\odot$, является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $C(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой N, Y_6 представляет собой $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее $\odot$, является полностью ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $N(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее $\odot$, является насыщенным. В других вариантах осуществления Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$ или $C(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой N или $N(X_{3A}-R^{6c1})$, и Y_6 отсутствует.

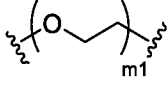
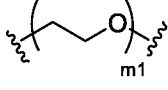
В других вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), Y_3 представляет собой N или $N(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой N или $N(X_{1A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$ или $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее $\odot$, является частично

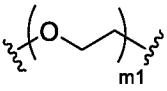
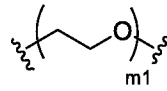
ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой N, Y_4 представляет собой $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой N, Y_6 представляет собой $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее $\bigcirc$, является полностью ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $N(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $N(X_{1A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$, и кольцо, содержащее $\bigcirc$, является насыщенным. В других вариантах осуществления Y_3 представляет собой N или $N(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой N или $N(X_{1A}-R^{6c1})$ и Y_6 отсутствует.

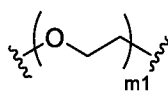
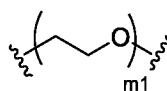
В определенных вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), R^4 и R^5 объединены вместе с образованием $-S-$, Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_4 представляет собой $N(X_{2A}-R^{6b1})$, Y_5 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$, и кольцо, содержащее $\bigcirc$, является насыщенным кольцом. В определенных вариантах осуществления R^4 и R^5 объединены вместе с образованием $-S-$, Y_3 , Y_5 и Y_6 , каждый, представляют собой CH_2 , Y_4 представляет собой $N(X_{2A}-R^{6b1})$, и кольцо, содержащее $\bigcirc$, является насыщенным кольцом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$ или $C(X_{1A}-R^{6a1})$, где X_{1A} отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$ или $C(X_{1A}-$

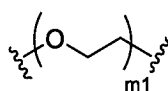
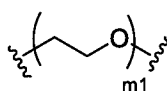
$R^{6a1})$, где X_{1A} представляет собой  или , и $m1$ равно 1–6, В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой N. В других вариантах осуществления Y_3 представляет собой $N(X_{1A}-R^{6a1})$, где X_{1A} отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $N(X_{1A}-R^{6a1})$, где X_{1A} представляет собой

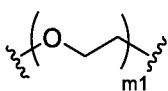
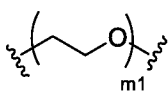
 или , и $m1$ равно 1–6, В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой S. В других вариантах осуществления Y_3 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$ или $C(X_{1A}-R^{6a1})$;

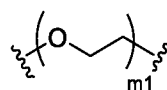
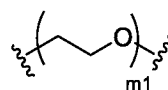
X_{1A} отсутствует, или представляет собой , или ; $m1$ равно 1–6; R^{6a1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой N или $N(X_{1A}-R^{6a1})$; X_{1A} отсутствует, или

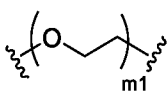
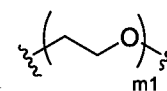
представляет собой  или ; m_1 равно 1–6; и R^{6a1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл или 5–10-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m), (B-2n), (B-3a), (B-3b), (B-3c), (B-3d), (B-3e), (B-3f), (B-3g), (B-3h), (B-3i), (B-3j), (B-3k), (B-3l), (B-3m) и (B-3n), Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, где X_{2A} отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$

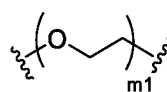
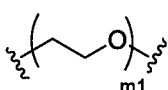
или $C(X_{2A}-R^{6b1})$, где X_{2A} представляет собой  или , и m_1 равно 1–6, В некоторых вариантах осуществления Y_4 представляет собой N. В других вариантах осуществления Y_4 представляет собой $N(X_{2A}-R^{6b1})$, где X_{2A} отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_4 представляет собой $N(X_{2A}-R^{6b1})$, где X_{2A} представляет собой

 или , и m_1 равно 1–6, В некоторых вариантах осуществления Y_4 представляет собой S. В других вариантах осуществления Y_4 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$ или $C(X_{2A}-R^{6b1})$;

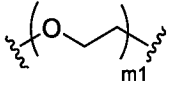
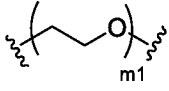
X_{2A} отсутствует, или представляет собой  или ; m_1 равно 1–6; и R^{6b1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл или 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Y_4 представляет собой N или $N(X_{2A}-R^{6b1})$; X_{2A} отсутствует, или

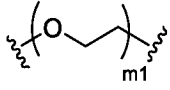
представляет собой  , или ; m_1 равно 1–6; и R^{6b1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл или 5–10-членный гетероарил.

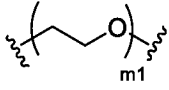
В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$, где X_{3A} отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет

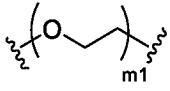
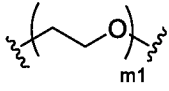
собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$, где X_{3A} представляет собой  или , и m_1 равно 1–6, В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой N. В других вариантах осуществления Y_5 представляет собой $N(X_{3A}-R^{6c1})$, где X_{3A}

отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой $N(X_{3A}-R^{6cl})$,

где X_{3A} представляет собой  или , и m_1 равно 1–6, В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой S. В других вариантах осуществления Y_5 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой

$CH(X_{3A}-R^{6cl})$ или $C(X_{3A}-R^{6cl})$; X_{3A} отсутствует, или представляет собой  или

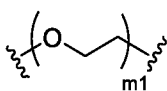
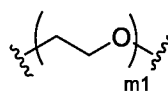
; m_1 равно 1–6; и R^{6cl} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой N или $N(X_{3A}-$

$R^{6cl})$; X_{3A} отсутствует, или представляет собой  или ; m_1 равно 1–6; и R^{6cl} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), один из Y_3 , Y_4 , Y_5 и Y_6 представляет собой S или O. В некоторых вариантах осуществления один из Y_3 , Y_4 и Y_5 представляет собой S или O. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y_4 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления Y_4 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y_6 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления Y_6 представляет собой O.

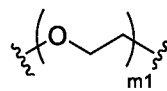
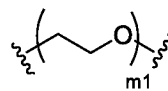
В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), один из Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления два из Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 представляют собой N. В других вариантах осуществления три из Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 представляют собой N.

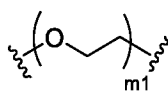
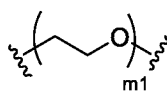
В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6dl})$ или $C(X_{4A}-R^{6dl})$, где X_{4A} отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6dl})$ или $C(X_{4A}-$

R^{6dl}), где X_{4A} представляет собой  или , и $m1$ равно 1–6, В некоторых вариантах осуществления Y_6 представляет собой N. В других вариантах осуществления Y_6 представляет собой $N(X_{4A}-R^{6dl})$, где X_{4A} отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_6 представляет собой $N(X_{4A}-R^{6dl})$, где X_{4A} представляет собой



представляет собой S. В других вариантах осуществления Y_6 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6dl})$ или $C(X_{4A}-R^{6dl})$;

X_{4A} отсутствует, или представляет собой  или ; $m1$ равно 1–6; и R^{6dl} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Y_6 представляет собой N или $N(X_{4A}-R^{6dl})$; X_{4A} отсутствует, или

представляет собой  или ; $m1$ равно 1–6; и R^{6dl} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6cl})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6dl})$, кольцо , является насыщенным и R^{6cl} и R^{6dl} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного гетероциклильного кольца; причем гетероциклильное кольцо является незамещенным или замещенным одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ – C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой $C(X_{3A}-R^{6cl})$, Y_6 представляет собой $C(X_{4A}-R^{6dl})$, , является частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и R^{6cl} и R^{6dl} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членное арильное, 6-членное гетероциклильное и 6-членное гетероарильное кольца, каждое независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ – C_6 алкила. В некоторых вариантах осуществления Y_5 представляет собой $C(X_{3A}-R^{6cl})$, Y_6 представляет собой $C(X_{4A}-R^{6dl})$, , является полностью

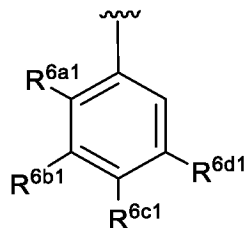
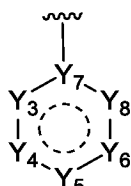
ненасыщенным, и R^{6cl} и R^{6dl} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членные арильные, 6-членные гетероциклические и 6-членные гетероарильные кольца, каждое независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^{6cl} и R^{6dl} объединены с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием фенильного кольца. В некоторых вариантах осуществления R^{6cl} и R^{6dl} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца, причем каждое 6-членное гетероциклическое или 6-членное гетероарильное кольцо содержит один, два или три гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. В некоторых вариантах осуществления R^{6cl} и R^{6dl} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием незамещенного 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления R^{6cl} и R^{6dl} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца, причем 6-членное арильное, 6-членное гетероциклическое или 6-членное гетероарильное кольцо, каждое независимо, является замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n) Y_7 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y_7 представляет собой C. В других вариантах осуществления Y_7 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления Y_8 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y_8 представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Y_8 представляет собой C. В других вариантах осуществления Y_8 представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6al})$, $C(X_{1A}-R^{6al})$, N, $N(X_{1A}-R^{6al})$, S или O; Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6bl})$, $C(X_{2A}-R^{6bl})$, N, $N(X_{2A}-R^{6bl})$, S или O; Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6cl})$, $C(X_{3A}-R^{6cl})$, N, $N(X_{3A}-R^{6cl})$, S или O; Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6dl})$, $C(X_{4A}-R^{6dl})$, N, $N(X_{4A}-R^{6dl})$, S, O или отсутствует; и G_7 представляет собой N, C или CH, где Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 и Y_7 каждый из них имеет нулевой заряд (например, азот Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 и Y_7 не является катионным).

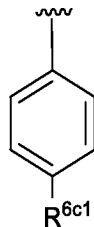
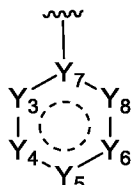
В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-

1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l),



(B-2m) и (B-2n), представляет собой , где один или более из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -OH, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла, 5–10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членного гетероцикла, $-OC(O)$ -5–6-членного гетероцикла, $-C(O)R^{hl}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ и $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$.

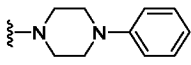
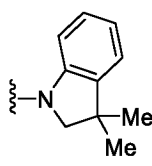
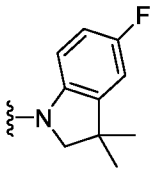
В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l),



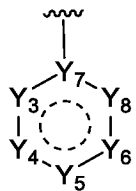
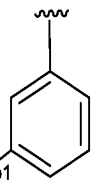
(B-2m) и (B-2n), представляет собой R^{6c1} , где R^{6c1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -OH, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла, 5–10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членного гетероцикла, $-OC(O)$ -5–6-членного гетероцикла, $-C(O)R^{hl}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, буюкси, изобуюкси, втор-буюкси и трет-буюкси. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой фтор, хлор или бром. В других вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и трихлорметил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой $-C(O)R^{hl}$, где R^{hl} представляет собой H,

C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил или $-NR^{r1}R^{s1}$. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$ или $-C(O)$ -циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой незамещенный 5–6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$ и $=S$. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой пиперазинил, замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой пирролидинил. В определенных вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой 4-пирролидин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой 5–10-членный гетероциклил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой азабицикло[3,1,0]гексанил, фуру[3,4-с]пирролил, азаспиро[3.3]гептан, 6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептанил, азаспиро[2.4]гептанил, изоиндолинил, дигидроизохинолинил, пирролидин-1-ил)пиперидинил, индолинил, бензо[b][1,4]оксазинил, адамантан-1-ил)(метил)амино, азабицикло[2,2,1]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил или гексагидроциклопента[с]пирролил, каждый, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой индолинил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероциклила. В определенных вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой индолинил, замещенный одной или более независимо выбранными C_1 - C_6 алкильной или галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1}

представляет собой незамещенный 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой 5–10-членный гетероарил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 – C_6 алкил- $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой $-N(CH_3)CH_2C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах

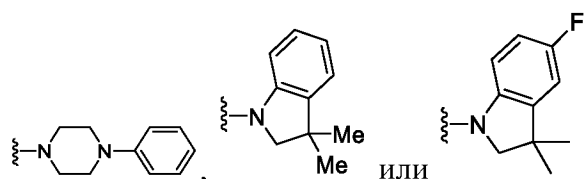
осуществления R^{6c1} представляет собой , , или .

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l),

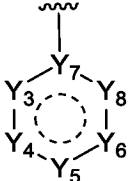
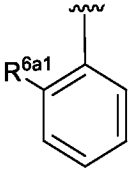
(B-2m) и (B-2n), , представляет собой , где R^{6b1} выбран из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 – C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла, 5–10-членного гетероарила, $-C_1$ – C_6 алкил-5–6-членного гетероцикла, $-OC(O)$ -5–6-членного гетероцикла, $-C(O)R^{h1}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой незамещенный C_1 – C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой C_1 – C_6 алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 – C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой C_1 – C_6 алкокси. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, буюкси, изобуюкси, втор-буюкси и трет-буюкси. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой C_1 – C_6 алкокси, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 – C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой фтор, хлор или бром. В других вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой C_1 – C_6 галогеналкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой

фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и трихлорметил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой $-C(O)R^{h1}$, где R^{h1} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил или $-NR^{r1}R^{s1}$. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$ или $-C(O)$ -циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой 5–10-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой азабицикло[3,1,0]гексан, фуоро[3,4-с]пирролил, азаспиро[3.3]гептан, 6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан, азаспиро[2.4]гептан, изоиндолинил, дигидроизохинолинил, пирролидин-1-ил)пиперидинил, индолинил, бензо[b][1,4]оксазинил, адамантан-1-ил)(метил)амино, азабицикло[2,2,1]гептан, азабицикло[3,2,1]октан или гексагидроциклопента[с]пирролил, каждый, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой индолинил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероцикла. В определенных вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой индолинил, замещенный одной или более независимо выбранными C_1 - C_6 алкильной или галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой незамещенный 5–6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксолан, тетрагидротиофенил, оксатиолан, сульфолан, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксан, тиан, дитиан, тритиан, морфолин или тиоморфолин. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой пиперазинил, замещенный фенилом. В некоторых

вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой незамещенный 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой 5–10-членный гетероарил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН и C_1 - C_6 алкил-ОН. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой - $N(CH_3)CH_2C(CH_3)_3$, В некоторых вариантах осуществления R^{6b1} представляет собой

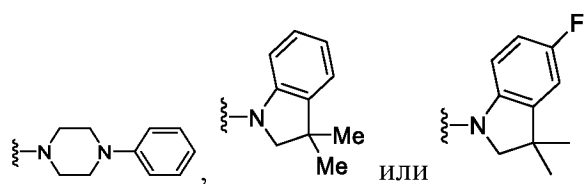


В некоторых вариантах осуществления формулы (В), включая формулу (В-1а), (В-1b), (В-2а), (В-2b), (В-2с), (В-2d), (В-2е), (В-2f), (В-2g), (В-2h), (В-2i), (В-2j), (В-2k), (В-2l),

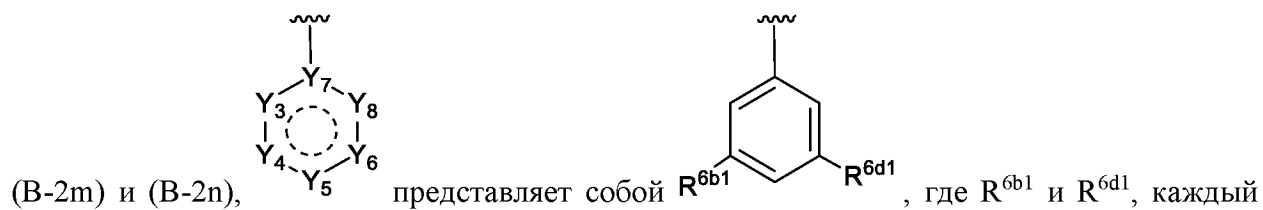
(В-2m) и (В-2n),  представляет собой , где R^{6a1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, -ОН, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла, 5–10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членного гетероцикла, $-OC(O)$ -5–6-членного гетероцикла, $-C(O)R^{h1}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, буюкси, изобуюкси, втор-буюкси и трет-буюкси. В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой фтор, хлор или бром. В других вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой C_1 -

С₆галогеналкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и трихлорметил. В некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой -C(O)R^{hl}, где R^{hl} представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₃-C₈циклоалкил или -NR^{r1}R^{s1}. Например, в некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой -C(O)H, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃ или -C(O)-циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой незамещенный 5–6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -OH, C₁-C₆алкил-OH, =O, =S, галогена, C₃-C₈циклоалкила, -C(O)NH-C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₂ арила и 5–6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой 5–6-членный гетероцикл, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -OH, C₁-C₆алкил-OH, =O и =S. В некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил или тиоморфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой пиперазинил, замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой 5–10-членный гетероциклил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -OH, C₁-C₆алкил-OH, =O, =S, галогена, C₃-C₈циклоалкила, -C(O)NH-C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₂ арила и 5–6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой индолинил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -OH, C₁-C₆алкил-OH, =O, =S, галогена, C₃-C₈циклоалкила, -C(O)NH-C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₂ арила и 5–6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^{6al} представляет собой азабицикло[3,1,0]гексанил, фуоро[3,4-с]пирролил, азапиро[3.3]гептан, 6-оксо-5-азапиро[2.4]гептанил, азапиро[2.4]гептанил, изоиндолинил, дигидроизохинолинил, пирролидин-1-ил)пиперидинил, индолинил, бензо[b][1,4]оксазинил, адамантан-1-ил)(метил)амино, азабицикло[2,2,1]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил или гексагидроциклопента[с] пирролил, каждый, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -OH, C₁-C₆алкил-OH, =O, =S, галогена, C₃-C₈циклоалкила, -C(O)NH-C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₂ арила и 5–6-членного гетероциклила. В определенных вариантах осуществления R^{6al} представляет собой индолинил, замещенный одной или

более независимо выбранными C_1 - C_6 алкильной или галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой незамещенный 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой 5–10-членный гетероарил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- OH . В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиофенил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или тетразинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой $-N(CH_3)CH_2C(CH_3)_3$, В некоторых вариантах осуществления R^{6a1} представляет собой



В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l),

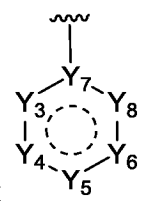


, где R^{6b1} и R^{6d1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила, 5–10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членного гетероциклила, $-OC(O)$ -5–6-членного гетероциклила, $-C(O)R^{h1}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$. В некоторых вариантах осуществления

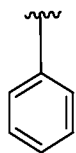


, где R^{6a1} и R^{6c1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила, 5–10-членного гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членного гетероциклила, $-OC(O)$ -5–6-членного гетероциклила, $-C(O)R^{h1}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$

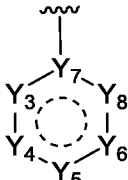
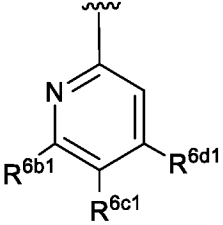
или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$. В некоторых вариантах осуществления

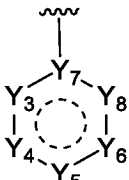
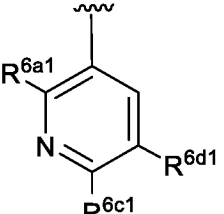


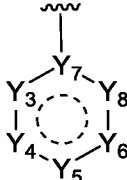
представляет собой

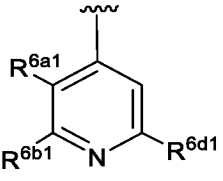


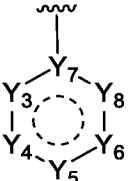
В некоторых вариантах осуществления формулы (В), включая формулу (В-1а), (В-1b), (В-2а), (В-2b), (В-2с), (В-2d), (В-2е), (В-2f), (В-2g), (В-2h), (В-2i), (В-2j), (В-2k), (В-2l),

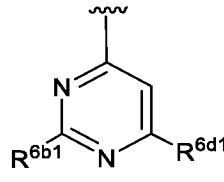
(В-2m) и (В-2n),  представляет собой , где один или более из R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного гетероарила. В

некоторых вариантах осуществления  представляет собой , где один или более из R^{6a1} , R^{6c1} и R^{6d1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного

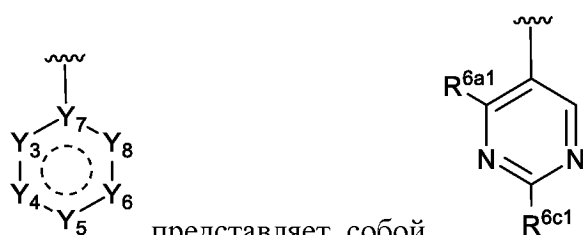
гетероарила. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой

, где один или более из R^{6a1} , R^{6b1} и R^{6d1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила и

5–10-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления 

представляет собой , где один или оба из R^{6b1} и R^{6d1} выбран из группы,

состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, C₆-C₁₂ арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления



представляет собой , где один или оба из R^{6a1} и R^{6c1} выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, C₆-C₁₂ арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного гетероарила. В некоторых вариантах

осуществления представляет собой , где один или более из R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1} выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, галогена, C₆-C₁₂ арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного гетероарила. В некоторых

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

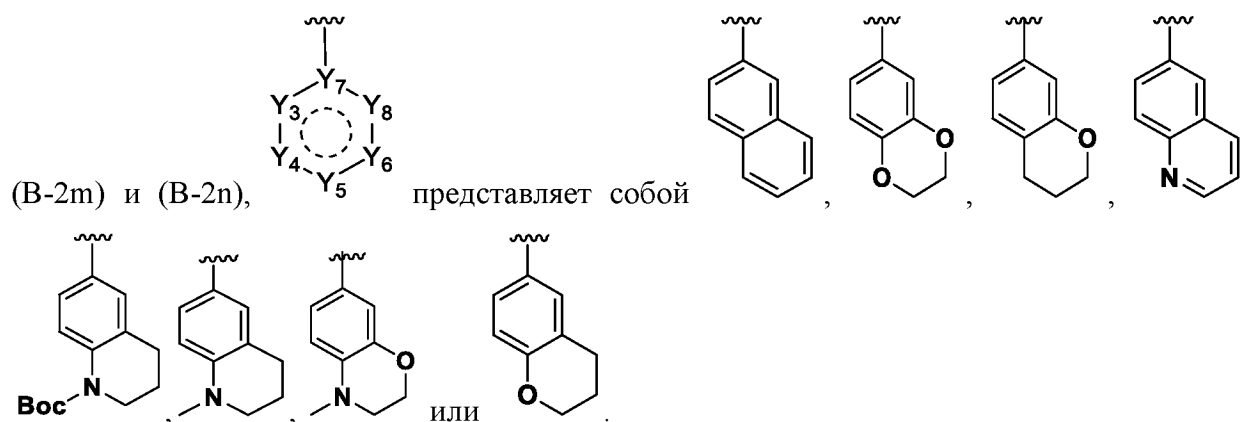
В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l),

(B-2m) и (B-2n), представляет собой или . В некоторых вариантах

осуществления представляет собой , где R^{6c1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена, -OH, -NR^{p1}R^{q1}, C₆-C₁₂ арила, 3–10-членного гетероциклила, 5–10-членного гетероарила, -C₁-C₆алкил-5–6-членного гетероциклила, -OC(O)-5–6-членного гетероциклила, -C(O)R^{h1}, -S(O)₂NR^{w1a}R^{w2a}, -S(O)₂R^{y1}

и $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$. В определенных вариантах осуществления R^{6cl} представляет собой $-C(O)OC(CH_3)_3$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l),



В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления один или более из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} представляет собой C_6 - C_{12} арил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$. Например, в некоторых вариантах осуществления один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} представляет собой 3–10-членный гетероциклил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH-C_3-C_8$ циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} представляет собой 3–10-членный гетероциклил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$. Например, в некоторых вариантах осуществления один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} представляет собой пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиофенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидрохинолинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидронафтиридинил или гексагидробензоимидазолил, каждый независимо, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы,

состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH-C_3-C_8$ циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероциклила. Например, в некоторых вариантах осуществления один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} представляет собой пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тетрагидротиюфенил, оксатиоланил, сульфоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, диоксанил, тианил, дитианил, тритианил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидрохинолинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидронафтиридинил или гексагидробензоимидазолил, каждый независимо, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$ и $=S$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n) один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, галогена, C_6 - C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного гетероарила. В определенных вариантах осуществления один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} выбран из группы, состоящей из метила, этила, F, Cl, $-CF_3$, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиразолила и триазолила. В определенных вариантах осуществления один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиразолила и триазолила, каждого необязательно, замещенного одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH-C_3-C_8$ циклоалкила, C_6 - C_{12} арила и 5–6-членного гетероциклила. В определенных вариантах осуществления один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиразолила и триазолила, каждого необязательно, замещенного одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$ и $=S$. В некоторых вариантах осуществления два или три из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} выбраны из группы, состоящей из метила, этила, F, Cl, $-CF_3$, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, пиразолила и триазолила. В других вариантах осуществления R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} , каждый, представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы (B), включая формулу (B-1a), (B-1b), (B-2a), (B-2b), (B-2c), (B-2d), (B-2e), (B-2f), (B-2g), (B-2h), (B-2i), (B-2j), (B-2k), (B-2l), (B-2m) и (B-2n), один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} необязательно представляет собой индолинил, замещенный одной или более группами, выбранными из группы, состоящей

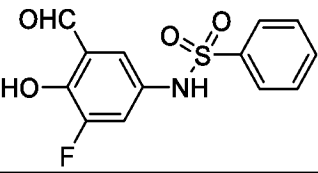
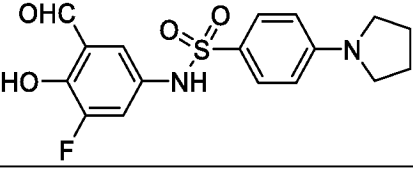
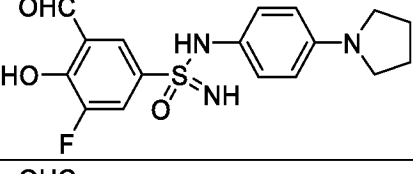
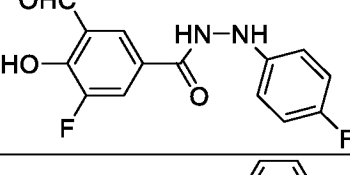
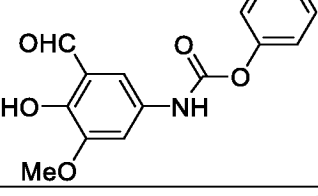
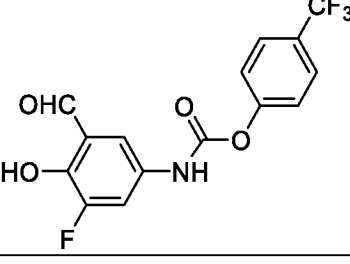
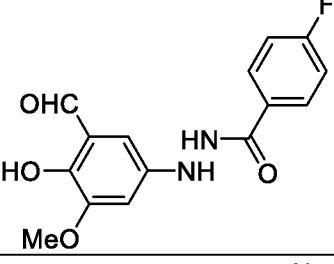
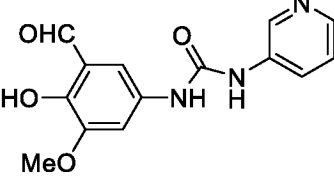
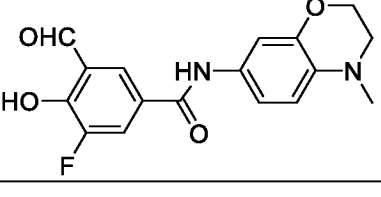
из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, -ОН, C₁-C₆алкил-ОН, =О, =S, галогена, C₃-C₈циклоалкила, -C(O)NH-C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₂ арила и 5–6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a1}, R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1} представляет собой индолинил, необязательно замещенный одной или более независимо выбранными C₁-C₆алкильными или галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a1}, R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1} представляет собой 3,3-диметилиндолин-1-ил или 5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой 3,3-диметилиндолин-1-ил или 5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a1}, R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1} представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления один из R^{6a1}, R^{6b1}, R^{6c1} и R^{6d1} представляет собой 4-фенилпиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c1} представляет собой 4-фенилпиперазинил.

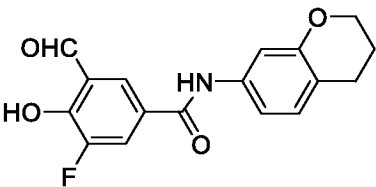
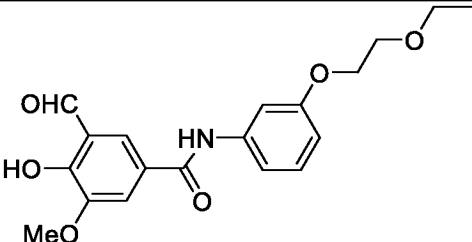
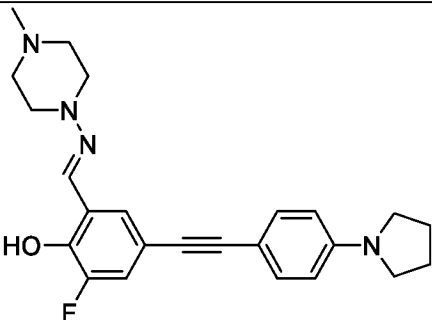
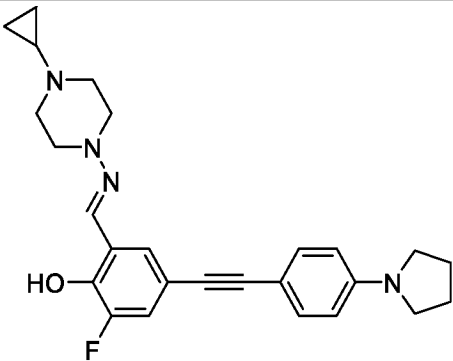
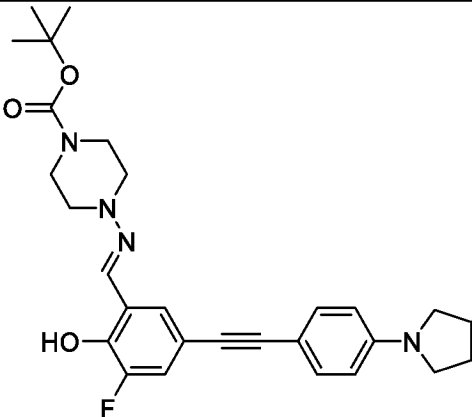
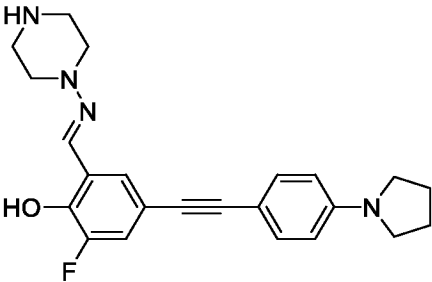
В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения и их соли, описанные в таблице 1В.

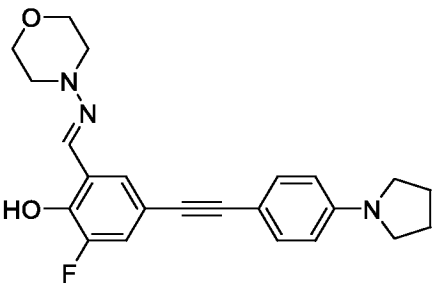
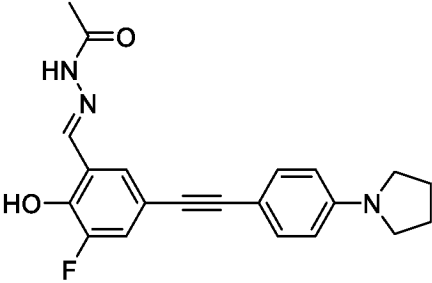
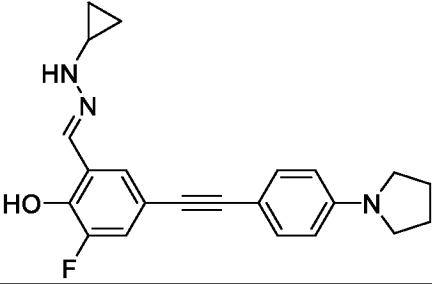
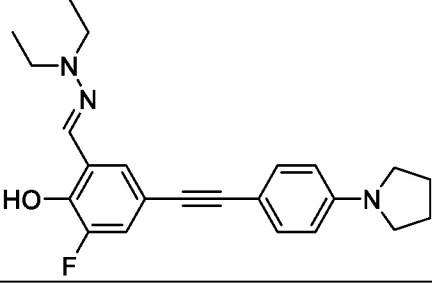
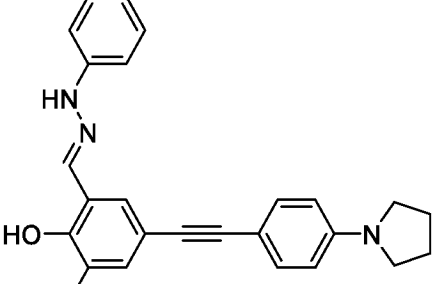
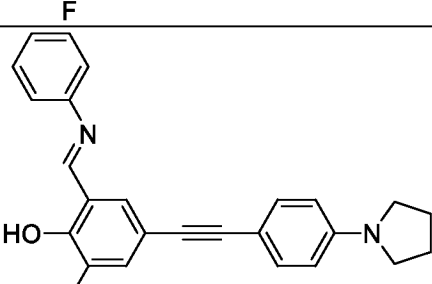
Таблица 1В

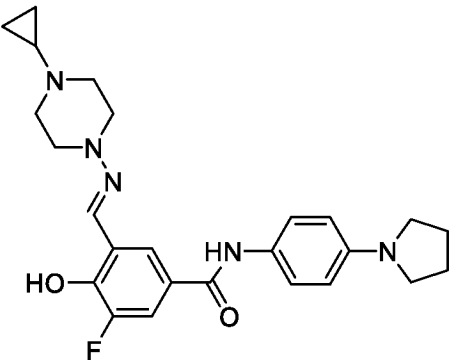
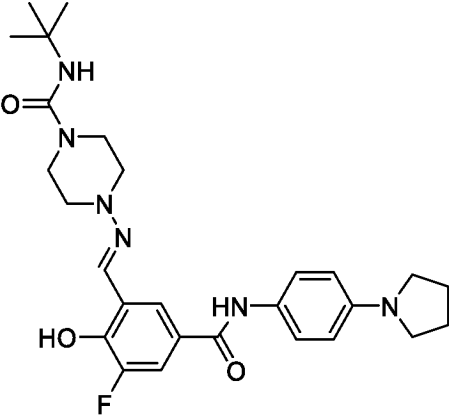
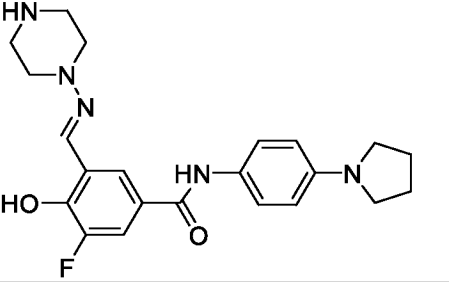
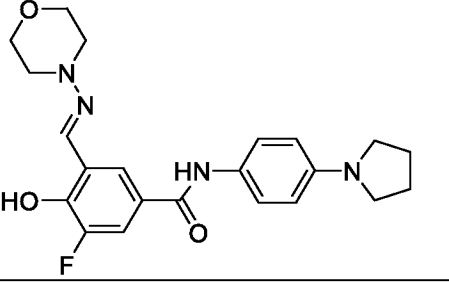
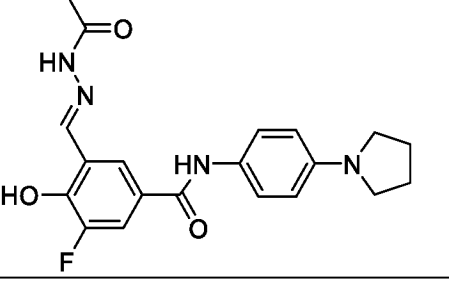
Соединение №	Химическая структура	Химическое название
B1		3-фтор-2-гидрокси-5-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид
B2		3-фтор-2-гидрокси-5-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид
B3		3-фтор-2-гидрокси-5-((4-морфолинофенил)этинил)бензальдегид
B4		2-фтор-6-гидрокси-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид
B5		2-фтор-6-гидрокси-4-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид
B6		2-фтор-6-гидрокси-4-((4-морфолинофенил)этинил)бензальдегид

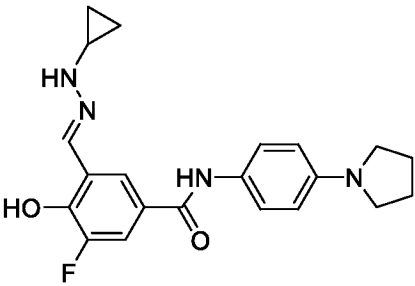
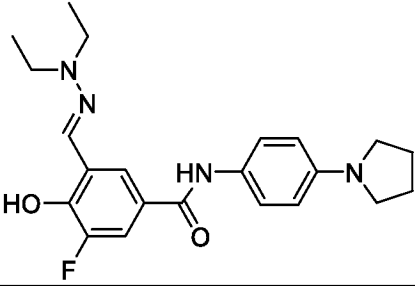
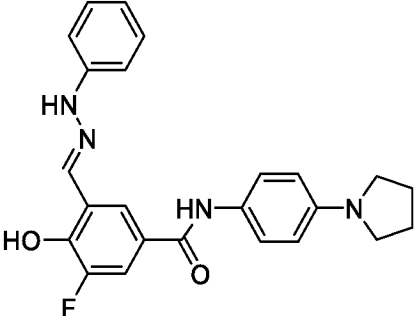
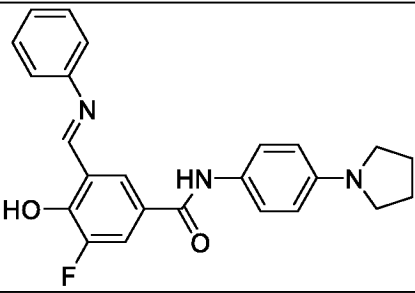
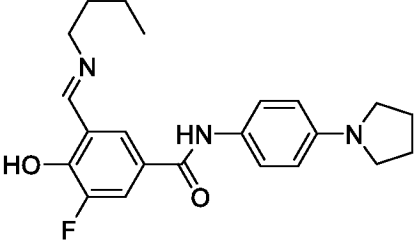
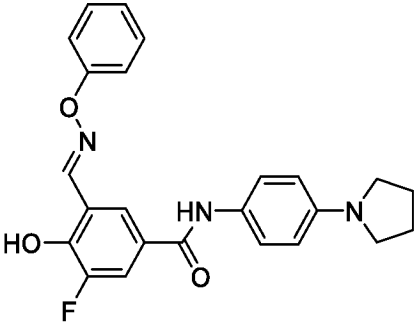
B7		2-гидрокси-6-метокси-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид
B8		2-гидрокси-3-метокси-5-((4-морфолинофенил)этинил)бензальдегид
B9		N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)бензамид
B10		1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-фенилмочевина
B11		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-фенилбензамид
B12		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B13		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамид
B14		N-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B15		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-фенилбензолсульфонамид
B16		3-фтор-N-(4-фторфенил)-5-формил-4-гидроксибензолсульфонамид
B17		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонамид

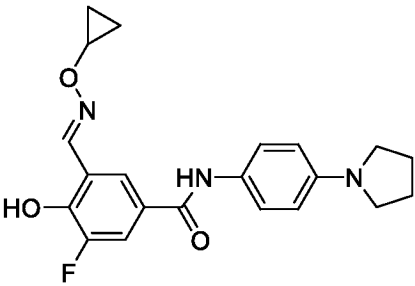
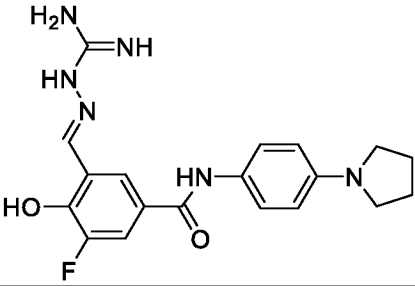
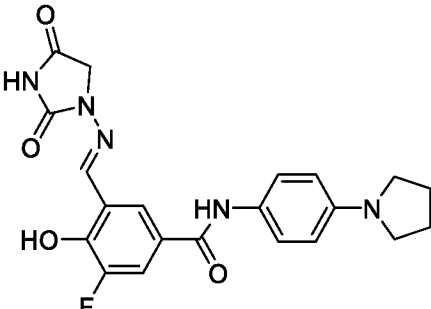
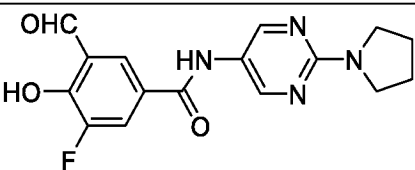
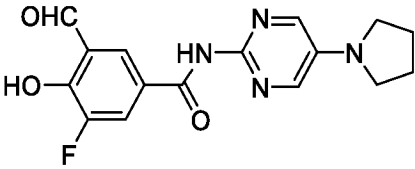
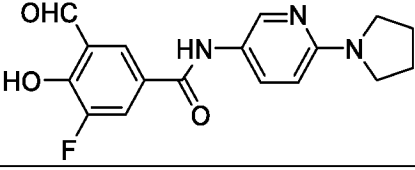
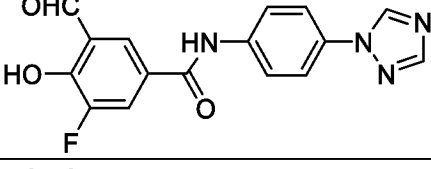
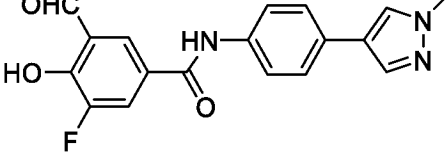
B18		N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)бензолсульфонамид
B19		N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-4-(пирролидин-1-ил)бензолсульфонамид
B20		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонимидамид
B21		3-фтор-N'-(4-фторфенил)-5-формил-4-гидроксибензогидразид
B22		фенил-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксифенил)карбамат
B23		4-(трифторметил)фенил (3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)карбамат
B24		4-фтор-N'-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксифенил)бензогидразид
B25		1-(3-формил-4-гидрокси-5-метоксифенил)-3-(пиридин-3-ил)мочевина
B26		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)бензамид

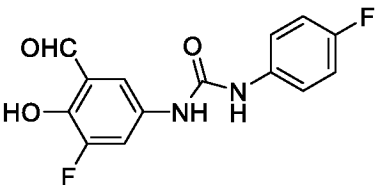
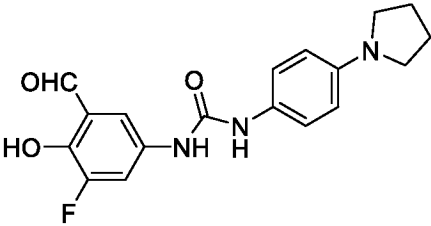
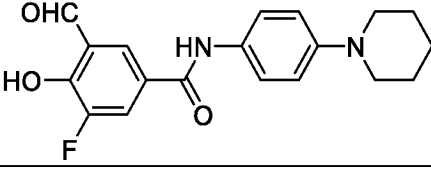
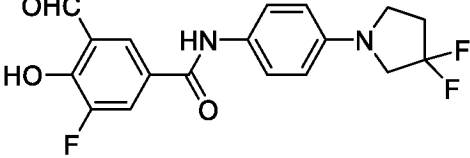
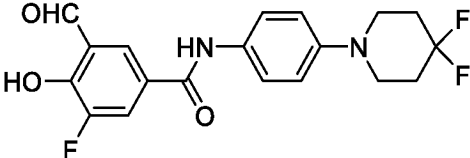
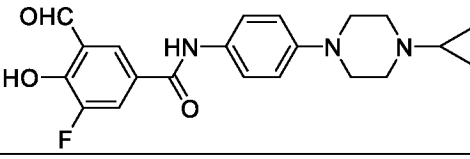
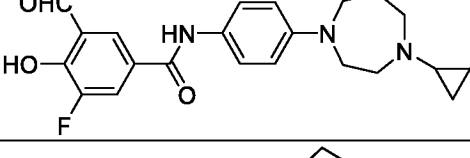
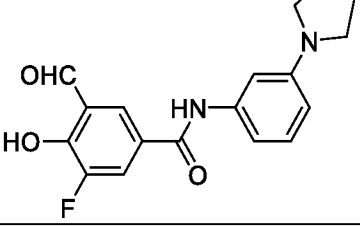
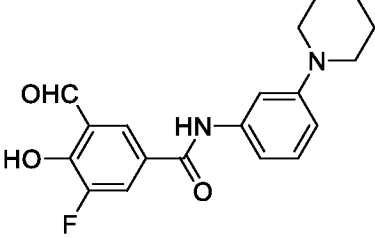
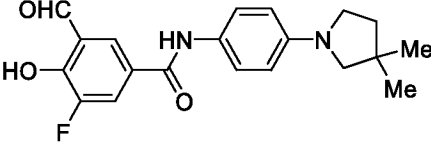
B27		N-(хроман-7-ил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B28		N-(3-(2-этоксизтокси)фенил)-3-формил-4-гидрокси-5-метоксибензамид
B29		2-фтор-6-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)фенол
B30		2-(((4-циклопропилпиперазин-1-ил)имино)метил)-6-фтор-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)фенол
B31		трет-бутил-4-((3-фтор-2-гидрокси-5-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)бензилиден)амино)пиперазин-1-карбоксилат
B32		2-фтор-6-((пиперазин-1-илимино)метил)-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)фенол

B33		2-фтор-6-((морфолиноимино)метил)-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)фенол
B34		N'-(3-фтор-2-гидрокси-5-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)бензилиден)ацето гидразид
B35		2-((2-циклопропилгидразоно)метил)-6-фтор-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)фенол
B36		(2-((2,2-диэтилгидразоно)метил)-6-фтор-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)фенол
B37		2-фтор-6-((2-фенилгидразоно)метил)-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)фенол
B38		2-фтор-6-((фенилимино)метил)-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)фенол

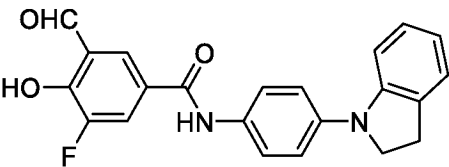
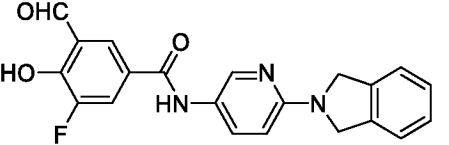
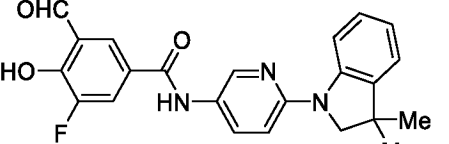
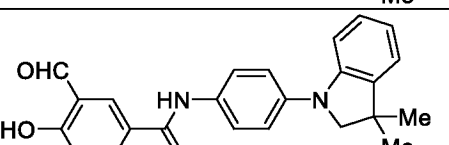
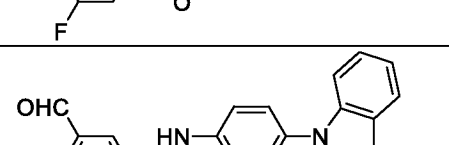
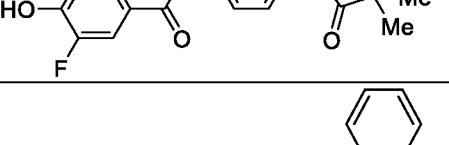
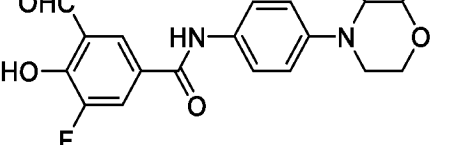
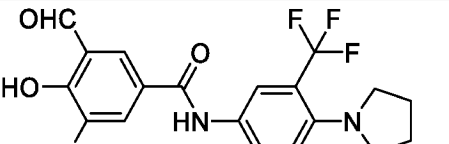
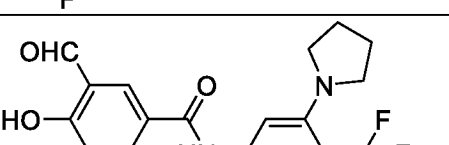
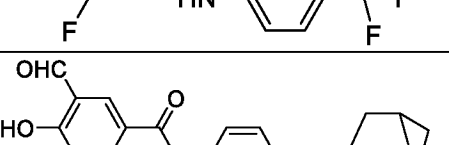
B45		3-(((4-циклопропилпиперазин-1-ил)имино)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B46		N-(трет-бутил)-4-((3-фтор-2-гидрокси-5-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)карбамоил)бензилиден)амино)пиперазин-1-карбоксамид
B47		3-фтор-4-гидрокси-5-((пиперазин-1-илимино)метил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B48		3-фтор-4-гидрокси-5-((морфолиноимино)метил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B49		3-((2-ацетилгидразоно)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид

B50		3-((2-циклопропилгидразоно)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B51		3-((2,2-диэтилгидразоно)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B52		3-фтор-4-гидрокси-5-((2-фенилгидразоно)метил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B53		3-фтор-4-гидрокси-5-((фенилимино)метил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B54		3-((бутилимино)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B55		3-фтор-4-гидрокси-5-((феноксиимино)метил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид

B56		3-((циклопропоксиимино)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B57		3-((2-карбамимидолилгидразоно)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B58		3-(((2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)имино)метил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B59		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензамид
B60		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(5-(пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)бензамид
B61		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид
B62		N-(4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B63		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)бензамид

B64		1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)мочевина
B65		1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)мочевина
B66		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)бензамид
B67		N-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B68		N-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B69		N-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B70		N-(4-(4-циклопропил-1,4-дизепан-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B71		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид
B72		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)бензамид
B73		N-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид

B74		N-(4-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B75		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фурано[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)фенил)бензамид
B76		3-фтор-5-формил-N-(4-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-4-гидроксибензамид
B77		N-(4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B78		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)фенил)бензамид
B79		N-(4-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B80		N-циклопропил-4-((3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)этинил)бензамид
B81		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(изоиндолин-2-ил)фенил)бензамид
B82		N-(4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B83		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(4-фенилпиперазин-1-ил)фенил)бензамид
B84		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)бензамид

B85		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)бензамид
B86		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(изоиндолин-2-ил)пиридин-3-ил)бензамид
B87		N-(6-(3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B88		N-(4-(3,3-диметилиндолин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B89		N-(4-(3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B90		N-(4-(2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B91		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид
B92		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил)бензамид
B93		N-(4-(((3s,5s,7s)-адамантан-1-ил)(метил)амино)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B94		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(метил(неопентил)амино)фенил)бензамид

B95		N-(4-((1s,4s)-7-азабикло[2,2,1]гептан-7-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B96		N-(4-((1R,5S)-8-азабикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B97		3-фтор-N-(6-(5-фторизоиндолин-2-ил)пиридин-3-ил)-5-формил-4-гидроксибензамид
B98		N-(6-(3,3-диметилиндолин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B99		3-фтор-N-(6-(5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-формил-4-гидроксибензамид
B100		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-1'-ил)пиридин-3-ил)бензамид
B101		N-(6-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид
B102		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид
B103		3-фтор-5-формил-N-(6-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-ил)-4-гидроксибензамид
B104		3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид

или их фармацевтически приемлемые соли.

Любая формула или соединение, приведенные в данном документе, например формулы (I), формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A и таблицы 1B,

предназначены для представления соединений, имеющих структуры, изображенные структурной формулой, а также некоторые вариации или формы. В частности, соединения любой приведенной в данном документе формулы могут содержать связи с ограниченным вращением и, следовательно, существовать в различных геометрических формах. Дополнительно, соединения любой формулы, приведенной в данном документе, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в разных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в рамках формулы. Таким образом, любая приведенная в данном документе формула предназначена для представления рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропоизомерных форм (например, геометрических форм) и их смесей в любом соотношении. Когда соединение таблицы 1A или таблицы 1B изображено с определенной стереохимической конфигурацией, в данном документе также предоставлена любая альтернативная стереохимическая конфигурация соединения, а также смесь стереоизомеров соединения в любом соотношении. Любое соединение таблицы 1A или таблицы 1B предназначено для представления рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропоизомерных форм (например, геометрических форм) и их смесей в любом соотношении. Кроме того, определенные структуры могут существовать в виде таутомеров или атропоизомеров. Кроме того, любая приведенная в данном документе формула предназначена для ссылки на гидраты, сольваты и аморфные формы таких соединений и их смесей, даже если такие формы явно не указаны. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой воду, а сольваты представляют собой гидраты.

Соединения формулы (A) и формулы (B) или таблицы 1A и таблицы 1B могут быть получены и/или составлены в виде фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п. Данные соли могут быть производными неорганических или органических кислот. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, гидросульфаты, сульфиты, гидросульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты,

пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприобутилаты, формилаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидрокси-бензоаты, метокси-бензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликолаты, тартраты и манделаты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли образуются, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла, либо ионом алюминия; либо координируется с органическим основанием. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические аминные соединения и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, трометамин, триметарнин, дициклогексиламин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-этилглюкамин, N-метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы, аминокислоты, такие как лизин, аргинин, гистидин и т.п. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают в себя соли, полученные из неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления нетоксичные органические основания представляют собой L-аминокислоты, такие как L-лизин и L-аргинин, трометамин, N-этилглюкамин и N-метилглюкамин. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Списки других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е издание, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1985,

Для соединения, описанного в данном документе, которое содержит основной атом азота, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области, например, путем обработки свободного основания с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота,

борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или с органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидрокси-малеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или любая совместимая смесь кислот, таких как приведенные в данном документе в качестве примеров, и любая другая кислота и их смесь, которые рассматриваются как эквиваленты или приемлемые заместители с учетом среднего уровня владения этой технологией.

Соединения, изображенные в данном документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, и понятно, что композиции и способы, предложенные в данном документе, охватывают все соли и сольваты соединений, изображенных в данном документе, а также несолевую и несольватную форму соединения, как понятно специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения соли соединений, предложенных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные примеры соединений, подробно описанных в данном документе, включая промежуточные соединения и конечные соединения, изображены в таблицах и в других местах в данном документе. Понятно, что в одном аспекте любое из соединений может применяться в способах, подробно описанных в данном документе, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые могут быть выделены и введены индивиду.

В одной вариации соединения данного изобретения представляют собой синтетические соединения, полученные для введения индивидууму. В другой вариации предложены композиции, содержащие соединение в существенно чистой форме. В другой вариации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другом вариации предложены способы введения соединения. Очищенные формы,

фармацевтические композиции и способы введения соединений являются пригодными для любого соединения или его формы, подробно описанной в данном документе.

Любая вариация или вариант осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , G_7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^j , R^k , R^m , R^n , R^p , R^q , R^r , R^s , R^t , R^u , R^v , R^{w1} , R^{w2} , R^x , R^y , R^{z1} , R^{z2} , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , m , n , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , предложенные в данном документе, могут быть объединены с любой другой вариацией или вариантом осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , G_7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^j , R^k , R^m , R^n , R^p , R^q , R^r , R^s , R^t , R^u , R^v , R^{w1} , R^{w2} , R^x , R^y , R^{z1} , R^{z2} , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , m , n , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} как если бы каждая комбинация была индивидуально и конкретно описана.

Любая вариация или вариант осуществления R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , L , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{f1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{p1} , R^{q1} , R^{r1} , R^{s1} , R^{t1} , R^{u1} , R^{v1} , R^{w1a} , R^{w2a} , R^x , R^{y1} , R^{z1a} , R^{z2a} , X_{1A} , X_{2A} , X_{3A} , X_{4A} , $m1$, R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , предложенные в данном документе, могут быть объединены с любой другой вариацией или вариантом осуществления R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , L , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{f1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{p1} , R^{q1} , R^{r1} , R^{s1} , R^{t1} , R^{u1} , R^{v1} , R^{w1a} , R^{w2a} , R^x , R^{y1} , R^{z1a} , R^{z2a} , X_{1A} , X_{2A} , X_{3A} , X_{4A} , $m1$, R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} как если бы каждая комбинация была индивидуально и конкретно описана.

Любая вариация или вариант осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , G_7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^j , R^k , R^m , R^n , R^p , R^q , R^r , R^s , R^t , R^u , R^v , R^{w1} , R^{w2} , R^x , R^y , R^{z1} , R^{z2} , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , m , n , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , L , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{f1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{p1} , R^{q1} , R^{r1} , R^{s1} , R^{t1} , R^{u1} , R^{v1} , R^{w1a} , R^{w2a} , R^x , R^{y1} , R^{z1a} , R^{z2a} , X_{1A} , X_{2A} , X_{3A} , X_{4A} , $m1$, R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , предложенные в данном документе, могут быть объединены с любой другой вариацией или вариантом осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 , G_7 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^j , R^k , R^m , R^n , R^p , R^q , R^r , R^s , R^t , R^u , R^v , R^{w1} , R^{w2} , R^x , R^y , R^{z1} , R^{z2} , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , m , n , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , L , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{f1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{p1} , R^{q1} , R^{r1} , R^{s1} , R^{t1} , R^{u1} , R^{v1} , R^{w1a} , R^{w2a} , R^x , R^{y1} , R^{z1a} , R^{z2a} , X_{1A} , X_{2A} , X_{3A} , X_{4A} , $m1$, R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} как если бы каждая комбинация была индивидуально и конкретно описана.

Варианты осуществления также относятся к фармацевтически приемлемым пролекарствам описанных в данном документе соединений и способам лечения с применением таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин «пролекарство» означает предшественник указанного соединения, который после введения субъекту выводит соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса,

такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при введении до физиологического pH преобразуется в соединение формулы (А) формулы (В)). «Фармацевтически приемлемое пролекарство» представляет собой пролекарство, которое нетоксично, биологически переносимо и в других отношениях биологически пригодно для введения субъекту. Иллюстративные процедуры выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985,

Варианты осуществления также относятся к фармацевтически активным метаболитам соединений, описанных в данном документе, и к применению таких метаболитов в способах, предложенных в данном документе. «Фармацевтически активный метаболит» означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения, описанного в данном документе, или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием обычных методик, известных или доступных в данной области. См., например, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Химические определения

Следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное. Любые неопределенные термины имеют свое признанное значение.

Термин «алкил» относится к одновалентной насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью или их комбинации, имеющей указанное число атомов углерода (т.е., C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые ввиду уровня среднего специалиста в данной области техники и предложенных в данном документе идей будут считаться эквивалентными любому из приведенных выше примеров.

Термин «алкокси» относится к –О-алкилу. Примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Термин «алкенил» относится к ненасыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью или их комбинации, имеющей указанное количество атомов углерода и имеющей одну или более двойных связей. Примеры алкенильных групп

включают, но не ограничиваются ими, этенил (или винил), аллил и бут-3-ен-1-ил. В данный термин включены цис- и транс-изомеры и их смеси.

Термин «алкинил» относится к ненасыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей указанное количество атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) и пропаргил ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

Термин «алкилен» относится к двухвалентной группе, которая является радикалом алкана. Алкилен может являться двухвалентным алкильным радикалом с прямой или разветвленной цепью. « C_{1-4} алкилен» относится к алкиленовым группам с 1–4 атомами углерода.

Термин «арил» относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 18 кольцевых атомов углерода, имеющей одно кольцо (фенильная группа) или множественное конденсированное кольцо (такое как нафтил, антраценил или инданил), в которых конденсированные кольца необязательно являются ароматическими, при условии, что место присоединения арильной группы к исходной структуре происходит через атом ароматического кольца. «Арил», как определено в данном документе, охватывает такие группы, как фенил и флуоренил.

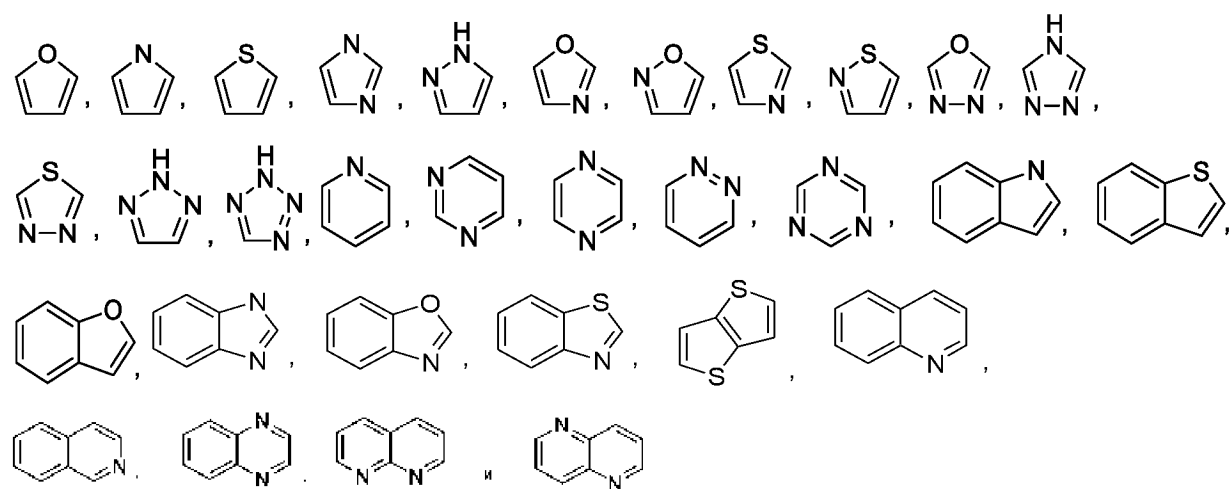
Термин «циклоалкил» относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 10 кольцевых атомов углерода, имеющим одно или более циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спиро-кольцевые системы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и тому подобное. Такие циклоалкильные группы включают, например, однокольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и т.п., или многокольцевые структуры, такие как адамантан и т.п. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой 3–6-членное кольцо.

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

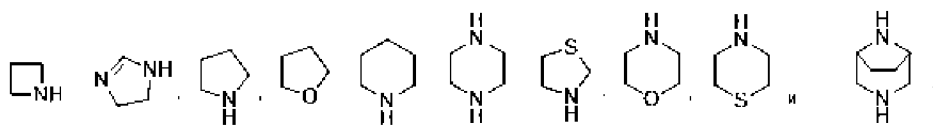
Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как описано выше, в

которой один или более атомов водорода в алкильной группе заменены галогеновой группой. Примеры таких групп включают, без ограничения, фторалкильные группы, такие как фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и подобные.

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



Термины «гетероциклил» или «гетероциклоалкил» относятся к насыщенной или частично ненасыщенной группе, имеющей одно кольцо или более конденсированных колец, включая конденсированные, мостиковые или спиро-кольцевые системы, и имеющую от 3 до 20 атомов в кольце, включая от 1 до 10 гетероатомов. Данные кольцевые атомы выбраны из группы, состоящей из углерода, азота, серы или кислорода. В определенных вариантах осуществления азот и/или атом(ы) серы гетероциклической группы необязательно окисляются с образованием фрагментов N-оксида, -S(O)- или -SO₂-. Иллюстративные примеры гетероциклических групп включают следующие объекты в форме правильно связанных фрагментов:



Термин «галоген» представляет собой хлор, фтор, бром или йод. Термин «галоген» представляет собой хлор, фтор, бром или йод.

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

Специалисты в данной области поймут, что виды, перечисленные или

проиллюстрированные выше, не являются исчерпывающими, и что также могут быть выбраны дополнительные виды в рамках данных определенных терминов.

Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или более заместителей, включая, но не ограничиваясь ими, такие заместители, как алкокси, ацил, ацилокси, карбонилалкокси, ациламино, amino, аминоксил, аминокарбониламино, аминокарбонилокси, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тиаалкил, циклоалкил, циклоалкенил, алкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, аралкил, аминосальфонил, сульфониламино, сульфонил, оксо, карбонилалкилкокси. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин «необязательно замещенный» означает, что указанная группа является незамещенной или замещенной одним или более заместителями. В тех случаях, когда термин «замещенный» используется для описания структурной системы, замещение подразумевается в любом положении с допустимой валентностью в системе. Когда группа или фрагмент имеют более одного заместителя, подразумевается, что заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеют один заместитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеют два заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержат три заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержат четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержат пять заместителей.

Любая формула, изображенная в данном документе, предназначена для представления соединения данной структурной формулы, а также определенных вариаций или форм. Например, приведенная в данном документе формула включает рацемическую форму или один или более энантиомерных, диастереомерных или геометрических изомеров или их смесь. Кроме того, любая приведенная в данном документе формула предназначена также для обозначения гидрата, сольвата или полиморфа такого соединения или их смеси.

Любая приведенная в данном документе формула также предназначена для обозначения немеченных форм, а также меченых изотопами форм соединений. Соединения, меченные изотопами, имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в данном документе, за исключением того, что один или более атомов

заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему раскрытию, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I , соответственно. Такие меченые изотопами соединения могут быть пригодны в метаболических исследованиях (предпочтительно с ^{14}C), исследованиях кинетики реакции (например, с ^2H или ^3H), методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарств или субстратов в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, соединение, меченное ^{18}F или ^{11}C , может быть особенно предпочтительно для исследований PET или SPECT. Исследования PET и SPECT могут быть выполнены, как описано, например, Brooks, D.J., "Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development," *NeuroRx* 2005, 2(2), 226-236, и цитируемыми там ссылками. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е., ^2H) может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или уменьшенные требования к дозировке). Соединения по данному описанию, меченные изотопами, и их пролекарства могут быть по существу получены путем проведения процедур согласно схемам или примерам и способам получения, описанным ниже, путем замены реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, на доступный реагент с мечеными изотопами атомами.

Номенклатура «C_{i-j}» с $j > i$, применяемая в данном документе к классу заместителей, предназначена для обозначения вариантов осуществления настоящего раскрытия, для которых независимо реализуется каждый и каждый из числа углеродных членов, от i до j , включая i и j . Например, термин C₁₋₃ независимо относится к вариантам осуществления, которые имеют один углеродный элемент (C₁), вариантам осуществления, которые имеют два углеродных элемента (C₂), и вариантам осуществления, которые имеют три углеродных элемента (C₃).

Любой дизаместитель, упомянутый в данном документе, предназначен для охвата различных возможностей присоединения, когда допускается более одной из таких возможностей. Например, ссылка на дизаместитель –A-B-, где $A \neq B$, относится в данном документе к такому дизаместителю с A, присоединенным к первому замещенному члену, и B, присоединенным ко второму замещенному члену, а также относится к такому дизаместителю, у которого A присоединен ко второму замещенному члену, а B

присоединен к первому замещенному члену.

Настоящее раскрытие также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, представленных формулой (A) и формулой (B), или соединений Таблиц 1A и 1B, и фармацевтические композиции, содержащие такие соли, и способы применения таких солей.

«Фармацевтически приемлемая соль» предназначена для обозначения соли свободной кислоты или основания соединения, представленного в данном документе, которое является нетоксичным, биологически переносимым или иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Смотрите, в целом, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, Конкретными фармацевтически приемлемыми солями являются те, которые фармакологически эффективны и пригодны для контакта с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение, описанное в данном документе, может иметь достаточно кислотную группу, достаточно основную группу, оба типа функциональных групп или более одной группы каждого типа и, соответственно, вступать в реакцию с рядом неорганических или органических оснований, а также неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, гидросульфаты, сульфиты, гидросульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприобутилаты, формилаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метокси-бензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ-гидроксibuтираты, гликолаты, тартраты и манделаты. Списки других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е издание, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1985,

Для соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B, которое содержит основной атом азота, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области, например, путем обработки свободного основания с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или с

органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидрокси-малеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактурионовая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или любая совместимая смесь кислот, таких как приведенные в данном документе в качестве примеров, и любая другая кислота и их смесь, которые рассматриваются как эквиваленты или приемлемые заместители с учетом среднего уровня владения этой технологией.

Настоящее раскрытие также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений формулы (A) или формулы (B), или к соединениям таблицы 1A и таблицы 1B, а также к способам лечения с применением таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин «пролекарство» означает предшественник указанного соединения, который после введения субъекту выводит соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при введении до физиологического pH преобразуется в соединение данной формулы). «Фармацевтически приемлемое пролекарство» представляет собой пролекарство, которое нетоксично, биологически переносимо и в других отношениях биологически пригодно для введения субъекту. Иллюстративные процедуры выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985,

Настоящее раскрытие также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (A) или формулы (B) или к соединениям таблицы 1A и таблицы 1B, а также к применению таких метаболитов в способах, предложенных в настоящем документе. «Фармацевтически активный метаболит» означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения формулы (A) или формулы (B), или соединений таблицы 1A и таблицы 1B, или соли любого из вышеперечисленных. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с

использованием обычных методик, известных или доступных в данной области. См., например, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Фармацевтические композиции

Для лечебных целей фармацевтические композиции, содержащие описанные в данном документе соединения, могут дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой вещество, которое не токсично и в других отношениях биологически пригодно для введения субъекту. Такие эксципиенты облегчают введение описанных в данном документе соединений и совместимы с активным компонентом. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают стабилизаторы, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связующие, красители, наполнители, эмульгаторы или модификаторы вкуса. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию представляют собой стерильные композиции. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены с использованием известных или доступных специалистам методик компаундирования.

Стерильные композиции также рассматриваются в настоящем раскрытии, включая композиции, которые соответствуют национальным и местным нормам, регулирующим такие композиции.

Описанные в данном документе фармацевтические композиции и соединения могут быть составлены в виде растворов, эмульсий, суспензий или дисперсий в подходящих фармацевтических растворителях или носителях или в виде пилюль, таблеток, лепешек, суппозиторий, саше, драже, гранул, порошков, порошков для восстановления или капсул. вместе с твердыми носителями в соответствии с обычными методами, известными в данной области, для приготовления различных лекарственных форм. Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию можно вводить подходящим путем доставки, таким как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или глазной пути, или путем ингаляции. В некоторых вариантах осуществления композиции составлены для внутривенного или перорального введения.

Для перорального введения соединения по настоящему раскрытию могут быть предложены в твердой форме, такой как таблетка или капсула, или в виде раствора,

эмульсии или суспензии. Для приготовления композиций для перорального применения соединения по настоящему раскрытию могут быть составлены для получения дозировки, например, от около 0,01 до около 50 мг/кг в день, или от около 0,05 до около 20 мг/кг в день, или от около 0,1 до около 10 мг/кг в день. Дополнительные дозировки включают от около 0,1 мг до 1 г в сутки, от около 1 мг до около 10 мг в сутки, от около 10 мг до около 50 мг в сутки, от около 50 мг до около 250 мг в сутки или от около 250 мг до 1 г ежедневно. Таблетки для перорального применения могут включать активный компонент (ы), смешанный с совместимыми фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как разбавители, дезинтегрирующие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подслащивающие агенты, ароматизирующие агенты, красители и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Примеры жидких пероральных наполнителей включают этанол, глицерин, воду и т.п. Крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), натрийглицолят крахмала, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота являются примерами дезинтегрирующих агентов. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин. Смазывающим агентом, если он присутствует, может быть стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. При желании таблетки могут быть покрыты материалом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки всасывания в желудочно-кишечном тракте или могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием.

Капсулы для перорального применения включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для приготовления твердых желатиновых капсул активный компонент (ы) может быть смешан с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены путем смешивания активного компонента с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликоля 400 или пропиленгликоля.

Жидкости для перорального введения могут быть в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или могут быть лиофилизованы или представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать: фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлоза, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия и тому подобное); неводные носители, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло),

пропиленгликоль, этиловый спирт или вода; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидрокси-бензоат или сорбиновая кислота); смачивающие агенты, такие как лецитин; и, при желании, ароматизаторы или красители.

Композиции по данному изобретению могут быть составлены для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенный, внутримышечный, внутривнутрибрюшинный, интраназальный или подкожный пути, агенты по настоящему раскрытию могут быть предложены в стерильных водных растворах или суспензиях, забуференных до подходящего pH и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы могут быть представлены в виде единичных доз, таких как ампулы или одноразовые инъекционные устройства, в многодозовых формах, таких как флаконы, из которых может быть извлечена соответствующая доза, или в твердой форме или предварительном концентрате, которые можно использовать для приготовления инъекционного состава. Иллюстративные инфузионные дозы составляют от около 1 до 1000 мкг/кг/минуту агента, смешанного с фармацевтическим носителем, в течение периода от нескольких минут до нескольких дней.

Для назального, ингаляционного или перорального введения фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить с использованием, например, состава в виде спрея, также содержащего подходящий носитель.

Для местного применения соединения по настоящему раскрытию могут быть составлены в виде кремов, мазей или аналогичного носителя, подходящего для местного введения. Для местного введения соединения по данному изобретению могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1% до около 10% от отношения лекарства к носителю. Другой способ введения агентов по настоящему раскрытию может использовать состав пластыря для трансдермальной доставки.

В контексте настоящего описания термины «лечение» или «лечащий» представляют собой подход к получению благоприятного или желаемого результата, включая клинические результаты. Для целей данного раскрытия благоприятные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются ими: уменьшение серьезности или подавление обострения заболевания, симптома или состояния, облегчение симптома и/или уменьшение степени симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с состоянием, остановка развития заболевания, симптом или состояние, облегчающие заболевание, симптом или состояние, вызывающие регресс заболевания, расстройства или симптома (с точки зрения серьезности или частоты негативных симптомов) или

прекращающие симптомы заболевания или патологического состояния. Благоприятные или желаемые результаты также могут заключаться в замедлении, остановке или обращении вспять прогрессирующего течения заболевания или патологического состояния. Например, положительные эффекты могут включать замедление прогрессирования болезни Паркинсона от более ранней стадии (например, продромальной стадии или стадии 1, 2 или 3) к более поздней стадии (например, стадии 4 или 5) или остановку болезни Паркинсона на продромальной стадии или ранней стадии.

Используемый здесь термин «отсрочка» развития заболевания или патологического состояния означает отсрочку, затруднение, замедление, стабилизацию и/или отсрочку развития заболевания или патологического состояния. Эта задержка может быть различной продолжительности в зависимости от истории болезни и/или человека, которого лечат. Как очевидно для специалиста в данной области, достаточная или значительная отсрочка может фактически включать профилактику в том смысле, что у индивидуума не развивается заболевание или патологическое состояние. Например, метод, который «задерживает» развитие болезни Паркинсона (например, у продромального индивидуума), представляет собой метод, который снижает вероятность развития заболевания в заданные временные рамки и/или уменьшает степень заболевания в заданные временные рамки, когда по сравнению с неиспользованием данного способа.

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

Примеры заболеваний, которые характеризуются агрегацией белков, включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, слабоумие с тельцами Леви (болезнь с тельцами Леви), болезнь Паркинсона с деменцией, множественную системную атрофию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, прогрессирующую супрануклеарную бледность. PSP) и болезнь Ниманна-Пика типа C, а также воспалительные заболевания, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), хронические пептические язвы, заболевание раздраженного кишечника, туберкулез, ревматоидный артрит, остеоартрит, хронический синусит, гепатит (например, гепатит B или C), подагру, волчанку, плеврит, экзему, гастрит, псориаз, псориатический артрит, васкулит, ларингит, аллергические реакции, рассеянный склероз, болезнь Крона, черепно-мозговую травму, CIDP (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия), инсульт, ишемическую болезнь сердца, атопический дерматит, вульгарные угри, розацеа, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, раны роговицы, заболевания роговицы,

ВПГ роговицы, болезнь Штаргардта (ювенильная дегенерация желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна, сепсис, диабетические раны, вирус простого герпеса, а также противогрибковые, антибактериальные, противовирусные и противоопухолевые заболевания или патологического состояния.

В одном аспекте соединения и фармацевтические композиции по настоящему раскрытию специфически нацелены на димеры белка TLR2, Таким образом, данные соединения и фармацевтические композиции могут применяться для предотвращения, обращения, замедления или ингибирования димеризации белков TLR2 с другими природными белковыми лигандами и применяться в способах по настоящему раскрытию для лечения неврологических и воспалительных заболеваний, связанных с ними или вызванных путем такой димеризации. В некоторых вариантах осуществления способы лечения нацелены на болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь с тельцами Леви, множественную системную атрофию, атопический дерматит, черепно-мозговую травму или рассеянный склероз. Соединения, композиции и способ по настоящему раскрытию также применяют для смягчения вредных эффектов, которые являются вторичными по отношению к димеризации и/или неправильному сворачиванию белков, таких как гибель нейрональных клеток. В другом аспекте соединения и фармацевтические композиции по настоящему раскрытию являются ингибиторами TLR9, В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтические композиции по настоящему раскрытию применяют в способах по настоящему раскрытию для лечения центральной нервной системы (ЦНС) и периферических расстройств. В некоторых вариантах осуществления способы лечения заболевания или патологического состояния нацелены на болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения тканей, хроническую боль или псориаз.

В некоторых аспектах соединения, композиции и способы по настоящему раскрытию применяют для ингибирования димеризации TLR2, В альтернативных аспектах соединения, композиции и способы по настоящему раскрытию применяют для ингибирования димеризации TLR2 с TLR1, или с TLR6, или с обоими.

В способах ингибирования по настоящему раскрытию «эффективное количество» означает количество, достаточное для уменьшения, замедления прогрессирования или обращения димеризации TLR2, Измерение степени димеризации может быть выполнено обычными аналитическими методами, такими как описанные ниже. Такая модуляция подходит во множестве настроек, в том числе в анализах *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления таких способов клетка представляет собой нервную клетку или клетку

НЕК или ТНР.

В способах лечения по настоящему раскрытию «эффективное количество» означает количество или дозу, достаточную для того, чтобы в целом вызвать желаемый терапевтический эффект у субъектов, нуждающихся в таком лечении. Эффективные количества или дозы соединений по настоящему раскрытию могут быть определены обычными методами, такими как моделирование, увеличение дозы или клинические испытания, принимая во внимание стандартные факторы, например, способ или путь введения или доставку лекарственного средства, фармакокинетику возбудитель, серьезность и течение инфекции, состояние здоровья, состояние и вес субъекта и заключение лечащего врача. Типовая доза находится в диапазоне от около 1 мкг до 2 мг активного агента на килограмм веса тела субъекта в день, например, около от 0,05 до 100 мг/кг/день, или около от 1 до 35 мг/кг/день, или около от 0,1 до 10 мг/кг/день. В альтернативных вариантах осуществления типовая доза находится в диапазоне от около 1 мг до около 1 г в день или около 1–500, 1–250, 1–100, 1–50, 50–500 или 250–500 мг в день. Общая доза может быть дана в виде единичных или разделенных дозированных единиц (например, BID, TID, QID).

После улучшения состояния пациента дозу можно скорректировать для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка или частота введения, или и то, и другое могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется желаемый терапевтический или профилактический эффект. Конечно, если симптомы уменьшились до должного уровня, лечение можно прекратить. Однако пациентам может потребоваться прерывистое лечение на длительной основе при повторном появлении симптомов. Пациентам также может потребоваться хроническое лечение на длительной основе.

Комбинации лекарственных средств

Соединения по данному изобретению, описанные в данном документе, могут применяться в фармацевтических композициях или способах в комбинации одним или более дополнительными активными компонентами при лечении нейродегенеративных расстройств. Дополнительные активные компоненты для лечения рака включают другие противораковые терапевтические средства или агенты, которые смягчают неблагоприятные эффекты химиотерапевтических агентов против рака. Такие комбинации могут служить для повышения эффективности, облегчения симптомов других заболеваний, уменьшения одного или более побочных эффектов или уменьшения необходимой дозы соединения по данному изобретению. Дополнительные активные компоненты могут вводиться в отдельной фармацевтической композиции соединения по

настоящему раскрытию или могут быть включены с соединением по настоящему раскрытию в единую фармацевтическую композицию. Дополнительные активные компоненты можно вводить одновременно с, до или после введения соединения по настоящему изобретению.

Комбинированные агенты включают дополнительные активные компоненты, которые известны или обнаружены как эффективные при лечении заболеваний, расстройств, состояний и симптомов, обсуждаемых в данном документе, включая те, которые активны против другой мишени, связанной с заболеванием, расстройством или симптомом, например, но не ограничиваясь ими, а) соединения, которые устраняют неправильное сворачивание белков (такие как лекарственные средства, которые снижают продукцию данных белков, увеличивают их клиренс или изменяют их агрегацию и/или размножение); б) соединения, которые лечат симптомы таких расстройств (например, заместительная терапия дофамином); и с) лекарственные средства, которые действуют как нейропротекторы посредством дополнительных механизмов (например, те, которые нацелены на аутофагию, те, которые являются антиоксидантами, и те, которые действуют посредством других механизмов, такие как антагонисты аденозина A2A).

Например, композиции и составы по настоящему раскрытию, а также способы лечения могут дополнительно включать другие лекарственные средства или фармацевтические препараты, например другие активные агенты, подходящие для лечения или паллиативного лечения неврологических или воспалительных заболеваний, связанных с димеризацией TLR2 или вызванных ею, например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь с тельцами Леви (LBD) и множественная системная атрофия (MSA) или связанные с ними симптомы или состояния. Например, фармацевтические композиции по настоящему раскрытию могут дополнительно содержать один или более таких активных агентов, а способы лечения могут дополнительно включать введение эффективного количества одного или более таких активных агентов. В определенных вариантах осуществления дополнительными активными агентами могут быть антибиотики (например, антибактериальные или бактериостатические пептиды или белки), например те, которые эффективны против грамположительных или отрицательных бактерий, жидкостей, цитокинов, иммунорегуляторных агентов, противовоспалительных агентов, агентов, активирующих комплемент, таких как пептиды или белки, содержащие коллагеноподобные домены или фибриноген-подобные домены (например, фиколин), углеводсвязывающие домены и т.п. и их комбинации. Дополнительные активные агенты включают те, которые используются в таких композициях и способах, включая лекарственные средства для дофаминной

терапии, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT), ингибиторы моноаминоксидазы, корректоры нарушений когнитивных функций (такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин), антагонисты рецептора аденозина 2А, ингибиторы бета-секретазы, или ингибиторы гамма-секретазы. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение по настоящему раскрытию может быть объединено в фармацевтическую композицию или способ лечения одним или более лекарственными средствами, выбранными из группы, состоящей из: такрин (Cognex), донепезил (Aricept), ривастигмин (Exelon), галантамин (Reminyl), физостигмин, неостигмин, икопезил (CP-118954, 5,7-дигидро-3-[2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло-[4,5-f]-1,2-бензизоксазол-6-он малеат), ER-127528 (4-[(5,6-диметокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил] метил-1-(3-фторбензил)пиперидина гидрохлорид), занапезил (ТАК-147; 3-[1-(фенилметил)пиперидин-4-ил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-8-ил)-1-пропанфумарат), метрифонат (Т-588; (-)-R-альфа.-[[2-(диметиламино)этокси]метил]бензо[b]тиофен-5-метанола гидрохлорид), FK-960 (N-(4-ацетил-1-пиперазинил)-п-фторбензамид-гидрат), TCH-346 (N-метил-N-2-пиропинилдибенз[b-f]оксепин-10-метанамин), SDZ-220-581 ((S)-альфа-амино-5-(фосфонометил)-[1,1'-бифенил]-3-пропионовая кислота), мемантин (Namenda/Exiba) и 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан-1-амин (Neramexane), таренфлурбил (Flurizan), трамипросат (Alzhemed), клиохинол, ПБТ-2 (производное 8-гидроксихинилона), 1-(2-(2-нафтил)этил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин, гиперзин А, позатирелин, лейпролид или его производные, испрониклин, (3-аминопропил)(н-бутил)фосфиновая кислота (SGS-742), N-метил-5-(3-(5-изопропоксипиридинил))-4-пентен-2-амин (испрониклин), 1-деканаминий, N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-N-метил-N-октил-, внутренняя соль (zt-1), салицилаты, аспирин, амоксиприн, бенорилат, холина салицилат магния, дифлунизал, фаисламин, метилсалицилат, салицилат магния, салицилсалицилат, диклофенак, ацеклофенак, ацеметацин, бромфенак, этодолак, индометацин, набуметон, сулиндак, толметин, ибупрофен, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флурбипрофен, кетопрофен, кеторолак, локсопрофен, напроксен, тиапрофеновая кислота, супрофен, мефенаминовая кислота, меклофенамовая кислота, фенилбутазон, азапропазон, метамизол, оксифенбутазон, сульфинпразон, пироксикам, лорноксикам, мелоксикам, теноксикам, целекоксиб, эторикоксиб, люмиракоксиб, парекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, нимесулид, арилалкановые кислоты, 2-арилпропионовые кислоты (профены), N-арилантраниловые кислоты (фенаминовые кислоты), производные пиразолидина, оксикамы, ингибиторы ЦОГ-2, сульфонанилиды, незаменимые жирные кислоты и минозак (2-(4-(4-метил-6-фенилпиридазин-3-

ил)пиперазин-1-ил)пиримидина дигидрохлорид гидрат) или их комбинация.

Способы применения

Соединения и фармацевтические композиции в данном документе могут применяться для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, включающие введение нуждающемуся в этом индивидууму соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (A) или формулы (B), или соединение таблицы 1A или таблицы 1B, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2. В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в данном документе, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2,

В данном документе также предложено применение соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2. В некоторых вариантах осуществления предложено применение по меньшей мере одного химического соединения, как описано в данном документе, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2,

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни с тельцами Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, прогрессирующего супрануклеарного паралича (PSP), болезни Ниманна-Пика типа C, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни

легких (COPD), хронических пептических язв, раздраженного заболевания кишечника, туберкулеза, ревматоидного артрита, остеоартрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона, черепно-мозговой травмы, СИДР (хронической воспалительной демиелинизирующей сердечной полинейропатии), инсульта, ишемической болезни сердца, атопического дерматита, обыкновенных угрей, розацеа, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, ран роговицы, заболеваний роговицы, ВПГ роговицы, болезни Штаргардта (ювенильной дегенерации желтого пятна), возрастной дегенерации желтого пятна, сепсиса, диабетических ран, вируса простого герпеса и противогрибковых, антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых заболеваний или патологических состояний. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни с тельцами Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, воспалительных заболеваний, астмы, хронических заболеваний, обструктивной болезни легких (COPD), хронической язвенной болезни, туберкулеза, ревматоидного артрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона и черепно-мозговых травм.

Также предложены способы вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке или модуляции, предотвращения, замедления, обращения или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, которые включают приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления предложены способы вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке или модуляции, предотвращения, замедления, обращения или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, включающие приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного химического соединения, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования активации TLR2 в клетке, включающие приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или

фармацевтически приемлемой соль любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции, содержащей любую из вышеперечисленных, причем приведение в контакт осуществляют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

Также в настоящем документе предложены композиции, содержащие одно или более соединений формулы (A) или формулы (B), или соединение таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для применения в препятствовании гетеродимеризации TLR2 в клетке или модулировании, предотвращении, замедлении, реверсировании или ингибировании гетеродимеризации TLR2 в клетке. В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в данном документе, для применения для вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке или для модуляции, предотвращения, замедления, обращения или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке.

Дополнительно в настоящем документе предложено применение по меньшей мере одного химического соединения, как описано в данном документе, такого как соединение формулы (A) или формулы (B), или соединения из таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соль любого из вышеперечисленных, при производстве лекарств для вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 или модуляции, предотвращения, замедления, обращения или ингибирования гетеродимеризации TLR2,

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9, включающие введение нуждающемуся в этом индивидууму соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных.

В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (A) или формулы (B), или соединение таблицы 1A или таблицы 1B, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9, В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в данном документе, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9,

В данном документе также предложено применение соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, в производстве

лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9, В некоторых вариантах осуществления предложено применение по меньшей мере одного химического соединения, как описано в данном документе, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9,

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой центральную нервную систему (ЦНС) или периферическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения тканей, хроническую боль или псориаз.

Также предложены способы ингибирования TLR9 в клетке, включающие приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования TLR9 в клетке, которые включают приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного химического соединения, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования активации TLR9 в клетке, включающие приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции, содержащей любую из вышеперечисленных, причем приведение в контакт осуществляют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

В настоящем документе также предложены композиции, содержащие одно или более соединений формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для применения в ингибировании TLR9 в клетке. В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в данном документе, для применения для ингибирования TLR9 в клетке.

Дополнительно в настоящем документе предложено применение по меньшей мере одного химического соединения, как описано в данном документе, такого как соединение формулы (A) или формулы (B), или соединения из таблицы 1A или таблицы 1B или его

таутомера, или фармацевтически приемлемой соль любого из вышеперечисленных, при производстве лекарств для ингибирования TLR9,

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения, такие как соединение формулы (A) или формулы (B), или соединение из таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, ингибируют как TLR2, так и TLR9, В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9, включающие введение нуждающемуся в этом индивидууму соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9, В некоторых вариантах осуществления предложены композиции, содержащие по меньшей мере одно химическое соединение, как описано в данном документе, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9,

В данном документе также предложено применение соединения формулы (A) или формулы (B), или соединения таблицы 1A или таблицы 1B или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9, В некоторых вариантах осуществления предложено применение по меньшей мере одного химического соединения, как описано в данном документе, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2 и/или ингибированием TLR9,

Наборы

Также предложены изделия и наборы, содержащие любое из предложенных здесь

соединений или фармацевтических композиций. Изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предложенную в данном документе. Этикетка на контейнере может указывать, что фармацевтическая композиция применяется для предотвращения, лечения или подавления состояния, описанного в данном документе, и может также указывать направления для *in vivo* или *in vitro* применения.

В одном аспекте в данном документе предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанные в данном документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, у нуждающегося в этом индивидуума и/или инструкции по применению при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9, у индивидуума, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые могут применяться при введении соединения или композиции, такие как флаконы, шприцы или внутривенные пакеты. Набор также может содержать стерильную упаковку.

Общие синтетические методы

Соединения по настоящему раскрытию могут быть получены с помощью ряда способов, как в целом описано ниже и более конкретно в примерах ниже (таких как схемы, представленные в примерах ниже). В нижеследующих описаниях процессов следует понимать, что символы, используемые в изображенных формулах, представляют те группы, которые описаны выше в отношении формул в данном документе.

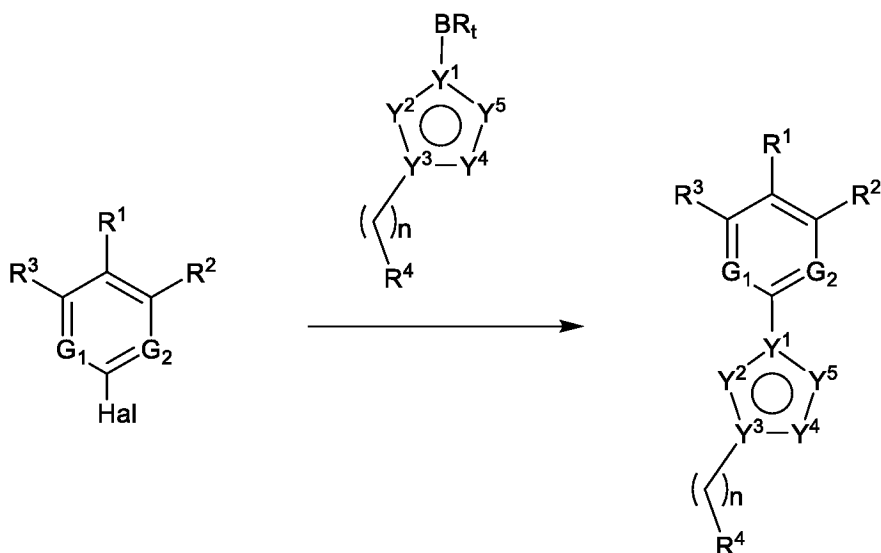
Там, где желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую обычную методику для отделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены реакцией смеси энантиомеров, например, рацемат и соответствующее хиральное соединение. Затем диастереомеры могут быть отделены любым удобным способом, например кристаллизацией, и желаемый энантиомер может быть извлечен. В другом способе разделения рацемат может быть отделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если желательно, конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных процессов.

Хроматография, перекристаллизация и другие обычные методы разделения могут также использоваться с промежуточными соединениями или конечными продуктами, где желательно получить конкретный изомер соединения или иным образом очистить продукт реакции.

Также рассматриваются сольваты соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и часто образуются в процессе кристаллизации. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-1,

Схема A-1,

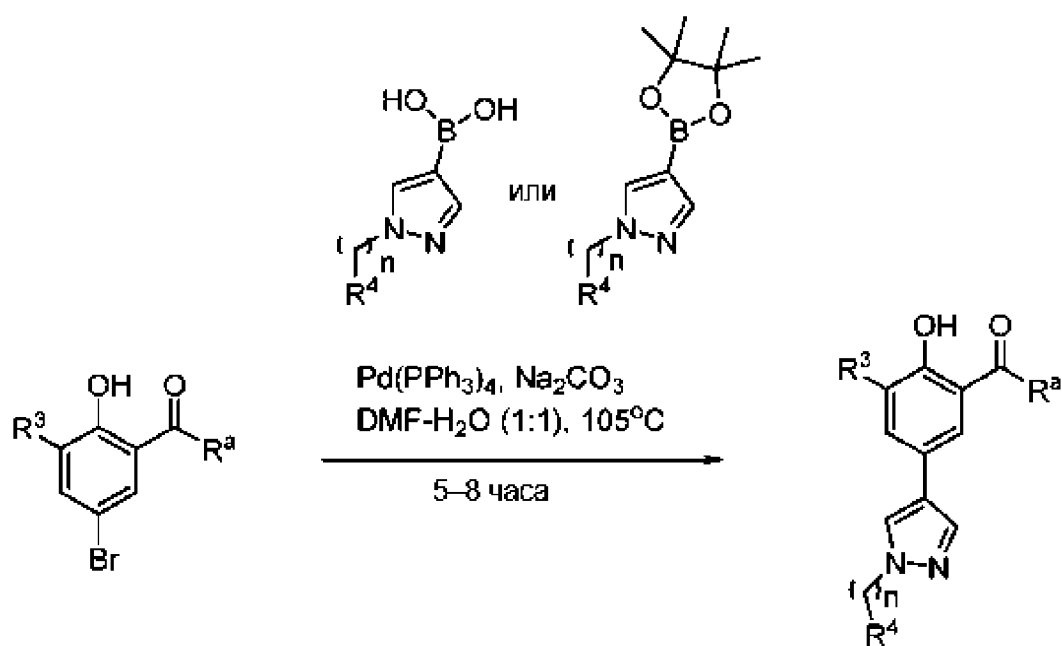


где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , G_1 , G_2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 и n являются такими, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе; Hal представляет собой галоген; t равно 2 или 3; и R представляет собой $-OH$, $-Oalkyl$ или



В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы A-1 соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-1a.

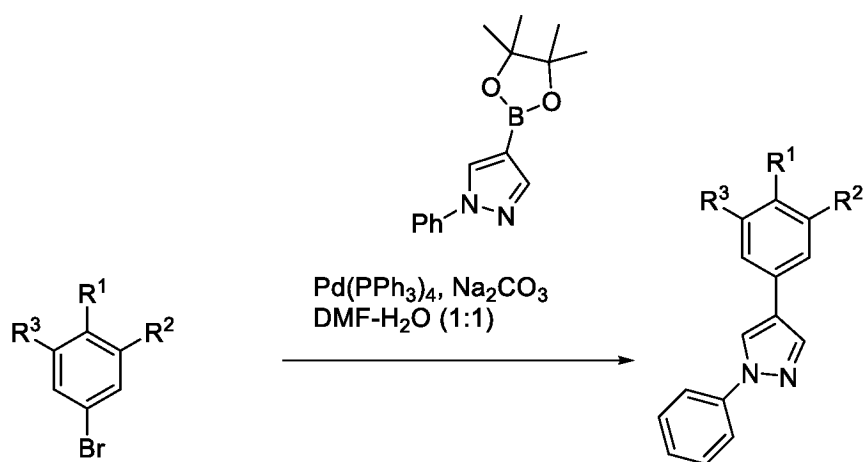
Схема A-1a.



где R^3 , R^4 , R^a и n являются такими, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе.

В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы A-1 соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-1b.

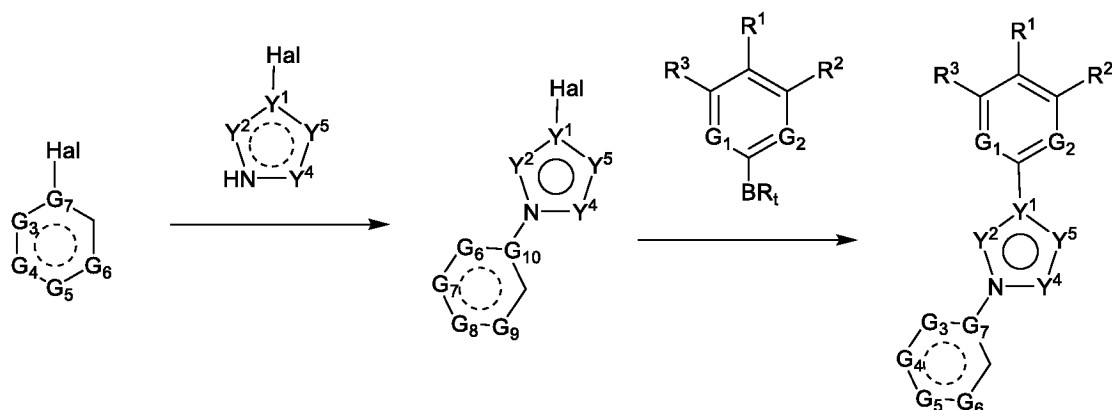
Схема A-1b.



где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-2,

Схема А-2,



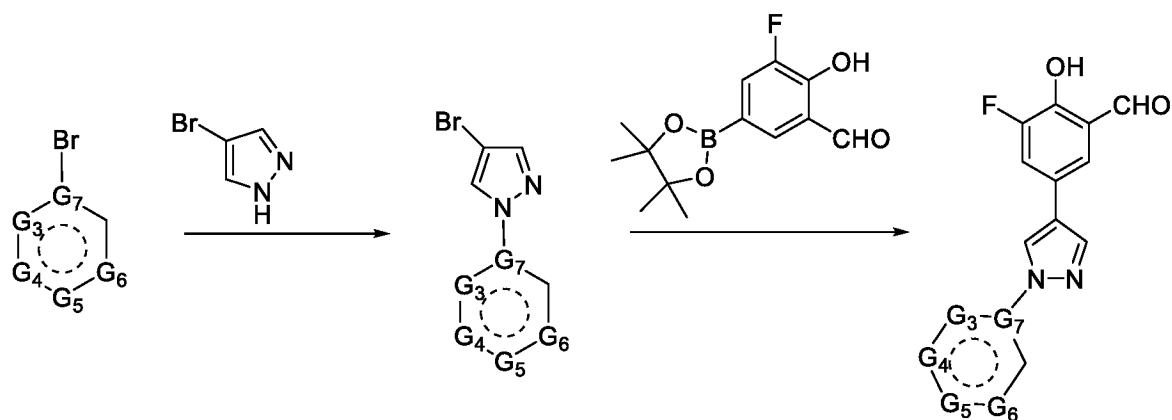
где R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^4 , Y^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для формулы (А), или любая их вариация подробно описана в данном документе; Hal представляет собой галоген; t равно 2 или 3; и R представляет собой $-OH$, $-O$ алкил или

галоген, или $-BR_t$ представляет собой

или

В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы А-2 соединения формулы (А) могут быть синтезированы согласно Схеме А-2а.

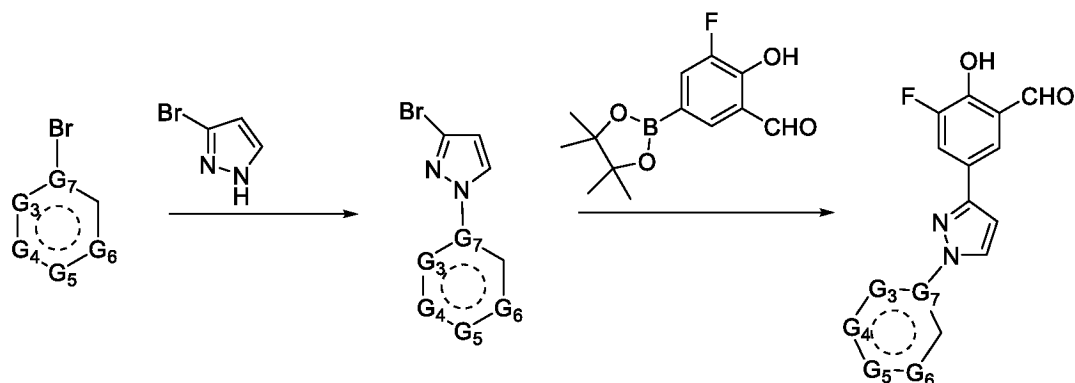
Схема А-2а.



где G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для формулы (А), или любая их вариация подробно описана в данном документе.

В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы А-2 соединения формулы (А) могут быть синтезированы согласно Схеме А-2b.

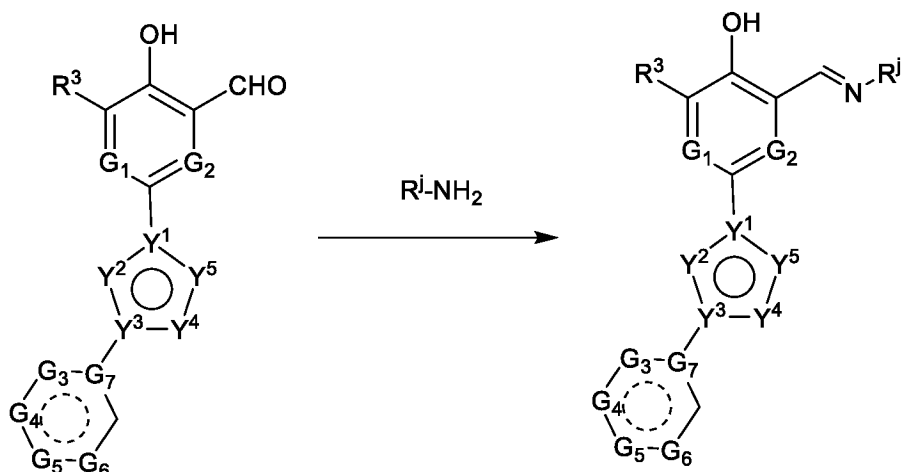
Схема A-2b.



где G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-3,

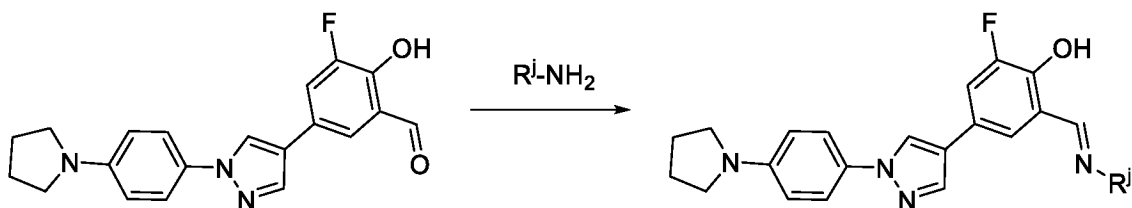
Схема A-3,



где R^3 , R^j , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе.

В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы A-3 соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-3-A.

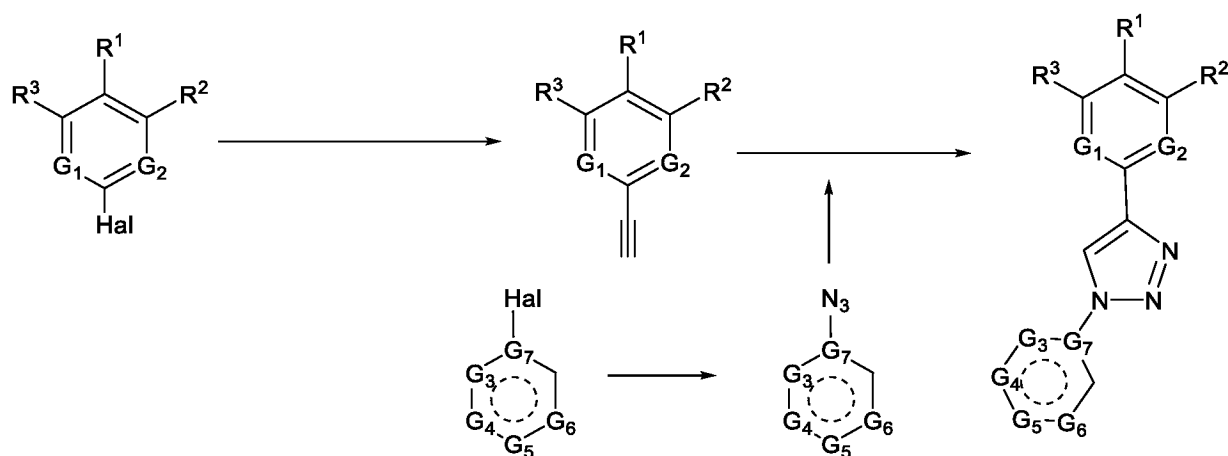
Схема A-3-A.



где R^j является таким, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-4,

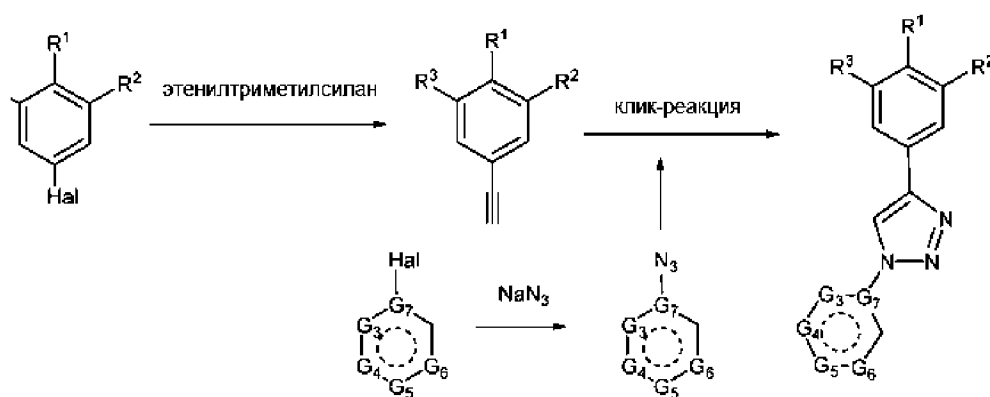
Схема A-4,



где R^1 , R^2 , R^3 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе, и Hal представляет собой галоген.

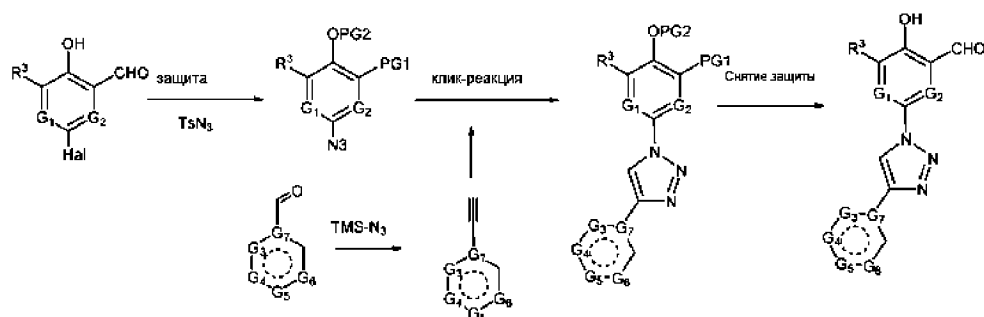
В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы A-4 соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-4-A.

Схема A-4-A,



где R^1 , R^2 , R^3 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе, и Hal представляет собой галоген.

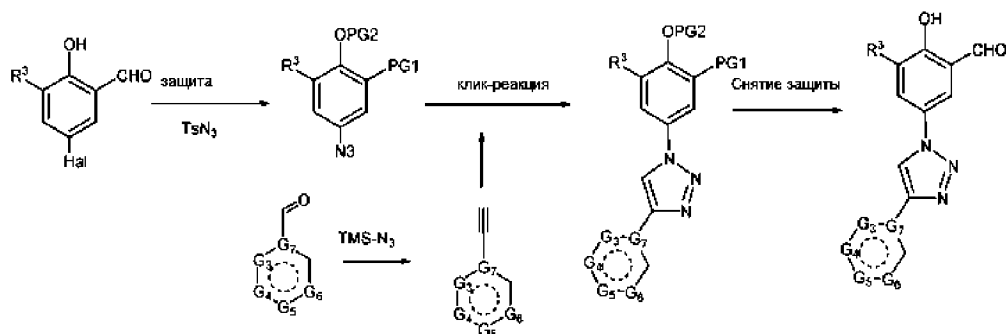
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-5,



где R^3 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе, Hal представляет собой галоген, и PG1 и PG2 являются подходящими защитными группами.

В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы A-5 соединения формулы (A) могут быть синтезированы согласно Схеме A-5-A.

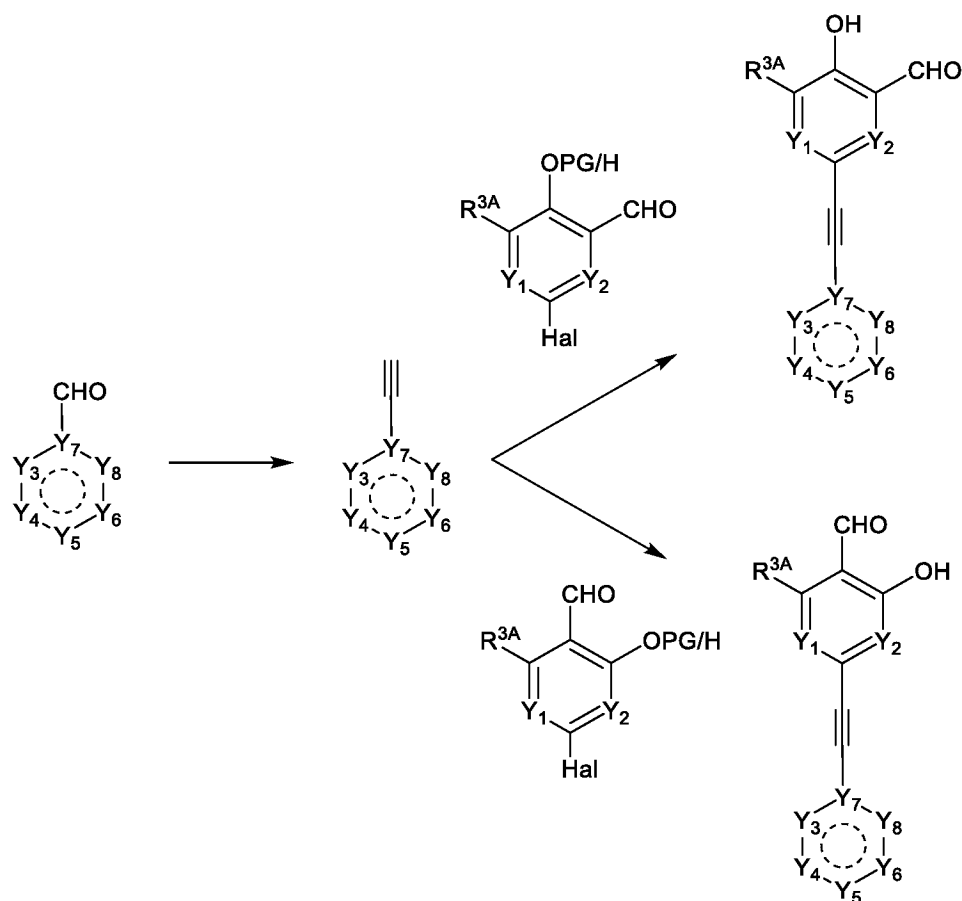
Схема A-5-A,



где R^3 , G_3 , G_4 , G_5 , G_6 и G_7 являются такими, как определено для формулы (A), или любая их вариация подробно описана в данном документе, Hal представляет собой галоген, и PG1 и PG2 являются подходящими защитными группами.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (B) могут быть синтезированы согласно Схеме B-1,

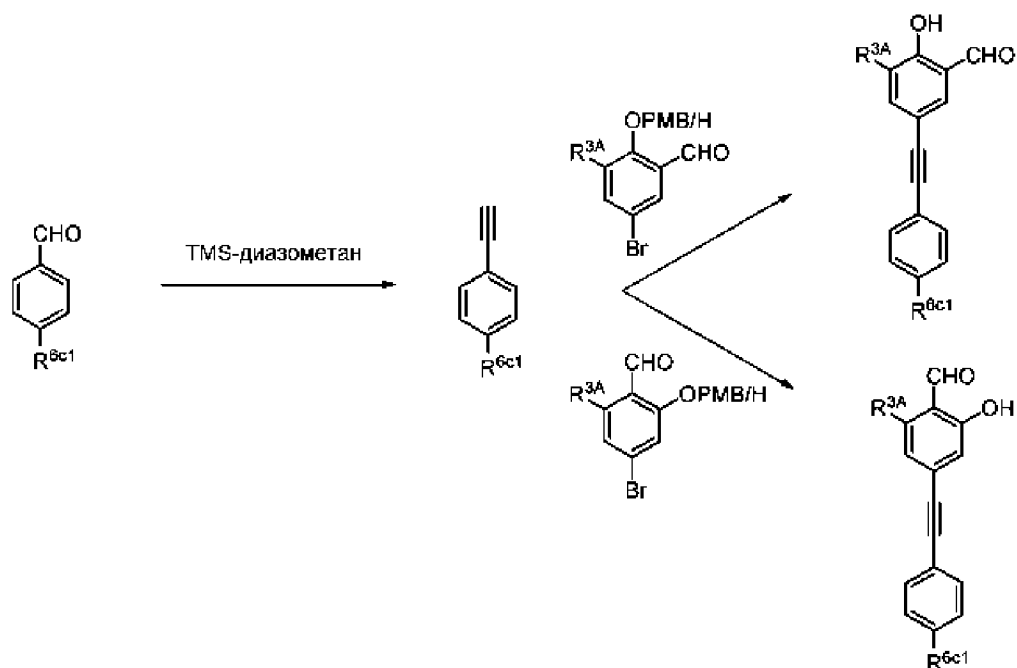
Схема В-1,



где R^{3A} , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 являются такими, как определено для формулы (B), или любая их вариация подробно описана в данном документе; Hal представляет собой галоген; и PG представляет собой любую подходящую защитную группу. В некоторых вариантах подходящая защитная группа не является обязательной, и на фенольной группе нет защитной группы. В других вариантах подходящей защитной группой является группа PMB (4-метоксибензил).

В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы В-1 соединения формулы (B) могут быть синтезированы согласно Схеме В-1а.

Схема В-1а.



где R^{3A} и R^{6c1} являются такими, как определено для формулы (В), или любая их вариация подробно описана в данном документе. В некоторых вариантах РМР является подходящей защитной группой для ароматического спирта. В некоторых вариантах подходящая защитная группа не является обязательной, и на фенольной группе нет защитной группы.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (В) могут быть синтезированы согласно Схеме В-2А или Схеме В-2В.

Схема В-2А.

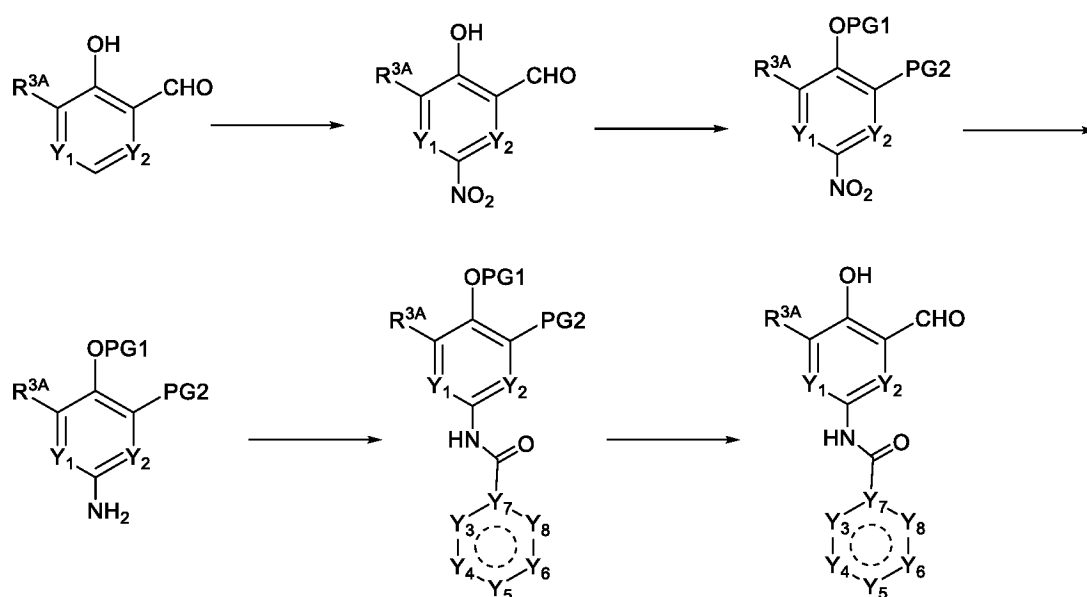
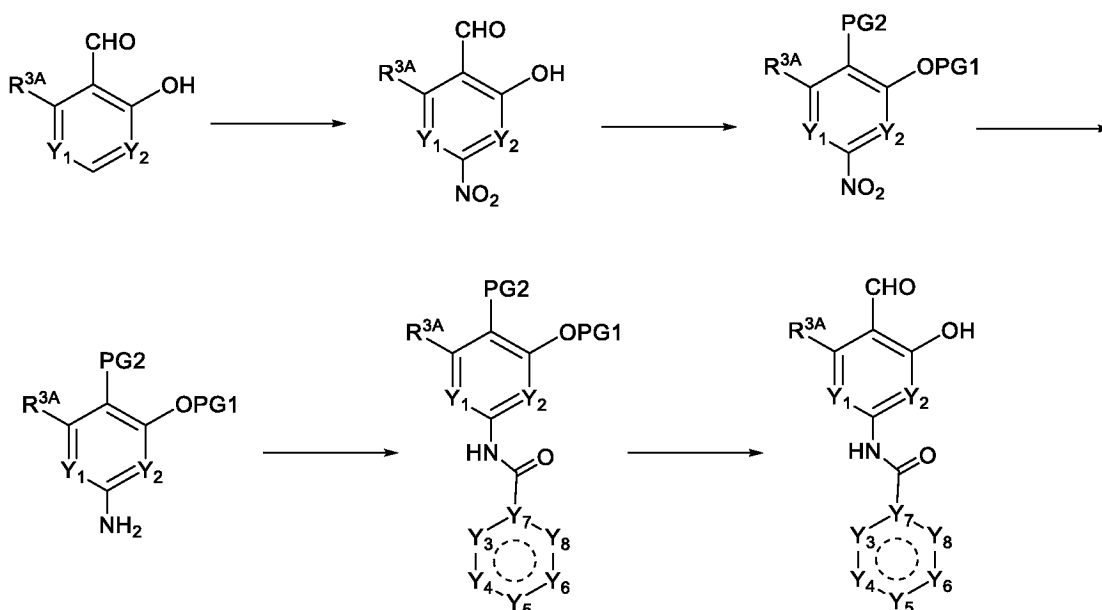


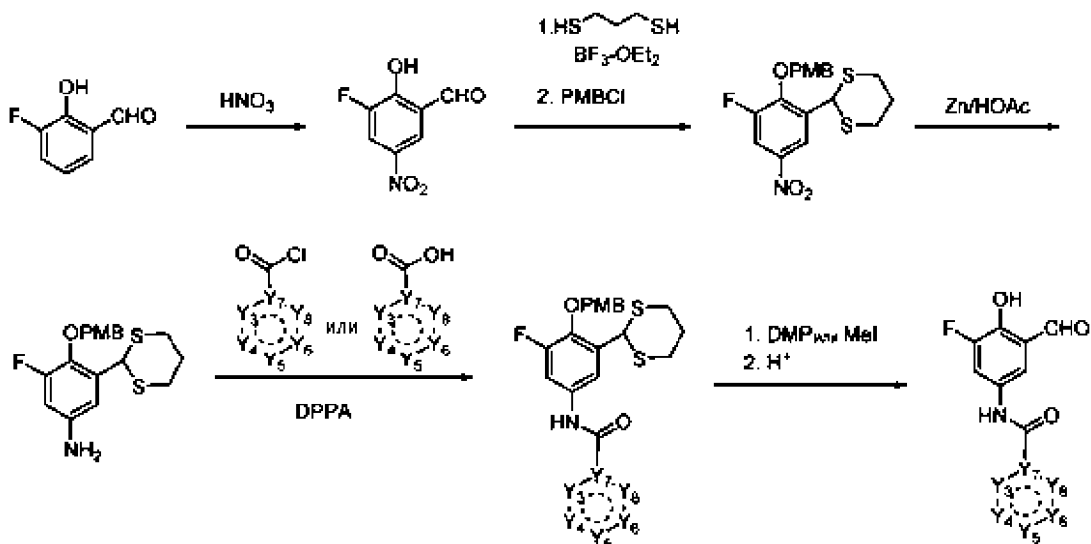
Схема В-2В,



где R^{3A} , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 являются такими, как определено для формулы (В), или любая их вариация подробно описана в данном документе; и PG1 и PG2 являются подходящими защитными группами.

В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы В-2А соединения формулы (В) могут быть синтезированы согласно Схеме В-2Аа.

Схема В-2Аа.



где Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 являются такими, как определено для формулы (В), или любая их вариация подробно описана в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (В) могут быть синтезированы согласно Схеме В-3А или Схеме В-3В.

Схема В-3А,

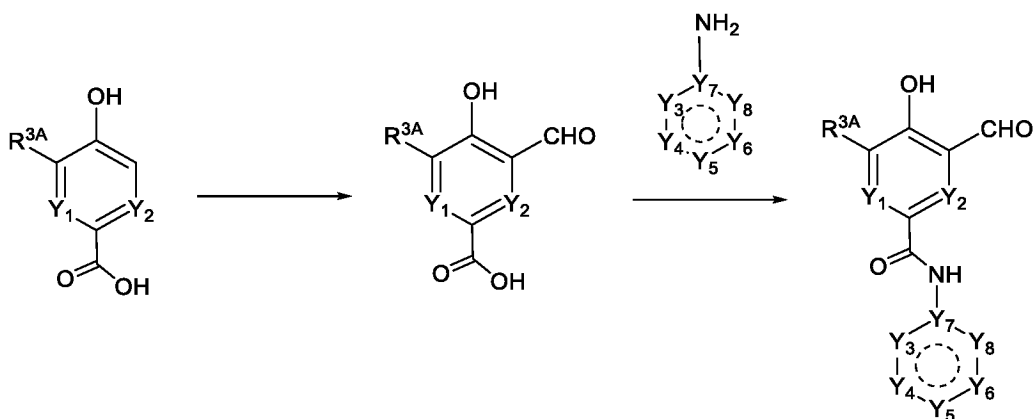
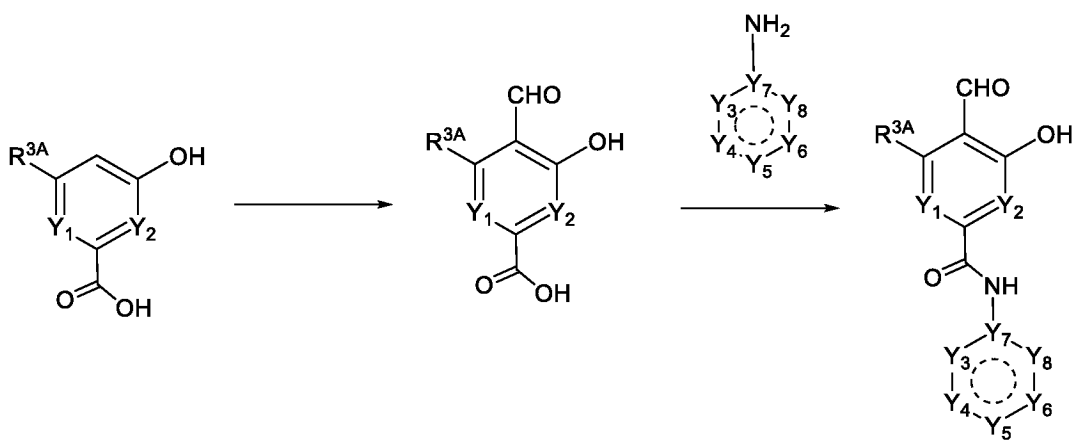


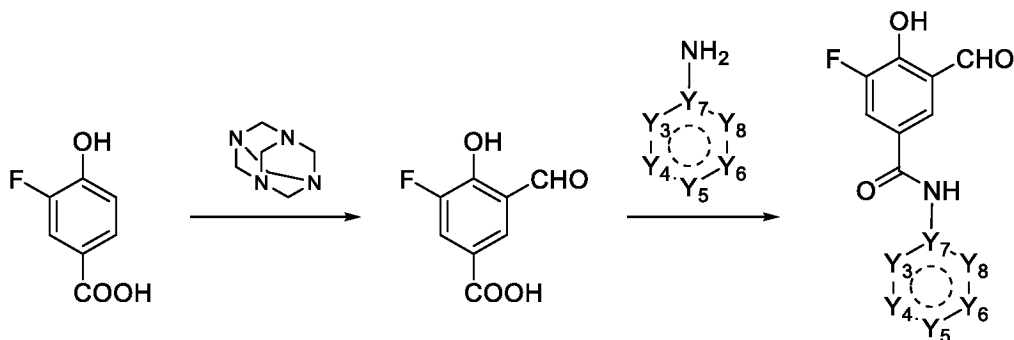
Схема В-3В,



где R^{3A}, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇ и Y₈ являются такими, как определено для формулы (В), или любая их вариация подробно описана в данном документе.

В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы В-3А соединения формулы (В) могут быть синтезированы согласно Схеме В-3Аа.

Схема В-3Аа.



где Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇ и Y₈ являются такими, как определено для формулы (В), или любая их вариация подробно описана в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (В) могут быть синтезированы согласно Схеме В-4А или Схеме В-4В.

Схема В-4А,

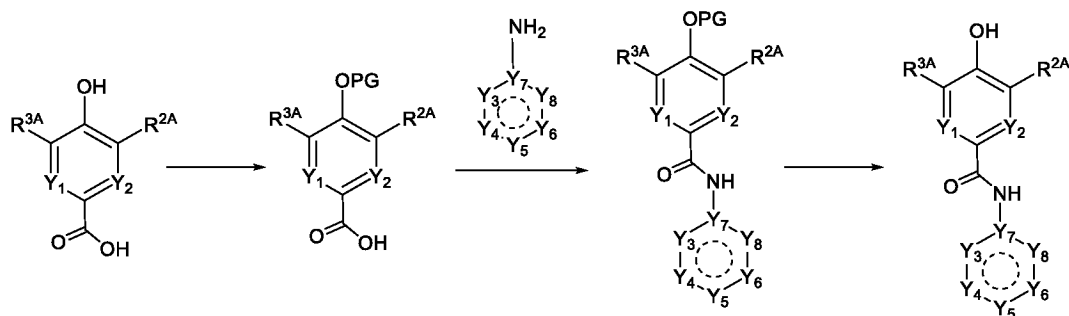
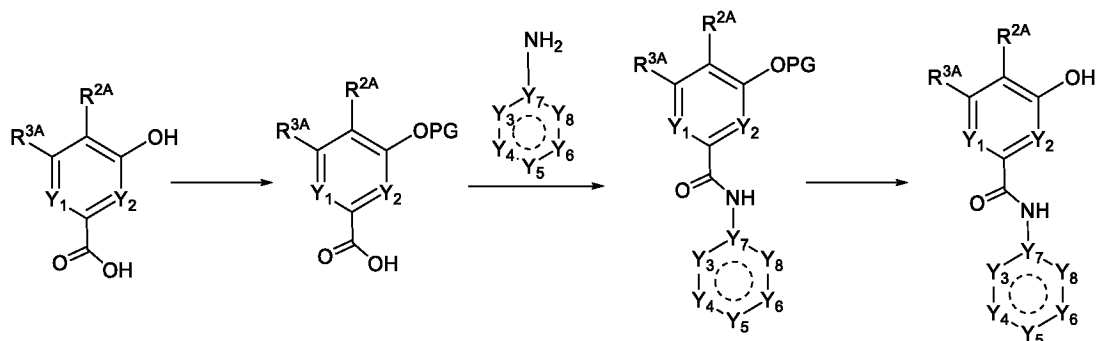


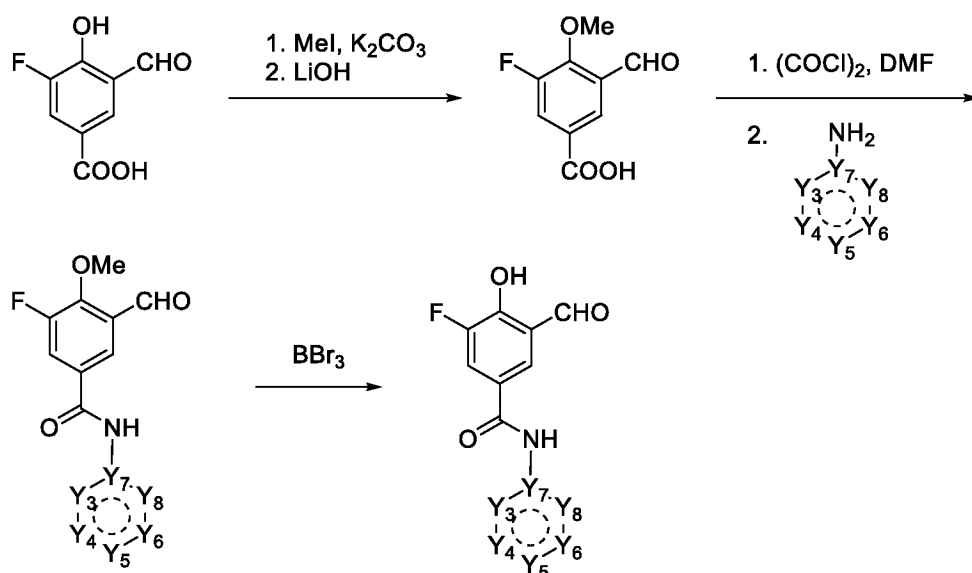
Схема В-4В,



где R^{2A} , R^{3A} , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 являются такими, как определено для формулы (В), или любая их вариация подробно описана в данном документе, и PG представляет собой подходящую защитную группу.

В некоторых вариациях вышеизложенной Схемы В-4А соединения формулы (В) могут быть синтезированы согласно Схеме В-4Аа.

Схема В-4Аа.



где Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 и Y_8 являются такими, как определено для формулы (В), или любая их вариация подробно описана в данном документе.

Химический синтез

Типичные химические соединения, используемые в способах настоящего

раскрытия, теперь будут описаны со ссылкой на конкретные примеры, которые следуют ниже. Специалистам будет понятно, что для получения различных соединений, предложенных в данном документе, исходные материалы могут быть подходящим образом выбраны так, чтобы конечные желательные заместители были проведены по схеме реакции с защитой или без нее, в зависимости от ситуации, чтобы получить желаемый продукт. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно переносить по схеме реакции и заменять в зависимости от ситуации желаемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что превращения, изображенные на схемах ниже, могут выполняться в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп. Каждую из реакций, изображенных на общих схемах, можно проводить при температуре от около 0°C до температуры кипения используемого органического растворителя. Меченые изотопами соединения, как описано в данном документе, получают в соответствии со способами, описанными ниже, с использованием соответственно меченых исходных материалов. Такие материалы обычно доступны от коммерческих поставщиков химических реактивов с радиоактивной меткой.

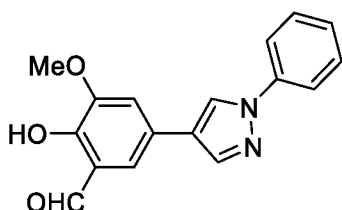
Примеры

Следующие ниже примеры предлагаются для иллюстрации, но не для ограничения настоящего раскрытия. Специалист в данной области поймет, что следующие синтетические реакции и схемы могут быть изменены путем выбора подходящих исходных материалов и реагентов, чтобы получить доступ к другим соединениям формулы (A) и формулы (B). Соединения получают с использованием общих методов, описанных выше.

В примерах используются следующие сокращения: BuLi (бутиллитий), ДХМ (дихлорметан), ДМФА (N,N-диметилформамид), DMSO (диметилсульфоксид), EA или EtOAc (этилацетат), MeOH (метанол), PdCl₂(dppf) ((1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен))палладия(II) дихлорид), dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид), Pd(PPh₃)₄ (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), PMB (4-метоксибензил), PPh₃ (трифенилфосфан), Ruphos (2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил), RuPhos Pd G3 ((2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат), TBAF (фторид тетрабутиламмония), ТФУ (трифторуксусная кислота), ТГФ (тетрагидрофуран), TMS-диазометан (тетраметилсилилдиазометан), ТСХ (тонкослойная хроматография), XantPhos (4,5-

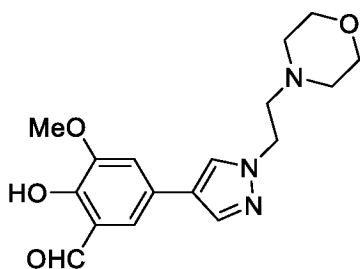
Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен), XantPhos Pd G3 ([4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат), Xphos (2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил) и XPhos Pd G3 ((2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат).

Пример A1: 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № A1)



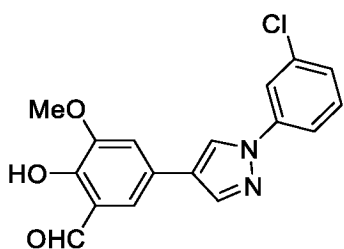
В стеклянном 30 мл сосуде с герметичной крышкой суспендировали 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (231 мг, 1,0 ммоль), 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (324 мг, 1,2 ммоль) и Na_2CO_3 (666 мг, 6,0 ммоль) в ДМФА-воде (10 мл). Затем барботировали аргон в течение одной минуты и в реакционный сосуд добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (63 мг, 0,05 ммоль) и закрывали герметичной крышкой и продолжали при перемешивать при 105°C в течение 16 часов на мешалке с металлическими шариками, содержащимися в посуде. Затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл) и переносили в делительную воронку с дихлорметаном. Подкисляли водный слой 1,0 N HCl до pH ~ 3,0–4,0 и экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от гексана до гексана–EtOAc (0–100%)) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (63 мг, выход 21%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,01 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,78 – 7,70 (м, 2H), 7,49 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,39 – 7,30 (м, 2H), 7,27 (м, 1H) 4,01 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет. для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, 295; найдено, 295.

Пример A2: 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № A2)



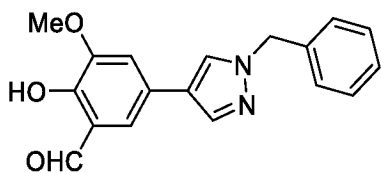
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 4-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)морфолина (369 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере А1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого смолистого твердого вещества (108 мг, выход 33%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,95 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,27 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,69 (м, 6H), 2,81 (м, 2H), 2,48 – 2,41 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$, 332; найдено, 332.

Пример А3: 5-(1-(3-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (Соединение № А3)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(3-хлорфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (267 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере А1 с получением цис/транс смеси указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (53 мг, выход 16%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,01 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,33 – 7,28 (м, 1H), 7,25 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$, 330; найдено, 330.

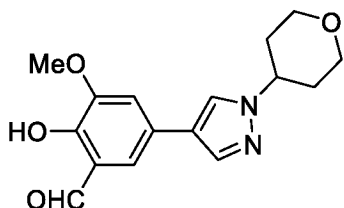
Пример А4: 5-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (Соединение № А4)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (341 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере А1 с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (115 мг, выход 37%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,94 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 7,43 – 7,31 (м, 3H), 7,30 – 7,26 (м, 2H), 7,24 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,95 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для

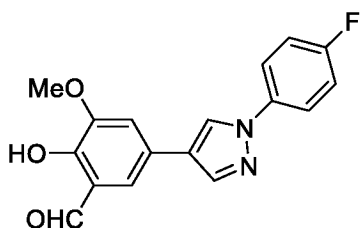
$C_{18}H_{16}N_2O_3$, 309; найдено, 309.

Пример А5: 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № А5)



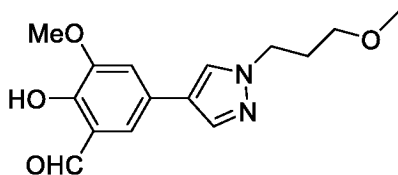
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (334 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере А1 с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (68 мг, выход 23%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,95 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,27 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,39 (тт, $J = 10,4, 4,9$ Гц, 1H), 4,21 – 4,08 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,57 (тд, $J = 11,6, 2,9$ Гц, 2H), 2,22 – 2,01 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $C_{16}H_{18}N_2O_4$, 303; найдено, 303.

Пример А6: 5-(1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (Соединение № А6)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и (1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (247 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере А1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (52 мг, выход 17%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,00 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,73 – 7,68 (м, 2H), 7,35 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,21 – 7,16 (м, 2H), 4,00 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $C_{17}H_{13}FN_2O_3$, 313; найдено, 313.

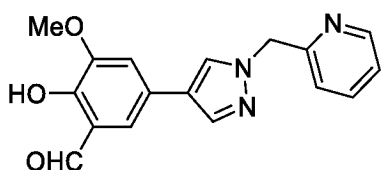
Пример А7: 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(3-метоксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № А7)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-

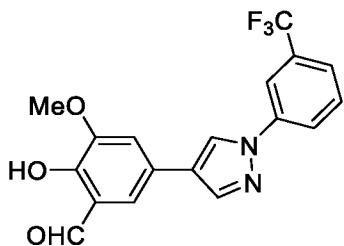
метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(3-метоксипропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-пиразола (319 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере А1 с получением указанного в заголовке соединения в виде черного смолистого твердого вещества (132 мг, выход 45%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,95 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,37 (т, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,16 (ддд, $J = 12,8, 7,0, 5,9$ Гц, 2H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, 291; найдено, 291.

Пример А8: 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № А8)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 2-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (342 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере А1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (76 мг, выход 25%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,96 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,60 (дт, $J = 4,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,67 (кд, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,25 – 7,22 (м, 1H), 7,19 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,15 (дт, $J = 7,9, 1,1$ Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,96 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 310; найдено, 310.

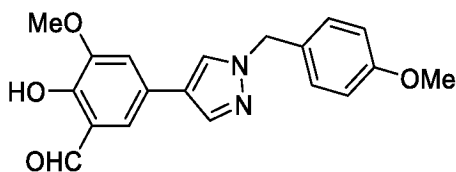
Пример А9: 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № А9)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и (1-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (307 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере А1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (97 мг, выход 27%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,01 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,96 (дт, $J = 7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,01 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для

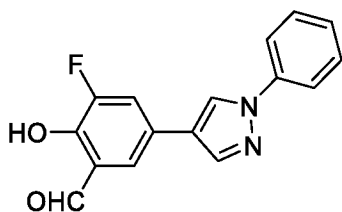
$C_{18}H_{13}F_3N_2O_3$, 363; найдено, 363.

Пример A10: 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № A10)



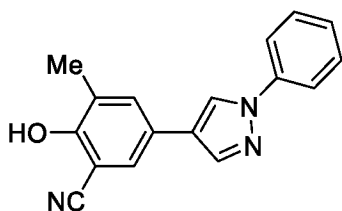
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-метоксибензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (377 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (90 мг, выход 27%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,94 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,26 – 7,22 (м, 3H), 7,15 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,94 – 6,89 (м, 2H), 5,28 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,80 (с, 3H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{19}H_{18}N_2O_4$, 339; найдено, 339.

Пример A11: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № A11)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (86 мг, выход 30%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,89 (с, 1H), 10,00 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,76 – 7,70 (м, 2H), 7,58 – 7,52 (м, 2H), 7,49 (дт, $J = 8,4, 7,0$ Гц, 2H), 7,38 – 7,29 (м, 1H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{16}H_{11}FN_2O_2$, 283; найдено, 283.

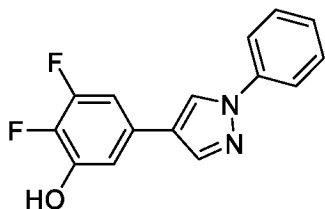
Пример A12: 2-гидрокси-3-метил-5-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрил (Соединение № A12)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метилбензонитрила (216 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

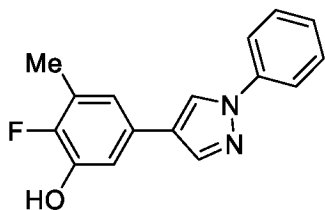
диоксaborолан-2-ил)-1H-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (98 мг, выход 36%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,10 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,74 – 7,69 (м, 2H), 7,55 – 7,52 (м, 1H), 7,52 – 7,49 (м, 1H), 7,49 – 7,45 (м, 2H), 7,33 (тд, $J = 7,3, 1,0$ Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 2,34 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$, 276; найдено, 276.

Пример A13: 2,3-дифтор-5-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № A13)



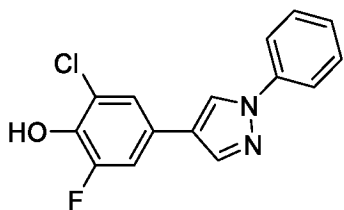
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2,3-дифторфенола (209 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (172 мг, выход 63%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,08 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,76 – 7,66 (м, 2H), 7,53 – 7,43 (м, 2H), 7,39 – 7,28 (м, 1H), 6,97 (дт, $J = 7,1, 2,0$ Гц, 1H), 6,91 (ддд, $J = 10,7, 6,6, 2,2$ Гц, 1H), 5,55 (с, 1H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 273; найдено, 273.

Пример A14: 2-фтор-3-метил-5-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № A14)



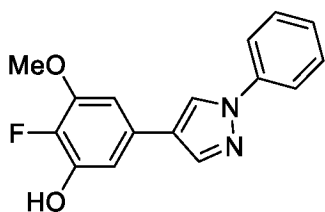
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-фтор-3-метилфенола (205 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (102 мг, выход 38%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,07 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 – 7,64 (м, 2H), 7,51 – 7,40 (м, 2H), 7,36 – 7,29 (м, 1H), 7,02 (дд, $J = 7,9, 2,3$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J = 6,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,40 (с, 1H), 2,32 (д, $J = 2,1$ Гц, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$, 269; найдено, 269.

Пример A15: 2-хлор-6-фтор-4-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № A15)



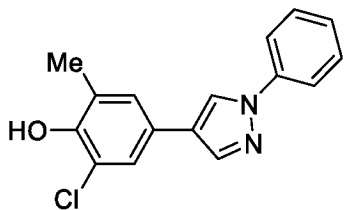
Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-2-хлор-6-фторфенола (225 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (196 мг, выход 68%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,08 (с, 1H), 7,89 (д, $J = 4,1$ Гц, 1H), 7,79 – 7,65 (м, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,36 – 7,30 (м, 2H), 7,20 (дд, $J = 11,0, 2,1$ Гц, 1H), 5,90 (с, 1H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}$, 290; найдено, 290.

Пример A16: 2-фтор-3-метокси-5-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № A16)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-фтор-3-метоксифенола (221 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (205 мг, выход 72%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,09 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 – 7,67 (м, 2H), 7,56 – 7,42 (м, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 1H), 6,82 (дд, $J = 7,2, 2,1$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J = 7,2, 2,1$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$, 285; найдено, 285.

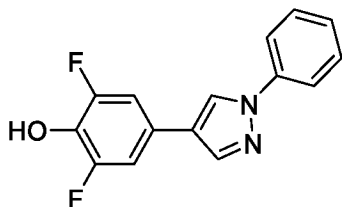
Пример A17: 2-хлор-6-метил-4-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № A17)



Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-2-хлор-6-метилфенола (222 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке

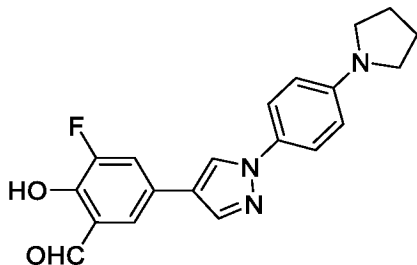
соединения в виде коричневого твердого вещества (179 мг, выход 63%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,07 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,75 – 7,69 (м, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 2H), 7,36 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,31 (тд, $J = 7,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 2,33 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$, 286; найдено, 286.

Пример A18: 2,6-дифтор-4-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № A18)



Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-2,6-дифторфенола (209 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (195 мг, выход 72%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,08 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,76 – 7,66 (м, 2H), 7,55 – 7,41 (м, 2H), 7,39 – 7,29 (м, 1H), 7,17 – 7,03 (м, 2H), 5,34 (с, 1H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 273; найдено, 273.

Пример A19: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № A19)



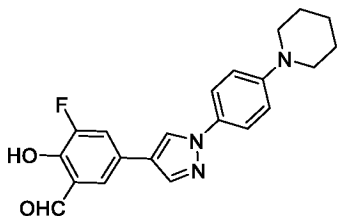
Стадия 1: 4-Бром-1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол

Смесь 4-бром-1H-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 1-(4-бромфенил)пирролидина (2,25 г, 10 ммоль), карбоната калия (4,14 г, 30 ммоль), CuI (190 мг, 1,0 ммоль) и (1S,2S)-*N,N'*-диметил-1,2-циклогександиамин (284 мг, 2 ммоль) в толуоле (100 мл) кипятили в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем с получением желаемого указанного в заголовке соединения (910 мг, выход 31%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3$, 292; найдено, 292.

Стадия 2: Смесь 4-Бром-1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразола (292 мг, 1,0 ммоль), 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль), карбоната калия (414 мг, 3,0 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (74 мг, 0,1 ммоль) в

диоксане/воде (3:1) (12 мл) нагревали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (49 мг, выход 14%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,87 (уш, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,27 (м, 4H), 1,97 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$, 352; найдено, 352.

Пример A20: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № A20)

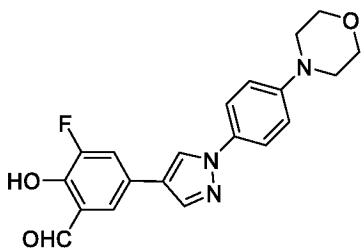


Стадия 1: 1-(4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)фенил)пиперидин

Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-1H-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 1-(4-бромфенил)пиперидина (2,40 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера A19 с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, выход 38%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_3$, 306; найдено, 306.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 1-(4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)фенил)пиперидина (306 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера A19 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (128 мг, выход 35%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,88 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,92 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,18 (м, 4H), 1,63 (м, 4H), 1,55 (м, 2H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$, 366; найдено, 366.

Пример A21: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-морфолинофенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № A21)

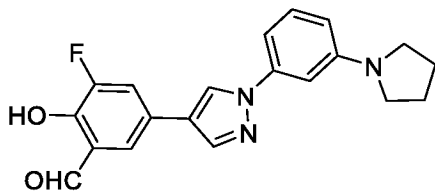


Стадия 1: 4-(4-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)морфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-1Н-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 4-(4-бромфенил)морфолина (2,42 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, выход 37%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3O$, 308; найдено, 308.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 4-(4-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)морфолина (308 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (63 мг, выход 17%). ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 10,89 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,16 (м, 4H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FN_3O_3$, 368; найдено, 368.

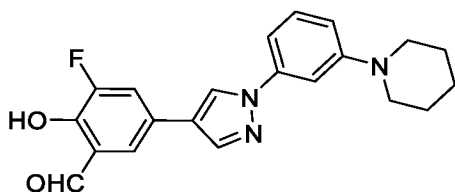
Пример А22: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № А22)

Стадия 1: 4-бром-1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол

Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-1Н-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 1-(3-бромфенил)пирролидина (2,26 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения (876 мг, выход 30%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3$, 292; найдено, 292.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразола (292 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (81 мг, выход 23%). ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 10,91 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,48 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,31 (м, 4H), 1,99 (м, 4H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FN_3O_2$, 352; найдено, 352.

Пример А23: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № А23)

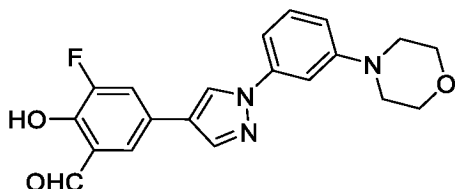


Стадия 1: 1-(3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)фенил)пиперидин

Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-1H-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 1-(3-бромфенил)пиперидина (2,40 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера A19 с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г, выход 42%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{14}H_{16}BrN_3$, 306; найдено, 306.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 1-(3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)фенил)пиперидина (306 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера A19 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (110 мг, выход 30%). ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 10,91 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 6,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,25 (м, 4H), 1,65 (м, 4H), 1,58 (м, 2H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{21}H_{20}FN_3O_2$, 366; найдено, 366.

Пример A24: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-морфолинофенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (Соединение № A24)



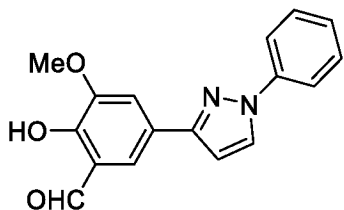
Стадия 1: 4-(3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)фенил)морфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-1H-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 4-(3-бромфенил)морфолина (2,42 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера A19 с получением указанного в заголовке соединения (524 мг, выход 17%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3O$, 308; найдено, 308.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 4-(3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)фенил)морфолина (308 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера A19 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (144 мг, выход 39%). ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 10,92 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,95 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,33 (м, 2H), 6,90 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,78 (м, 4H), 3,22 (м, 4H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FN_3O_3$,

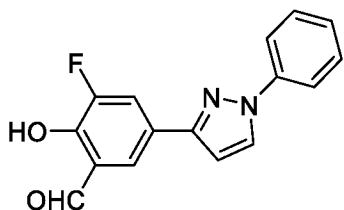
368; найдено, 368.

Пример A25: 2-гидрокси-3-метокси-5-(1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)бензальдегид
(Соединение № A25)



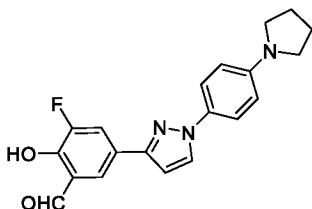
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (231 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (163 мг, выход 55%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,13 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 7,98 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,80 – 7,73 (м, 3H), 7,68 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J = 8,6, 7,4$ Гц, 2H), 7,32 (тд, $J = 7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,03 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, 295; найдено, 295.

Пример A26: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)бензальдегид
(Соединение № A26)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-фенил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (324 мг, 1,2 ммоль) как описано в Примере A1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (168 мг, выход 59%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,98 (с, 1H), 10,02 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 10,9$ Гц, 2H), 7,79 – 7,74 (м, 2H), 7,53 – 7,45 (м, 2H), 7,38 – 7,29 (м, 1H), 6,73 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$, 283; найдено, 283.

Пример A27: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-3-ил)бензальдегид (Соединение № A27)

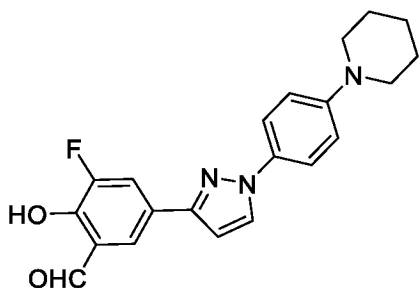


Стадия 1: 3-бром-1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол

Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-1Н-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 1-(4-бромфенил)пирролидина (2,26 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения (379 мг, выход 13%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3$, 292; найдено, 292.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразола (292 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (77 мг, выход 22%). ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 11,05 (уш, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,63 (м, 2H), 3,27 (м, 4H), 1,98 (м, 4H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FN_3O_2$, 352; найдено, 352.

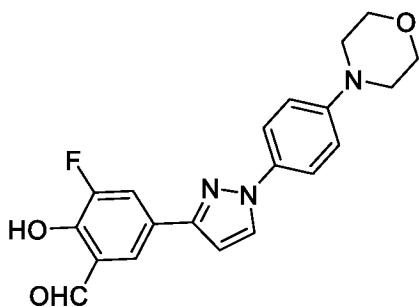
Пример А28: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-3-ил)бензальдегид (Соединение № А28)

Стадия 1: 1-(4-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)пиперидин

Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-1Н-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 1-(4-бромфенил)пиперидина (2,40 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения (1,01 г, выход 33%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{14}H_{16}BrN_3$, 306; найдено, 306.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 1-(4-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)пиперидина (306 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (92 мг, выход 25%). ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 11,06 (уш, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,03 (м, 3H), 3,18 (м, 4H), 1,64 (м, 4H), 1,55 (м, 2H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{21}H_{20}FN_3O_2$, 366; найдено, 366.

Пример А29: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-морфолинофенил)-1Н-пиразол-3-ил)бензальдегид (Соединение № А29)

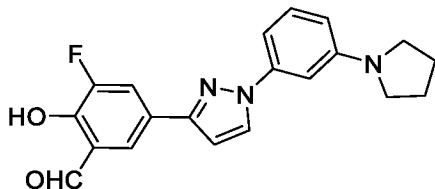


Стадия 1: 4-(4-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)морфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-1Н-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 4-(4-бромфенил)морфолина (2,42 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения (585 мг, выход 19%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3O$, 308; найдено, 308.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 4-(4-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)морфолина (308 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (118 мг, выход 32%). ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 11,07 (уш, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 3,76 (м, 4H), 3,16 (м, 4H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FN_3O_3$, 368; найдено, 368.

Пример А30: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-3-ил)бензальдегид (Соединение № А30)



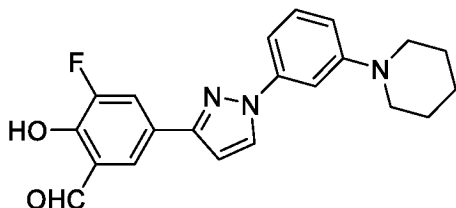
Стадия 1: 3-бром-1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол

Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-1Н-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 1-(3-бромфенил)пирролидина (2,26 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения (584 мг, выход 20%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3$, 292; найдено, 292.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразола (292 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (67 мг, выход 19%). ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 10,99 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 7,94 (м, 3H), 7,31 (м, 1H), 6,97 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,39 (м, 4H), 2,07 (м,

4Н); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FN_3O_2$, 352; найдено, 352.

Пример А31: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-3-ил)бензальдегид (Соединение № А31)

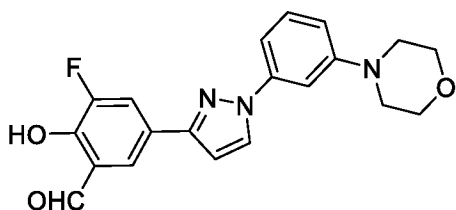


Стадия 1: 1-(3-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)пиперидин

Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-1Н-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 1-(3-бромфенил)пиперидина (2,40 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, выход 12%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{14}H_{16}BrN_3$, 306; найдено, 306.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 1-(3-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)пиперидина (306 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (83 мг, выход 27%). ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 11,10 (уш, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,89 (м, 1H), 3,24 (м, 4H), 1,65 (м, 4H), 1,57 (м, 2H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{21}H_{20}FN_3O_2$, 366; найдено, 366.

Пример А32: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-морфолинофенил)-1Н-пиразол-3-ил)бензальдегид (Соединение № А32)



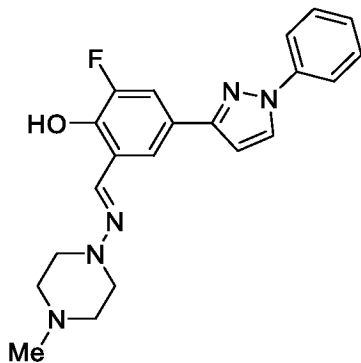
Стадия 1: 4-(3-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)морфолин

Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-1Н-пиразола (1,75 г, 12 ммоль), 4-(3-бромфенил)морфолина (2,42 г, 10 ммоль) как описано на стадии 1 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения (524 мг, выход 17%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3O$, 308; найдено, 308.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 4-(3-(3-бром-1Н-пиразол-1-ил)фенил)морфолина (308 мг, 1,0 ммоль) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (532 мг, 2,0 ммоль) как описано на стадии 2 примера А19 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого

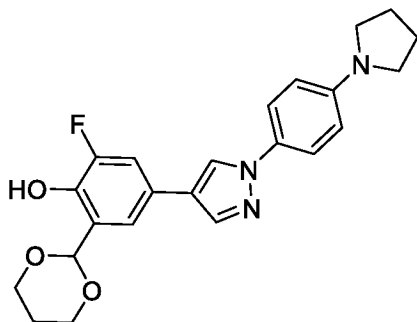
вещества (114 мг, выход 31%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,01 (уш, 1H), 10,03 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,55 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 3,99 (м, 4H), 3,33 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M-H}]^-$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$, 366; найдено, 366.

Пример А33: (E)-2-фтор-6-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)фенол (Соединение № А33)



В стеклянном сосуде с герметичной крышкой объемом 20 мл 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид (85 мг, 0,3 ммоль) и 4-метилпиперазин-1-амин (65 мг, 0,3 ммоль) суспендировали в этаноле (5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (3 капли), и нагревали смесь с получением прозрачного раствора. Затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, полученный раздробленный продукт собирали вакуумной фильтрацией и промывали продукт небольшим количеством этанола с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (85 мг, выход 75%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 11,86 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,77 – 7,70 (м, 3H), 7,53 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,50 – 7,42 (м, 3H), 7,29 (тд, $J = 7,3, 1,3$ Гц, 2H), 6,67 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,23 (т, $J = 5,1$ Гц, 4H), 2,77 – 2,50 (м, 4H), 2,37 (с, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M-H}]^-$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$, 380; найдено, 380.

Пример А34: 2-(1,3-диоксан-2-ил)-6-фтор-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № А34)



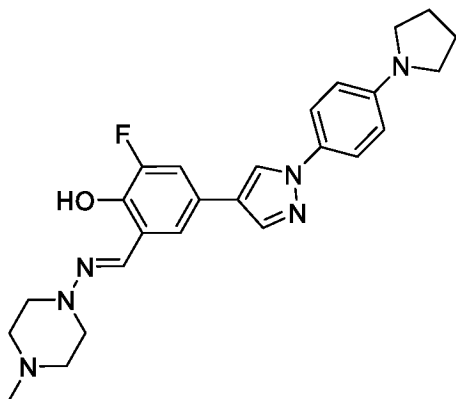
Раствор 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегида (35 мг, 0,1 ммоль), пропан-1,3-диола (30 мг, 0,4 ммоль) и TsOH (5 мг, 0,03 ммоль) в толуоле кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Большую часть растворителя удаляли, и остаток очищали препаративной ТСХ с получением

желаемого продукта в виде белого твердого вещества (13 мг, выход 32%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,95 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,55 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,22 (м, 1H), 6,71 (м, 2H), 4,36 (м, 2H), 4,08 (м, 2H), 3,37 (м, 4H), 2,23 (м, 1H), 2,08 (м, 5H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$, 411; найдено, 411.

Общая методика для Примера А35 - Пример А41:

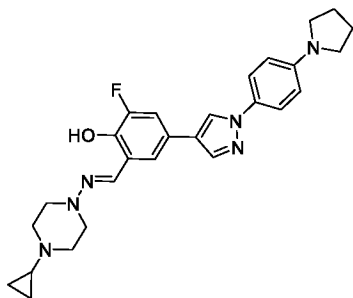
3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид (1 экв.) и соединение амина (2 экв.) растворяли в этаноле или метаноле. Данную реакционную смесь кипятили в течение 2 часов. Большую часть растворителя удаляли, и остаток фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали этанолом и сушили в вакууме с получением желаемого продукта.

Пример А35: (E)-2-фтор-6-(((4-метилпиперазин-1-ил)имино)метил)-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № А35)



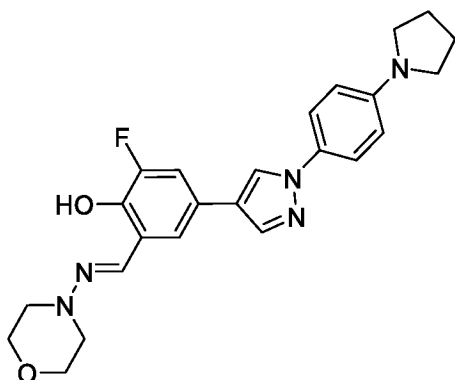
Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегида (100 мг, 0,28 ммоль) и 4-метилпиперазин-1-амина (64 мг, 0,56 ммоль) как описано выше в общей методике с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 63%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,60 (уш, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,61 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,33 (м, 8H), 2,80 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,04 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}$, 449; найдено, 449.

Пример А36: (E)-2-(((4-циклопропилпиперазин-1-ил)имино)метил)-6-фтор-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № А36)



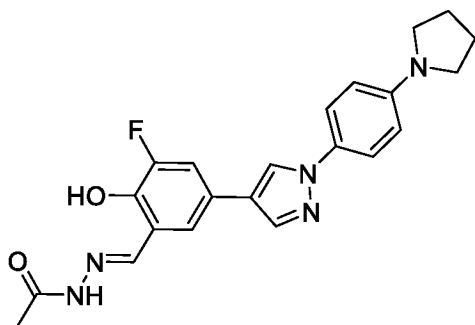
Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегида (20 мг, 0,06 ммоль) и 4-циклопропилпиперазин-1-амин дигидрохлорида (12 мг, 0,06 ммоль) как описано выше в общей методике, за исключением того, что к реакционной смеси добавляли основание ацетата натрия (5 мг, 0,06 ммоль), и в конце остаток промывали водой и этанолом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (11 мг, выход 41%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,52 (уш, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,51 (м, 2H), 6,63 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,27 (м, 4H), 3,13 (м, 4H), 2,75 (м, 4H), 1,98 (м, 4H), 1,73 (м, 1H), 0,45 (м, 2H), 0,36 (м, 2H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}$, 475; найдено, 475.

Пример A37: (E)-2-фтор-6-((морфолиноимино)метил)-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № A37)



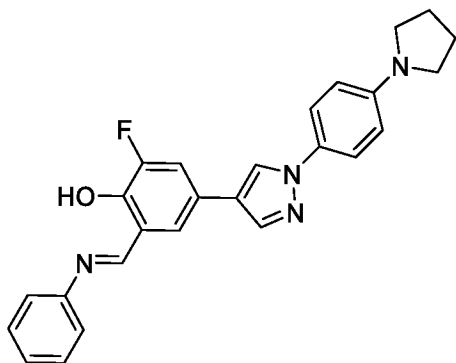
Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегида (100 мг, 0,28 ммоль) и морфолин-4-амин (57 мг, 0,56 ммоль) как описано выше в общей методике с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (85 мг, выход 69%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,42 (уш, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,53 (м, 2H), 6,63 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,27 (м, 4H), 3,16 (м, 4H), 1,97 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2$, 436; найдено, 436.

Пример A38: N'-(3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)бензилиден)ацетогидразид (Соединение № A38)



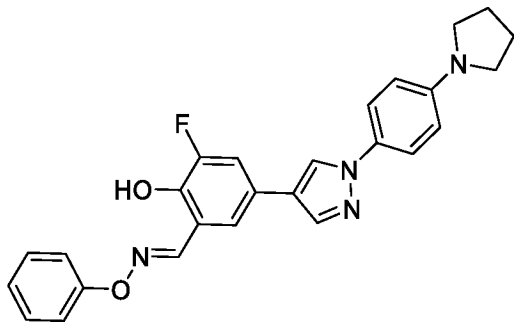
Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегида (100 мг, 0,28 ммоль) и ацетогидразида (41 мг, 0,56 ммоль) как описано выше в общей методике с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (55 мг, выход 47%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,87 (уш, 0,6H), 11,56 (уш, 0,6H), 11,45 (уш, 0,4H), 10,34 (уш, 0,4H), 8,75 (с, 1H), 8,36 (с, 0,6H), 8,29 (с, 0,4H), 8,08 (с, 1H), 7,64 (м, 4H), 6,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,27 (м, 4H), 2,25 (с, 1H), 1,97-2,02 (м, 6H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$, 408; найдено, 408.

Пример A39: (E)-2-фтор-6-((фенилимино)метил)-4-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)фенол (Соединение № A39)



Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегида (100 мг, 0,28 ммоль) и анилина (52 мг, 0,56 ммоль) как описано выше в общей методике с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (57 мг, выход 47%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 13,62 (уш, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,32-7,49 (м, 9H), 3,44 (м, 4H), 2,14 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$, 427; найдено, 427.

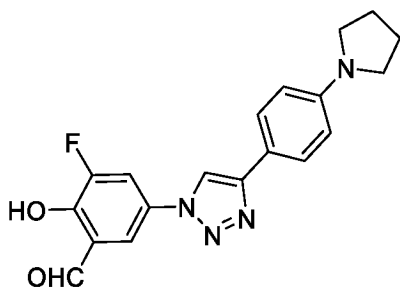
Пример A40: (E)-3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегид О-фенилоксим (Соединение № A40)



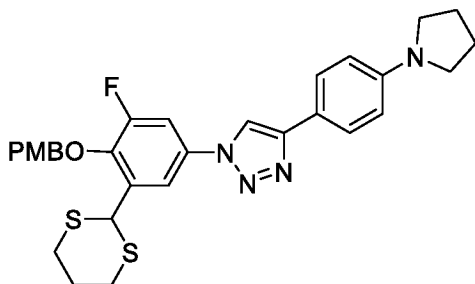
Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегида (50 мг, 0,14 ммоль) и О-фенилгидроксиламина гидрохлорида (31 мг, 0,21 ммоль) как описано выше в общей

методике, за исключением того, что к реакционной смеси добавляли основание ТЕА (29 мг, 0,28 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества (27 мг, выход 44%).
 ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,40 (уш, 1H), 8,83 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,08 (м, 1H), 6,64 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,27 (м, 4H), 1,98 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$, 443; найдено, 443.

Пример A41: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензальдегид (Соединение № A42)



Стадия 1: 1-(3-(1,3-Дитиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол

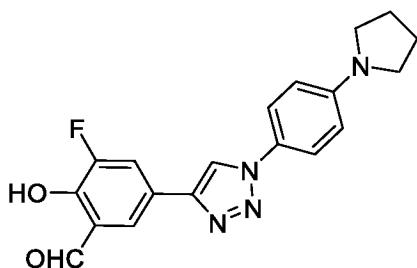


Смесь 2-(5-азидо-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)фенил)-1,3-дитиана (0,3 г, 0,77 ммоль) (получали как в Примере A43), CuSO_4 (21 мг, 0,13 ммоль) и натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (65 мг, 0,39 ммоль) в MeOH /воде (20 мл/2 мл) трижды продували азотом, затем к реакционной смеси добавляли 1-(4-этинилфенил)пирролидин (112 мг, 0,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 млх3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (40 млх2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 20:1 до 2:1) с получением желаемого указанного в заголовке продукта (203 мг, выход 47%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$, 563; найдено, 563.

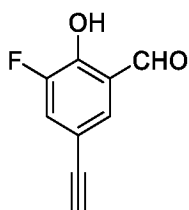
Стадия 2: Раствор, полученного выше на стадии 1 продукта (150 мг, 0,27 ммоль), MeI (3,8 г, 26,8 ммоль) и NaHCO_3 (448 мг, 5,3 ммоль) в ацетонитриле/воде (15 мл/3 мл)

перемешивали в течение ночи при 40°C. Раствор разбавляли водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток растворяли в 4N HCl (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Раствор выливали в ледяной раствор насыщ. гидрокарбоната натрия, и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 20:1) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (7 мг, выход 7%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,07 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 6,68 (м, 2H), 3,36 (м, 4H), 2,05 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$, 353; найдено, 353.

Пример A42: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензальдегид (Соединение № A43)



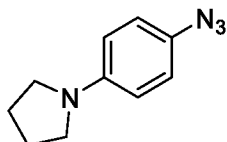
Стадия 1: 5-Этинил-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид



Исходные материалы $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_2$ (0,3 г, 0,25 ммоль), CuI (0,03 г, 0,1 ммоль) и этинилтриметилсилана (1,47 г, 15,0 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (2,19 г, 10,0 ммоль), триэтиламина (2,02 г, 20,0 ммоль) и трифенилфосфина (0,045 г, 0,125 ммоль) в ТГФ (20 мл) под защитой атмосферы азота кипятили с обратным холодильником в течение 60 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой/этилацетатом и фильтровали. Фильтр-прессный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, разделяли и водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом еще два раза. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 500:1 до 300:1) с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-

((триметилсилил)этинил)бензальдегида (1,1 г, выход 47%). 3-Фтор-2-гидрокси-5-((триметилсилил)этинил)бензальдегид (1,0 г, 4,2 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и добавляли TBAF (2,2 г, 8,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 500:1 до 300:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,31 г, выход 45%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 10,96 (уш, 1H), 9,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 3,08 (с, 1H).

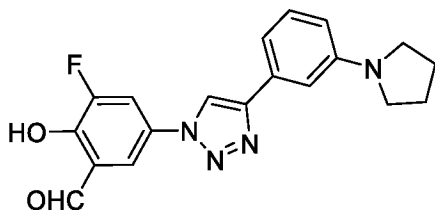
Стадия 2: 1-(4-Азидофенил)пирролидин



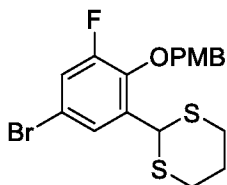
В сухой круглодонной колбе объемом 50 мл BuLi (4 мл, 10,0 ммоль, 2,5 М в ТГФ) добавляли к раствору 1-(4-бромфенил)пирролидина (0,5 г, 2,2 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли TsN_3 (1,3 г, 6,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. хлоридом аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 500:1 до 400:1) с получением указанного в заголовке продукта (150 мг, выход 36%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4$, 189; найдено, 189.

Стадия 3: Смесь 1-(4-Азидофенил)пирролидин (100 мг, 0,53 ммоль), CuSO_4 (8,5 мг, 0,053 ммоль) и натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (52,7 мг, 0,27 ммоль) в t -BuOH/воде (5 мл / 5 мл) трижды продували азотом, и к реакционной смеси добавляли 5-этинил-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (131 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 40°C . Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл), и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 20:1 до 5:1) и препаративной ВЭЖХ с получением желаемого конечного продукта в виде светло-желтого твердого вещества (12 мг, выход 6%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,17 (уш, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,70 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,00 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$, 353; найдено, 353.

Пример A43: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензальдегид (Соединение № A44)

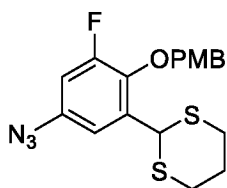


Стадия 1: 2-(5-Бром-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)фенил)-1,3-дитиан



В сухой круглодонной колбе объемом 100 мл к раствору 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (4,36 г, 20,0 ммоль) добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3,41 г, 24,0 ммоль) и пропан-1,3-дитиол (2,6 г, 24,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) под защитой атмосферы азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Раствор выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ДМФА (20 мл), затем добавляли PMBCl (6,24 г, 40,0 ммоль) и карбонат калия (8,28 г, 60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 500:1 до 400:1) с получением указанного в заголовке продукта (6,37 г, выход 74%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,51 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 5,48 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 1,90 (м, 1H).

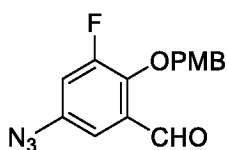
Стадия 2: 2-(5-Азидо-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)фенил)-1,3-дитиан



В сухую круглодонную колбу объемом 100 мл BuLi (6,6 мл, 10,5 ммоль, 1,6 М в ТГФ) добавляли к раствору 2-(5-бром-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)фенил)-1,3-дитиана (1,0 г, 2,3 ммоль) и TsN_3 (1,38 г, 7,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C. Реакционную смесь

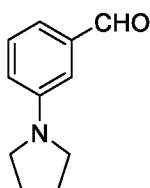
перемешивали в течение 2,5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. хлоридом аммония (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 100:1 до 50:1) с получением указанного в заголовке продукта (0,71 г, выход 78%, содержащий ~ 55% дебромированного побочного продукта). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{18}H_{18}FN_3O_2S_2$, 392; найдено, 392.

Стадия 3: 5-Азидо-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)бензальдегид



DMP (2,4 г, 5,6 ммоль) добавляли к раствору 2-(5-азидо-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)фенил)-1,3-дителиана (1,1 г, 2,8 ммоль) в ацетонитриле/ДХМ/воде (16 мл/2 мл/2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 45°C. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали насыщ. гидрокарбонатом натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 100:1 до 50:1) с получением указанного в заголовке продукта (0,79 г, выход 93%, содержащий ~ 55% дебромированного побочного продукта). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{15}H_{12}FN_3O_3$, 302; найдено, 302.

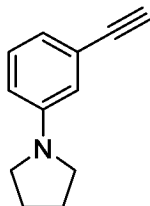
Стадия 4: 3-(Пирролидин-1-ил)бензальдегид



BuLi (20,6 мл, 33,2 ммоль, 1,6 М в ТГФ) добавляли к раствору 1-(3-бромфенил)пирролидина (5 г, 22,1 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при данной температуре. Добавляли раствор ДМФА (2,4 г, 33,2 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. хлоридом аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 500:1 до 300:1) с получением желаемого продукта (2,85 г, выход 74%). ^1H ЯМР ($CDCl_3$,

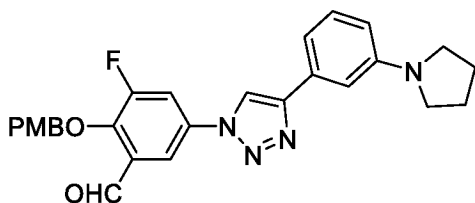
400 МГц) δ : 9,97 (с, 1H), 7,79 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,83 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,36 (м, 4H), 2,06 (м, 4H).

Стадия 5: 1-(3-Этинилфенил)пирролидин



BuLi (4,3 мл, 6,9 ммоль, 1,6 М в ТГФ) добавляли к раствору 3-(пирролидин-1-ил)бензальдегида (1,0 г, 5,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли TMSN_2 (3,4 мл, 6,9 ммоль, 2 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Реакционную смесь гасили насыщ. хлоридом аммония (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 млх3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 500:1 до 400:1) с получением желаемого 1-(3-этинилфенил)пирролидина (0,63 г, выход 64%).

Стадия 6: 3-Фтор-2-(4-метоксибензилокси)-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензальдегид

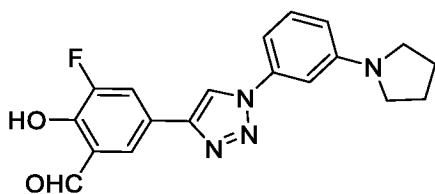


Смесь 5-азидо-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)бензальдегида (0,4 г, 1,3 ммоль), CuSO_4 (20 мг, 0,13 ммоль) и натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (150 мг, 0,75 ммоль) в t-BuOH/воде (5 мл/5 мл) трижды продували азотом, затем к реакционной смеси добавляли 1-(3-этинилфенил)пирролидин (0,2 г, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл х 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл х 2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 20:1 до 2:1) с получением PMB-замещенного желаемого продукта (120 мг, выход 22%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$, 473; найдено, 473.

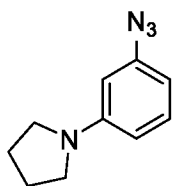
Стадия 7: Раствор 3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензальдегида (120 мг, 0,25 ммоль) и ТФУ (86 мг, 0,76

ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение ночи при комн. темп. Раствор разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали насыщ. гидрокарбоната натрия (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат/ДХМ = от 20:1:1 до 5:1:1) с получением конечного желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (30 мг, выход 34%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,51 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,21 (дд, $J=11,2$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,56 (м, 1H), 3,31 (м, 4H), 2,00 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$, 353; найдено, 353.

Пример А44: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензальдегид (Соединение № А45)



Стадия 1: 1-(3-Азидофенил)пирролидин

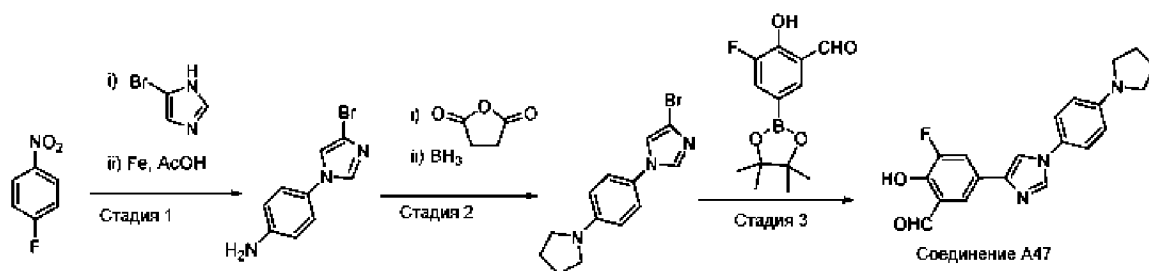


Раствор 3-(пирролидин-1-ил)анилина (0,5 г, 3,1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутилнитрит (0,96 г, 9,3 ммоль) и TMSN_3 (0,86 г, 7,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 300:1 до 100:1) с получением желаемого продукта (190 мг, выход 33%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4$, 189; найдено, 189.

Стадия 2: Смесь 1-(3-азидофенил)пирролидина (100 мг, 0,53 ммоль), CuSO_4 (8,5 мг, 0,053 ммоль) и натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (52,7 мг, 0,27 ммоль) в t -BuOH/воде (5 мл/5 мл) трижды продували азотом, затем к данной смеси добавляли 5-этинил-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (131 мг, 0,80 ммоль) (из примера А43). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 40°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл), и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3).

Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 20:1 до 5:1) и препаративной ТСХ с получением конечного продукта в виде белого твердого вещества (15 мг, выход 7%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,05 (уш, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,92 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,48 (м, 4H), 2,16 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$, 353; найдено, 353.

Пример A45: 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)бензальдегид (Соединение A47)



Стадия 1: 4-(4-бром-1H-имидазол-1-ил)анилин

Смесь 1-фтор-4-нитробензола (1,16 г, 8,2 ммоль, 1,2 экв.), 5-бром-1H-имидазола (1 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (2,84 г, 20,4 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (15 мл) нагревали при 80°C в течение 2 часов под защитой N_2 . Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного 4-бром-1-(4-нитрофенил)-1H-имидазола (1,77 г, 6,63 ммоль, выход 98%). ЖХМС: 268,0, 270,0 ($\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2$. В стеклянном сосуде объемом 100 мл порошок железа (2,71 г, 48,32 ммоль, 10,0 экв.) добавляли к раствору 4-бром-1-(4-нитрофенил)-1H-имидазола (1,3 г, 4,83 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (20 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 2 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением 4-(4-бром-1H-имидазол-1-ил)анилина (790 мг, 3,31 ммоль, выход 68%).

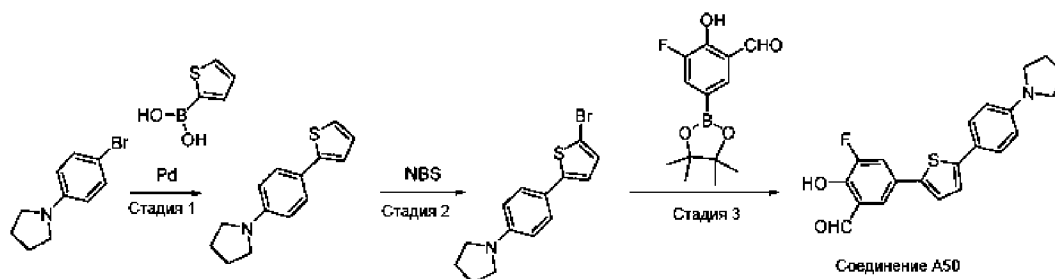
Стадия 2: 4-бром-1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол

Раствор 4-(4-бром-1H-имидазол-1-ил)анилина (500 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) и дигидрофуран-2,5-диона (422 мг, 4,2 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (15 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым

раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения (710 мг). Затем данное промежуточное соединение кипятили с обратным холодильником в тионилхлориде (10 мл) в течение 1 часа и концентрировали в вакууме с получением предпоследнего промежуточного соединения (690 мг). Данное промежуточное соединение (600 мг, 1,88 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл), и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли боран-диметилсульфид (1,68 мл, 10 М, 9,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Систему охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду, и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 20:1 до 10:1) с получением 4-бром-1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазола (240 мг, 0,82 ммоль, выход 44%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3$, 292; найдено, 292.

Стадия 3: Смесь 4-бром-1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазола (200 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.), 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (459 мг, 1,73 ммоль, 2,5 экв.), карбоната калия (286 мг, 2,07 ммоль, 3,0 экв.), $PdCl_2(dppf)$ (85 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (10 мл/3 мл) нагревали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Затем pH системы доводили до 4–5 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 50:1 до 20:1) с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)бензальдегида (42 мг, 0,12 ммоль, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 10,87 (уш, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,14 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,27 (м, 4H), 1,98 (м, 4H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FN_3O_2$, 352; найдено, 352.

Пример A46: 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиофен-2-ил)бензальдегид (Соединение A50)



Стадия 1: 1-(4-(тиофен-2-ил)фенил)пирролидин

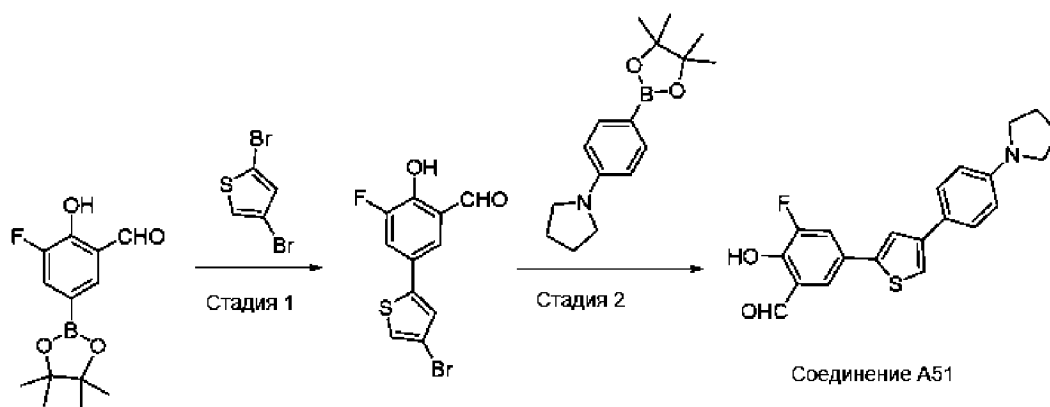
Смесь тиофен-2-илбороновой кислоты (1,7 г, 13,3 ммоль, 1,5 экв.), 1-(4-бромфенил)пирролидина (2 г, 8,89 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (3,7 г, 26,8 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,7 г, 0,89 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (9 мл/3 мл) нагревали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = от 100 до 300:1) с получением 1-(4-(тиофен-2-ил)фенил)пирролидина (1,2 г, 5,24 ммоль, выход 59%).

Стадия 2: 1-(4-(5-бромтиофен-2-ил)фенил)пирролидин

Раствор 1-(4-(тиофен-2-ил)фенил)пирролидина (950 мг, 4,15 ммоль, 1 экв.) и NBS (1,11 г, 6,23 ммоль, 1,5 экв.) в CHCl_3 (20 мл) перемешивали в течение 2 ч. Раствор выливали в насыщ. гидрокарбонат натрия и экстрагировали CH_2Cl_2 трижды. Органические экстракты объединяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (чистый петролейный эфир) с получением 1-(4-(5-бромтиофен-2-ил)фенил)пирролидина (350 мг, 1,13 ммоль, выход 27%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 7,39 (дд, $J=6,8$ Гц, 2,0 Гц, 2H), 7,14 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,25 (м, 4H), 1,96 (м, 4H).

Стадия 3: Смесь 1-(4-(5-бромтиофен-2-ил)фенил)пирролидина (340 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.), 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (322 мг, 1,21 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (456 мг, 3,30 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (90 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (9 мл/3 мл) нагревали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Затем pH системы доводили до 4–5 и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = от 100:1 до 20:1) с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиофен-2-ил)бензальдегида (110 мг, 0,30 ммоль, выход 27%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,10 (уш, 1H), 10,31 (с, 1H), 7,90 (дд, $J=12,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,26 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,36 (м, 4H), 1,96 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{S}$, 368; найдено, 368.

Пример A47: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиофен-2-ил)бензальдегид (Соединение A51)

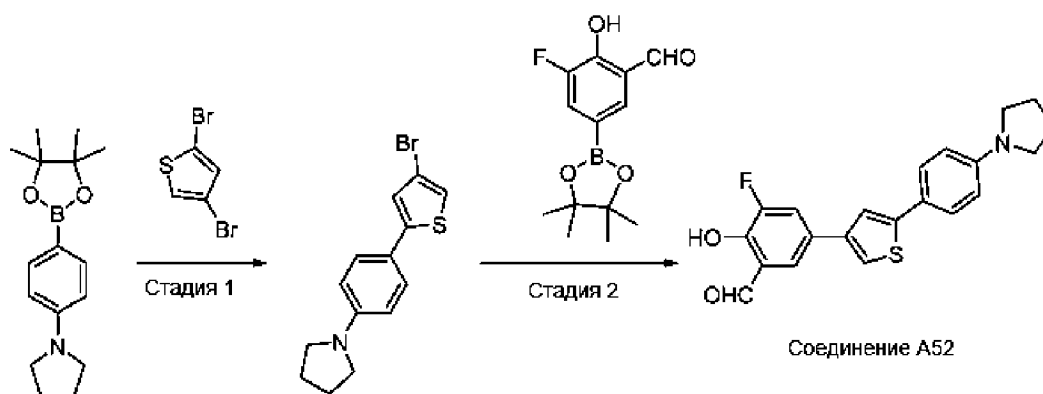


Стадия 1: 5-(4-бромтиофен-2-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид

Смесь 2,4-дибромтиофена (1 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.), 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (1,2 г, 4,51 ммоль, 1,08 экв.), фосфата калия (4,4 г, 20,8 ммоль, 5,0 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,48 г, 0,41 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (20 мл/6 мл) нагревали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Затем pH системы доводили до 4–5 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = от 100:1 до 20:1) с получением 5-(4-бромтиофен-2-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (390 мг, 1,29 ммоль, выход 31%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrFO}_2\text{S}$, 301; найдено, 301.

Стадия 2: Смесь 5-(4-бромтиофен-2-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (302 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (295 мг, 1,08 ммоль, 1,08 экв.), фосфата калия (1,06 г, 5,0 ммоль, 5,0 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (10 мл/3 мл) нагревали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Затем pH системы доводили до 4–5 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = от 100:1 до 20:1) с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиофен-2-ил)бензальдегида (60 мг, 0,16 ммоль, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,13 (уш, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=12,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,93 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61–7,55 (м, 3H), 6,57 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,26 (м, 4H), 1,97 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{S}$, 368; найдено, 368.

Пример А48: 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиофен-3-ил)бензальдегид (Соединение А52)

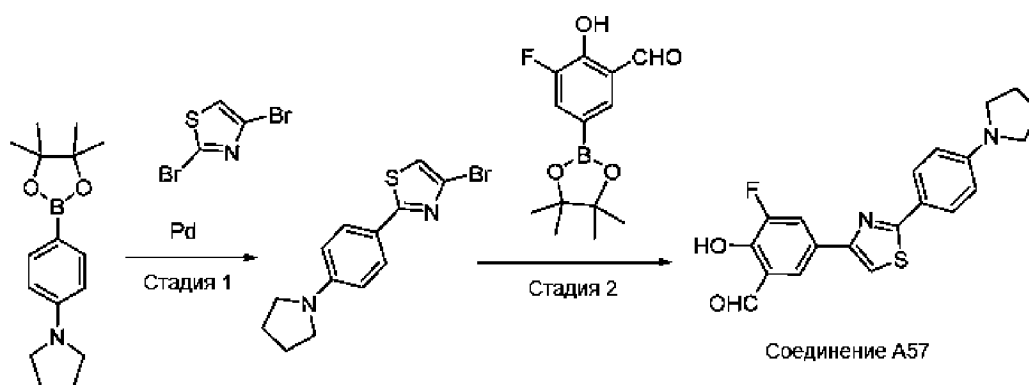


Стадия 1: 1-(4-(4-бромтиофен-2-ил)фенил)пирролидин

Смесь 2,4-дибромтиофена (1 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (1,22 г, 4,51 ммоль, 1,08 экв.), фосфата калия (4,4 г, 20,8 ммоль, 5,0 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,48 г, 0,41 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (20 мл/6 мл) нагревали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Затем pH системы доводили до 4–5 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = от 100 до 500:1) с получением 1-(4-(4-бромтиофен-2-ил)фенил)пирролидина (260 мг, 0,84 ммоль, выход 21%), который использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 1-(4-(4-бромтиофен-2-ил)фенил)пирролидина (230 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) и 3-фтор-2-гидроксигид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (214 мг, 0,80 ммоль, 1,08 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере A47, с получением конечного указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,30 ммоль, 41%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,98 (уш, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=12,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,58 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,27 (м, 4H), 1,97 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{S}$, 368; найдено, 368.

Пример A49: 3-фтор-2-гидроксигид-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-4-ил)бензальдегид (Соединение A57)

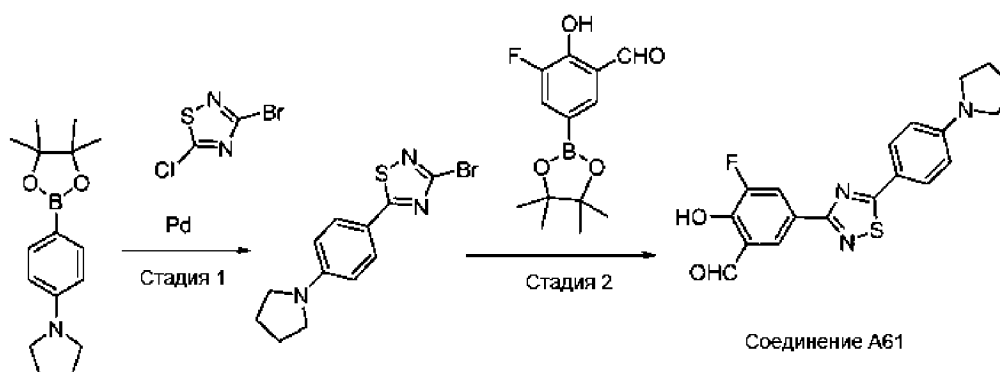


Стадия 1: 4-бром-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол

Смесь 2,4-дибромтиазола (500 мг, 2,06 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (620 мг, 2,26 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (850 мг, 6,18 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (170 мг, 0,21 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (10 мл/5 мл) нагревали при 100°C в течение 1 часа под защитой атмосферы азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = от 100 до 500:1) с получением 4-бром-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазола (397 мг, 1,29 ммоль, выход 63%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{S}$, 311; найдено, 311.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (415 мг, 1,56 ммоль, 1,2 экв.) и 4-бром-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазола (400 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере A47, с получением конечного указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,30 ммоль, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,12 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,14 (дд, $J=10,0$ Гц, 2,4 Гц, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,31(м, 4H), 1,98 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, 367; найдено, 367.

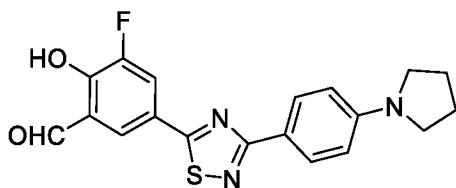
Пример A50: 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)бензальдегид (Соединение A61)



Стадия 1: 3-бром-5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол

Смесь 3-бром-5-хлор-1,2,4-тиадиазола (0,5 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (0,75 г, 2,75 ммоль, 1,1 экв.), фосфата калия (1,59 г, 7,5 ммоль, 3,0 экв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (204 мг, 0,25 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФА/воде (6 мл/2 мл) нагревали при 80°C в течение 2,5 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Затем pH системы доводили до 4–5 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 20:1 до 50:1) с получением 3-бром-5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазола (203 мг, 0,66 ммоль, выход 26%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{S}$, 312; найдено, 312,

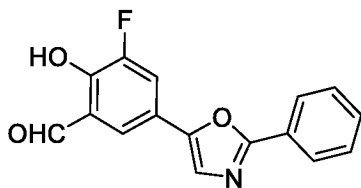
Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (133 мг, 0,50 ммоль, 1,1 экв.) и 3-бром-5-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазола (140 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере А47, с получением конечного указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,08 ммоль, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,54 (уш, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,38 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J=11,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,67 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,35 (м, 4H), 1,99 (т, $J=6,6$ Гц, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$, 370; найдено, 370.

Пример А51: 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение А62)

Указанное в заголовке соединение получали из 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (258 мг, 0,94 ммоль, 1,1 экв.) и 5-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (260 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.) (получали как в Примере А47), используя метод, аналогичный описанному в Примере А47, с получением конечного указанного в заголовке соединения (87 мг, 0,24 ммоль, выход 27%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,88 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,22 (дд, $J=11,2$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,65 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,32 (т, $J=6,8$ Гц, 4H), 1,98 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$,

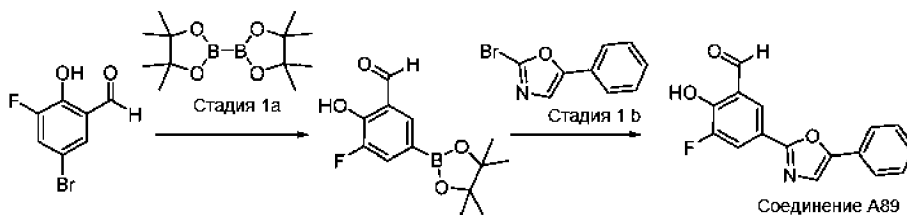
370; найдено, 370.

Пример A52: 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-фенилоксазол-5-ил)бензальдегид
(Соединение A88)



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-2-фенилоксазола (223 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (244 мг, 1,08 ммоль, 1,08 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере A47, с получением конечного указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,42 ммоль, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,35 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,12-8,06 (м, 3H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,57 (м, 3H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$, 284; найдено, 284.

Пример A53: 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-фенилоксазол-2-ил)бензальдегид
(Соединение A89)



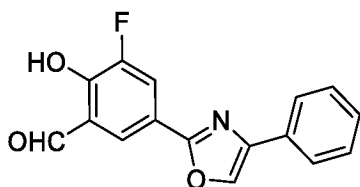
3-фтор-2-гидрокси-5-(5-фенилоксазол-2-ил)бензальдегид синтезировали способом, аналогичным, указанному Ji et al. (*RSC Adv.*, 2018, 8, 13643-13648,)

Стадия 1a: 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (131 мг, 0,6 ммоль), бис(пинаколато)дибор, (253 мг, 0,66 ммоль), трехосновный фосфат калия (254,7 мг), XPhos Pd G3 (50,8 мг) и XPhos (28,6 мг) помещали в 5 мл сосуд для микроволновой печи с мешалкой. Добавляли диоксан (2,4 мл), сосуд дегазировали аргоном и герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали до 130°C в микроволновой печи Biotage в течение 60 минут.

Стадия 1b: Аликвоту (0,8 мл) реакционной смеси со стадии 1a добавляли в сосуд для микроволновой печи, содержащий 2-бром-5-фенилоксазол (44,8 мг, 0,2 ммоль), XPhos Pd G3 (8,5 мг) и XPhos (4,8 мг). Реакционную смесь дегазировали аргоном и нагревали до 130°C в микроволновой печи в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, подкисляли лимонной кислотой до $\text{pH} = 3$ и экстрагировали 3 раза ДХМ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над безводным раствором

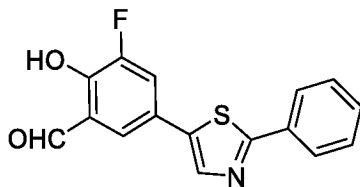
Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией 0–10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$. Выход (6,6 мг, 12%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,22 (с, 1H), 10,04 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J = 2,0, 1,2$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J = 11,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85 – 7,77 (м, 2H), 7,48 – 7,41 (м, 2H), 7,40 – 7,33 (м, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$, 284; найдено 284.

Пример A54: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-фенилоксазол-2-ил)бензальдегид (Соединение A90)



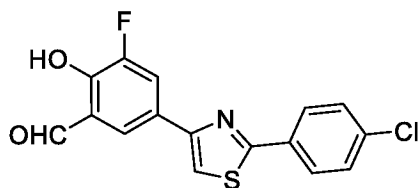
Указанное в заголовке соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере A53, используя коммерчески доступный 2-бром-4-фенилоксазол. Выход: 14%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,22 (с, 1H), 10,04 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J = 2,0, 1,2$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J = 11,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,84 – 7,78 (м, 2H), 7,49 – 7,41 (м, 2H), 7,40 – 7,32 (м, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$, 284; найдено 284.

Пример A55: 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-фенилтиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение A91)



Указанное в заголовке соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере A53, используя коммерчески доступный 5-бром-2-фенилтиазол. Выход 9%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,15 (с, 1H), 10,03 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J = 2,1, 1,2$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (дд, $J = 11,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,62 – 7,59 (м, 2H), 7,47 – 7,43 (м, 2H), 7,40 – 7,35 (м, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{S}$, 300; найдено 300.

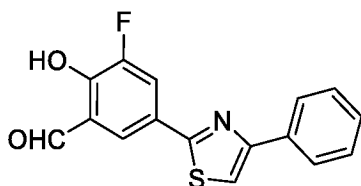
Пример A56: 5-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (Соединение A92)



Указанное в заголовке соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере A53, используя коммерчески доступный 4-бром-2-(4-хлорфенил)тиазол. Выход: 14%. ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 11,03 (с, 1H), 10,04

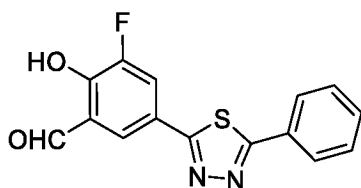
(д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J = 2,1, 1,2$ Гц, 1H), 8,00 – 7,95 (м, 3H), 7,47 – 7,43 (м, 3H). mS m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{16}H_9ClFNO_2S$, 334; найдено 334.

Пример A57: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-фенилтиазол-2-ил)бензальдегид (Соединение A93)



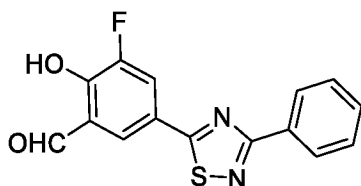
Указанное в заголовке соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере A53, используя коммерчески доступный 2-бром-4-фенилтиазол. Выход: 30%. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,16 (с, 1H), 10,04 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,08 – 8,04 (м, 1H), 8,07 (с 1H), 7,99 – 7,97 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,49 – 7,44 (м, 2H), 7,40 – 7,36 (м, 1H). mS m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{16}H_{10}FNO_2S$ 300; найдено 300.

Пример A58: 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензальдегид (Соединение A94)



Указанное в заголовке соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере A53, используя коммерчески доступный 2-бром-5-фенил-1,3,4-тиадиазол. Выход: 20%. ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 11,26 (с, 1H), 10,04 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J = 2,0, 1,2$ Гц, 1H), 8,02 (тт, $J = 7,4, 2,1$ Гц, 3H), 7,55 – 7,49 (м, 3H). mS m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{15}H_9FN_2O_2S$ 301; найдено 301.

Пример A59: 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-фенил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)бензальдегид (Новое соединение A95)



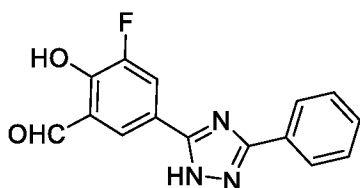
Указанное в заголовке соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере A53, Тем не менее, промежуточное соединение 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида синтезировали и выделяли в соответствии с методикой DiMauro et al. (*J. Org. Chem*, 2006, 71(10), 359-3962,)

Стадия 1: В сосуд объемом 5 мл для микроволновой печи добавляли 5-бром-3-фтор-салицилальдегид (329 мг, 1,5 ммоль), бис(пинаколато)дибор (419 мг, 1,65 ммоль),

ацетат калия (295 мг, 3 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (109 мг, 0,15 ммоль) с последующим добавлением 5 мл диоксана. Смесь продували аргоном и нагревали в микроволновой печи в течение 45 минут при 140°C . Смесь охлаждали, перелили в круглодонную колбу, концентрировали досуха и повторно суспендировали в ДХМ. После фильтрования через целит и повторного концентрирования продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя 0–100% ДХМ в гексане в качестве элюента, для получения 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида в виде бесцветного масла, затвердевающего при стоянии (237 мг, выход 59%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,35 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 7,82 (дд, $J = 1,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J = 11,1, 1,5$ Гц, 1H), 1,29 (с, 12H).

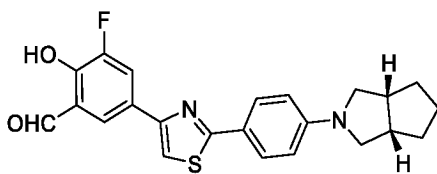
Стадия 2: В сосуд для микроволновой печи объемом 2 мл добавляли 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (40 мг, 0,15 ммоль) со стадии 1а, 5-бром-3-фенил-1,2,4-тиадиазол (36 мг, 0,15 ммоль), XPhos Pd G3 (6,4 мг, 0,05 экв.) и XPhos (3,6 мг, 0,05 экв.), диоксан (0,6 мл) и дегазировали 0,5 М K_3PO_4 (0,6 мл). Сосуд для микроволновой печи продували аргоном и нагревали до 130°C в микроволновой печи в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, подкисляли лимонной кислотой до $\text{pH} = 3$ и экстрагировали 3 раза ДХМ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над безводным раствором Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией 0–10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$. Выход (8 мг, 17%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,02 (шир. с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,36 – 8,24 (м, 3H), 8,24 – 8,15 (м, 1H), 7,64 – 7,47 (м, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, 301; найдено 301.

Пример A60: 3-фтор-2-гидрокси-5-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)бензальдегид (Новое соединение A96)



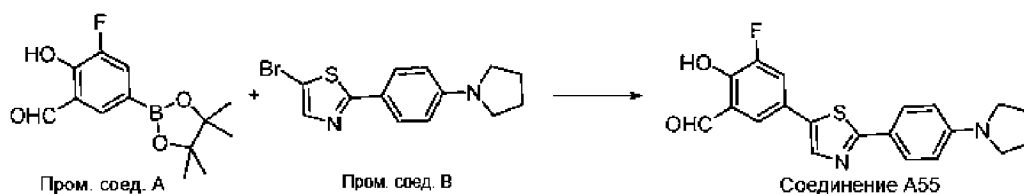
Указанное в заголовке соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере A53, используя коммерчески доступный 5-бром-3-фенил-1H-1,2,4-триазол. Выход: 8%. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 14,59 (с, 1H), 11,3 (шир. с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 8,9$ Гц, 3H), 7,66 – 7,37 (м, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$, 284; найдено 284.

Пример A61: 3-фтор-5-(2-(4-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)фенил)тиазол-4-ил)-2-гидроксибензальдегид (Соединение A97)



3-фтор-5-(2-(4-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)тиазол-5-ил)-2-гидроксibenзальдегид синтезировали из соединения A92 способом, аналогичным описанному Maiti et al. (*Chem. Sci.*, 2011, 2, 57-68,) 5-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид (24 мг, 0,09 ммоль) добавляли в сосуд объемом 2 мл для микроволнового реактора с (3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррола гидрохлоридом (16 мг, 0,11 ммоль), RuPhos Pd G3 (3,67 мг, 0,05 экв.) и RuPhos (2,05 мг, 0,05 экв.). Сосуд герметично закрывали, вакуумировали и трижды наполняли аргоном. Через шприц добавляли ТГФ (0,3 мл) и 1M LiHMDS в ТГФ (0,3 мл). Реакционную смесь нагревали до 65°C при перемешивании в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией, используя 0–30% этилацетата в гексане. Выход: 8 мг, 22%. ¹H ЯМР (499 МГц, Хлороформ-d) δ 10,99 (с, 1H), 10,03 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 11,7, 2,1 Гц, 1H), 7,90 – 7,85 (м, 2H), 6,60 (дд, J = 8,8, 6,7 Гц, 3H), 3,55 (дд, J = 9,7, 7,9 Гц, 2H), 3,12 (дд, J = 9,7, 3,9 Гц, 2H), 2,82 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,83 – 1,73 (м, 1H), 1,69 – 1,59 (м, 1H) 1,55 (м, 2H). m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; найдено 409.

Пример A62: 3-фтор-2-гидроксibenзальдегид-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение A55)

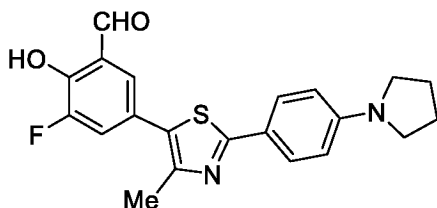


Синтез промежуточного соединения В, 5-бром-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол, осуществляли путем добавления 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)фенил)пирролидина (476 мг, 1,7 ммоль), 2,5-дibромтиазола (508 мг, 2,1 ммоль), XantPhos Pd G3 (83 мг, 0,09 ммоль) и Xantphos (50,4 мг, 0,09 ммоль) в сосуд для сброса давления с заворачивающейся крышкой объемом 40 мл. Добавляли диоксан (8,7 мл) и дегазированный 0,5 М К₃РO₄ (8,7 мл), и сосуд дегазировали аргоном. Герметичный реакционный сосуд нагревали до 140°C в течение 4 часов, охлаждали, разбавляли ДХМ и экстрагировали водой и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные водные слои экстрагировали еще 2 раза ДХМ. Объединенные органические слои промывали

солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Очищали с использованием 0-70% ДХМ/смесь гексанов для получения 5-бром-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазола (274 мг, выход 51%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 (с, 1H), 7,74 – 7,61 (м, 2H), 6,67 – 6,52 (м, 2H), 3,29 – 3,22 (м, 4H), 2,08 – 1,87 (м, 4H).

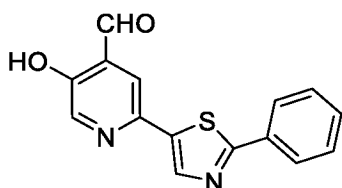
Соединение А55, 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид, синтезировали вводя в сочетание с промежуточным соединением А, 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегидом (94 мг, 0,35 ммоль), с промежуточным соединением В, 5-бром-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазолом (109 мг, 0,35 ммоль), методом, аналогичным описанному в Примере А59, Выход: 32 мг, 25%. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,20 (шир. с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (дд, $J = 11,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,82 – 7,72 (м, 2H), 7,64 (дд, $J = 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 6,66 – 6,57 (м, 2H), 3,31 – 3,28 (м, 4H), 2,02 – 1,94 (м, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, 369; найдено 369.

Пример А63: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-метил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение А98)



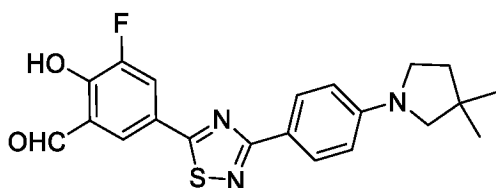
Указанное в заголовке соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере А62, используя 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (50 мг, 0,19 ммоль) и 5-бром-4-метил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол (58 мг, 0,19 ммоль), полученный методом, аналогичным описанному для промежуточного соединения В в Примере А62, использовали для получения 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-метил-2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегида (28 мг, выход 40%). ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 10,98 (с, 1H), 9,97 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,88 – 7,73 (м, 2H), 7,50 – 7,43 (м, 2H), 6,57 (дд, $J = 9,1, 2,6$ Гц, 2H), 3,41 – 3,32 (м, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,04 (ддд, $J = 6,7, 4,2, 2,9$ Гц, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, 383; найдено 383.

Пример А64: 5-гидрокси-2-(2-фенилтиазол-5-ил)изоникотинальдегид (Соединение А99)



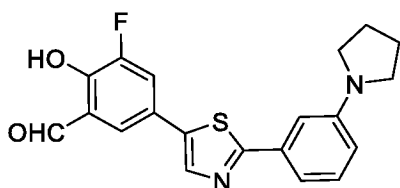
5-Гидрокси-2-(2-фенилтиазол-5-ил)изоникотинальдегид синтезировали вводя в сочетание с 2-бром-5-гидроксиизоникотинальдегидом (50 мг, 0,25 ммоль) с коммерчески доступным 2-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазолом (71 мг, 0,25 ммоль), используя метод, аналогичный описанному в Примере А59, Выход: 8 мг, 11%. ^1H ЯМР (499 МГц, Хлороформ- d) δ 10,35 (с, 1H), 10,11 (д, $J = 0,6$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,04 – 7,96 (м, 2H), 7,83 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,52 – 7,42 (м, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 283; найдено 283.

Пример А65: 5-(3-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегид (Соединение А100)



Указанное в заголовке соединение получали из 3,3-диметил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (176 мг, 0,58 ммоль, 1,1 экв.) и 5-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (162 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере А47), используя метод, аналогичный описанному в Примере А46, с получением конечного указанного в заголовке соединения (22 мг, 0,06 ммоль, выход 10%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,87 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,61 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,41 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,11 (с, 2H), 1,80 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,13 (с, 6H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$, 398; найдено, 398.

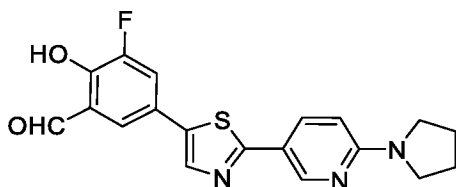
Пример А66: 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение А101)



3-Фтор-2-гидрокси-5-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид синтезировали, используя метод, аналогичный описанному в Примере А62, с 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегидом (11 мг, 0,04 ммоль) и 5-бром-2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазолом (14 мг, 0,17 ммоль), полученным методом, аналогичным тому, который описан для промежуточного соединения В в Примере А62, в качестве исходных материалов. Выход: 8 мг, 51%. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,28 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02 (дд, $J = 11,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,78 –

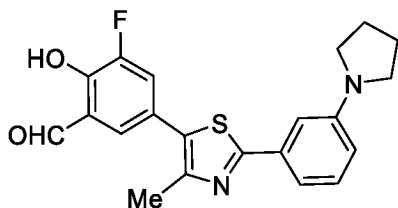
7,67 (м, 1H), 7,29 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,15 (дт, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,07 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 6,67 (дд, J = 8,2, 2,5 Гц, 1H), 3,30 – 3,27 (м, 4H), 2,03 – 1,95 (м, 4H). mS m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₂₀H₁₇FN₂O₂S, 369; найдено 369.

Пример A67: 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид (Новое соединение A102)



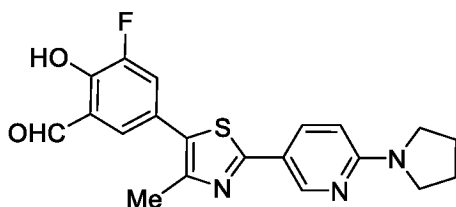
Указанное в заголовке соединение получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере A62, исходя из 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (25 мг, 0,09 ммоль) и 5-бром-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазола (29 мг, 0,09 ммоль), полученного методом, аналогичным тому, который описан для промежуточного соединения В в Примере A62, Выход: 31 мг, 89%. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,24 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,65 (дд, J = 2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 – 7,94 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 2,4, 1,0 Гц, 1H), 6,56 (дд, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 3,45 (д, J = 6,4 Гц, 4H), 2,01 – 1,93 (м, 4H). mS m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₁₉H₁₆FN₃O₂S, 370; найдено 370.

Пример A68: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-метил-2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение A103)



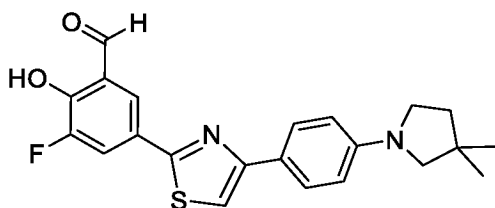
Указанное в заголовке соединение получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере A62, используя 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (46 мг, 0,17 ммоль) и 5-бром-4-метил-2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол (55 мг, 0,17 ммоль), полученный способом, аналогичным указанному для промежуточного соединения В в Примере A62, Выход: 31 мг, 47%. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,26 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 7,74 (дд, J = 11,7, 2,3 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 2,3, 1,0 Гц, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 1H), 7,14 – 7,07 (м, 1H), 7,03 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 6,65 (ддд, J = 8,3, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 3,31 – 3,25 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,02 – 1,93 (м, 4H). mS m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₂₁H₁₉FN₂O₂S, 383; найдено 383.

Пример A69: 3-фтор-2-гидрокси-5-(4-метил-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение A104)



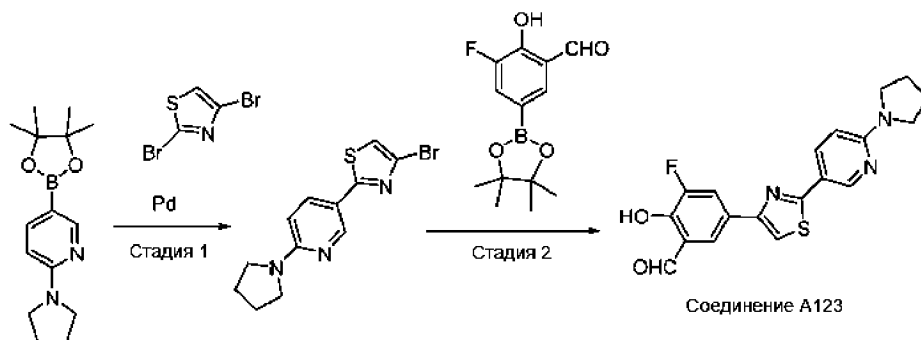
Указанное в заголовке соединение получали, используя метод, аналогичный описанному в Примере А62 исходя из 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (49 мг, 0,18 ммоль) и 5-бром-4-метил-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазола (59 мг, 0,18 ммоль), полученного способом, аналогичным указанному для промежуточного соединения В в Примере А62. Выход: 62 мг, 89%. ^1H ЯМР (499 МГц, DMSO- d_6) δ 11,23 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,61 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J = 8,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J = 11,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J = 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 6,54 (дд, $J = 11,2, 8,9$ Гц, 1H), 3,45 (д, $J = 6,5$ Гц, 4H), 2,44 (с, 3H), 1,96 (h, $J = 3,3$ Гц, 4H). mS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$, 384; найдено 384.

Пример А70: 5-(4-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид (Соединение А105)



Указанное в заголовке соединение получали из 3,3-диметил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (153 мг, 0,51 ммоль, 1,1 экв.) и 5-(4-бромтиазол-2-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (140 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере А47), используя метод, аналогичный описанному в Примере А46 с получением конечного указанного в заголовке соединения (48 мг, 0,12 ммоль, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ : 11,51 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,11 (дд, $J=11,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 6,56 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,07 (с, 2H), 1,78 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,12 (с, 6H). ЖХМС m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ рассчит. для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, 395; найдено, 395.

Пример А71: 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-4-ил)бензальдегид (Соединение А123)

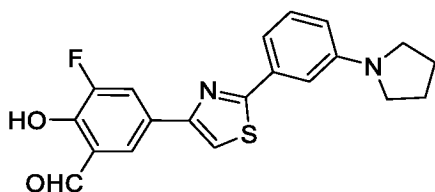


Стадия 1: 4-бром-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол

Смесь 2,4-дибромтиазола (486 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (603 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (828 мг, 6,0 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (146 мг, 0,2 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (10 мл/5 мл) нагревали при 100°C в течение 1 часа под защитой атмосферы азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем, используя гексан-EtOAc (0-100%), с получением 4-бром-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазола (520 мг, выход 84%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{S}$, 311; найдено, 311.

Стадия 2: В стеклянном флаконе с герметичной крышкой объемом 30 мл объединяли 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (266 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), 4-бром-2-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол (310 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.), карбонат натрия (318 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) в смеси 1:1 диоксан-вода (10 мл), затем пропускали азот в течение 2 минут через смесь и добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (112 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.), закрыли крышку и продолжили нагревать при 105°C в течение 8 часов. Затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл) и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя элюент гексан-EtOAc (0-100%) с получением конечного указанного в заголовке соединения (108 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 11,00 (с, 1H), 10,02 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,11 – 8,02 (м, 2H), 7,94 (дд, $J = 11,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,43 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,54 (м, 4H), 2,10 – 2,01 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$, 370; найдено, 370.

Пример A72: 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-4-ил)бензальдегид (Соединение A124)

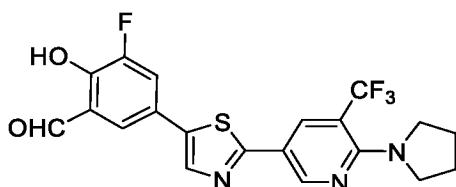


Стадия 1: 4-бром-2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол

Указанное в заголовке соединение получали из 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (601 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) и 2,4-дибромтиазола (486 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере А71, с получением желаемого продукта (540 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{13}BrN_2S$, 310; найдено, 310.

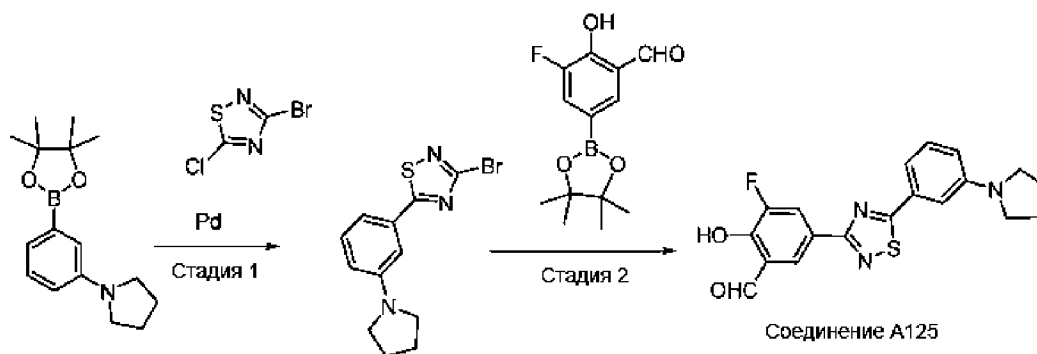
Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (133 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и 4-бром-2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазола (155 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере А46, с получением конечного указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 11,01 (с, 1H), 10,04 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,06 (т, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J = 11,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,33 – 7,27 (м, 2H), 7,20 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,66 (дт, $J = 8,2, 1,6$ Гц, 1H), 3,39 м, 4H), 2,15 – 1,96 (м, 4H). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{17}FN_2O_2S$, 369; найдено, 369.

Пример А73: 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение А114)



3-Фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид синтезировали, используя метод, аналогичный описанному в Примере А62, используя 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (69 мг, 0,35 ммоль) с 5-бром-2-(6-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазолом (97 мг, 0,35 ммоль), синтезированным с использованием метода, аналогичного тому, который был описан для промежуточного соединения В в Примере А62, Выход: 50 мг, 45%. ^1H ЯМР (499 МГц, DMSO- d_6) δ 11,28 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,85 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (дд, $J = 11,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 3,60 (д, $J = 6,3$ Гц, 4H), 1,98 – 1,88 (м, 4H). ЖХМС m/z $[M-H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{15}F_4N_3O_2S$, 438, найдено 438.

Пример А74: 3-фтор-2-гидрокси-5-(5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)бензальдегид (Соединение А125)

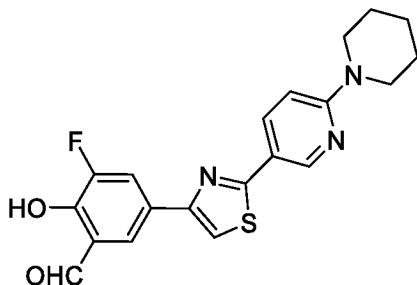


Стадия 1: 3-бром-5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазол

Указанное в заголовке соединение получали из 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидина (601 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) и 3-бром-5-хлор-1,2,4-тиадиазола (310 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере А71, с получением желаемого продукта (351 мг, выход 57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{12}H_{12}BrN_3S$, 311; найдено, 311.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (200 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) и 3-бром-5-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-тиадиазола (155 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере А46, с получением конечного указанного в заголовке соединения (42 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 11,21 (с, 1H), 10,06 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,46 (т, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,39 (дд, $J = 11,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,28 – 7,23 (м, 1H), 7,17 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,74 (дд, $J = 8,3, 2,5$ Гц, 1H), 3,45 – 3,28 (м, 4H), 2,07 (м, 4H). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{19}H_{16}FN_3O_2S$, 370; найдено, 370.

Пример А75: 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-4-ил)бензальдегид (Соединение А126)



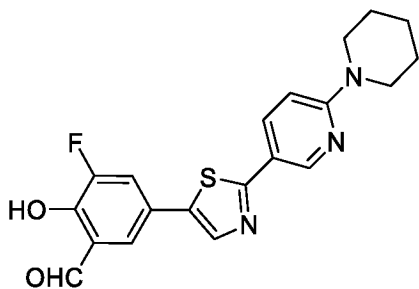
Стадия 1: 4-бром-2-(6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(пиперидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (634 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) и 2,4-дибромтиазола (486 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в

Примере А71, с получением желаемого продукта (352 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3S$, 325; найдено, 325.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (200 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) и 4-бром-2-(6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазола (162 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере А46, с получением конечного указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,00 (с, 1H), 10,03 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 8,04 (т, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J = 11,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,69 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,74 – 3,40 (м, 4H), 1,74 – 1,63 (м, 6H). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FN_3O_2S$, 384; найдено, 384.

Пример А76: 3-фтор-2-гидрокси-5-(2-(6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)бензальдегид (Соединение А127)

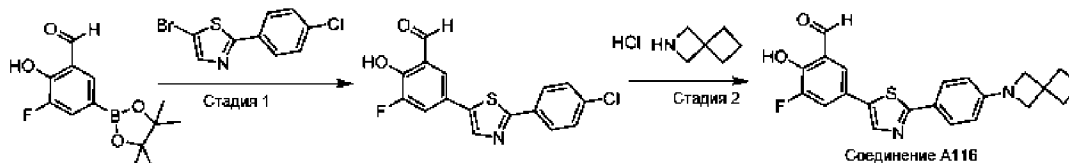


Стадия 1: 5-бром-2-(6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазол

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(пиперидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (634 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) и 2,5-дибромтиазола (486 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере А71, с получением желаемого продукта (225 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{14}BrN_3S$, 325; найдено, 325.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (80 мг, 0,3 ммоль, 1,2 экв.) и 5-бром-2-(6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)тиазола (81 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере А46, с получением конечного указанного в заголовке соединения (78 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,98 (с, 1H), 9,99 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,70 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,62 – 7,53 (м, 2H), 6,69 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,77 – 3,48 (м, 4H), 1,75 – 1,63 (м, 6H). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FN_3O_2S$, 384; найдено, 384.

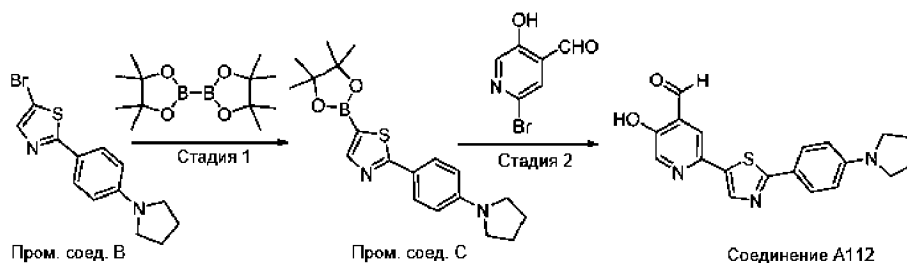
Пример А77: 5-(2-(4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегид (Соединение А116)



Стадия 1: Исходя из 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (175 мг, 0,66 ммоль) и коммерчески доступного 5-бром-2-(4-хлорфенил)тиазола (181 мг, 0,66 ммоль) методику Примера А95 использовали для получения 5-(2-(4-хлорфенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида, соединения А130 (68 мг, выход 31%). ЖХМС m/z $[M-H]^+$ рассчит. для $C_{16}H_9ClFNO_2S$, 334; найдено, 334.

Стадия 2: Метод, аналогичный тому, который описан в Примере А61, использовали для получения 5-(2-(4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)тиазол-5-ил)-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида с выходом 11%. ^1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,22 (с, 1H), 10,31 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 – 7,92 (м, 1H), 7,74 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64 (дд, $J = 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 6,50 – 6,44 (м, 2H), 3,87 (с, 4H), 2,19 (т, $J = 7,6$ Гц, 4H), 1,87 – 1,75 (м, 2H). ЖХМС m/z $[M-H]^+$ рассчит. для $C_{22}H_{19}FN_2O_2S$, 395; найдено, 395.

Пример А78: 5-гидрокси-2-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)изоникотинальдегид (Соединение А112)

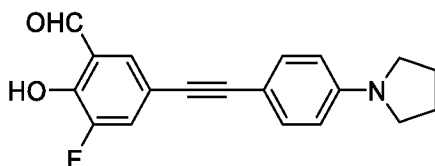


Стадия 1: Исходный материал промежуточного соединения В синтезировали аналогичным методом, как описано в Примере А62, Промежуточное соединение С, 2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол, получали, используя метод, аналогичный использованному для получения 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида в Примере А59, Однако промежуточное соединение С не очищали перед использованием в следующей реакции. После завершения реакции неочищенную смесь помещали в ДХМ, фильтровали через целит и концентрировали досуха.

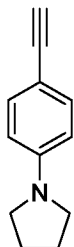
Стадия 2: Используя аналогично методу, как описано в Примере А59, неочищенный 2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол (123 мг), промежуточное соединение С и 2-бром-5-

гидроксиизоникотинальдегид (70 мг, 0,35 ммоль) использовали для получения 5-гидрокси-2-(2-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)тиазол-5-ил)изоникотинальдегида (12 мг, выход: 10%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,29 (шир. с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 – 7,73 (м, 2H), 6,67 – 6,55 (м, 2H), 3,32-3,29 (м, 4H), 2,36 – 1,61 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 352; найдено 352.

Пример B1: 3-фтор-2-гидрокси-5-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид (Соединение № B1)



Стадия 1: 1-(4-этинилфенил)пирролидин

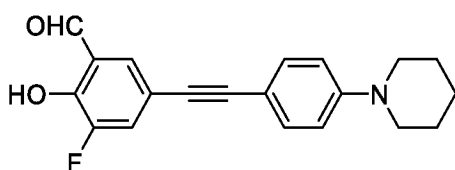


К раствору TMS-диазометана (17,14 мл, 34,29 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли BuLi (13,72 мл, 34,29 ммоль, 2 М в ТГФ) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C . Затем добавляли 4-(пирролидин-1-ил)бензальдегид (5 г, 28,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при -78°C . Смесь гасили насыщ. NH_4Cl (150 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 млх3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 200:1 до 100:1) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,1 г, выход 43%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,46 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,29 (т, $J=6,2$ Гц, 4H), 2,98 (с, 1H), 2,01 (т, $J=6,2$ Гц, 4H).

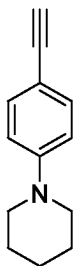
Стадия 2: Смесь 5-бром-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)бензальдегида (988 мг, 2,92 ммоль), 1-(4-этинилфенил)пирролидина (600 мг, 3,51 ммоль), TBAF·3H₂O (5,5 г, 17,54 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (62 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ (20 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 млх3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат=от 20:1 до 10:1) с получением PMB-защищенный предпоследний продукт (417 мг, выход 33%). PMB-защищенное промежуточное

соединение (100 мг, 0,23 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Растворитель удаляли *в вакууме*, и остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (23 мг, выход 32%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,00 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,46 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,31 (м, 4H), 2,02 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M-H}]^-$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$, 308; найдено, 308.

Пример В2: 3-фтор-2-гидрокси-5-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид (Соединение № В2)



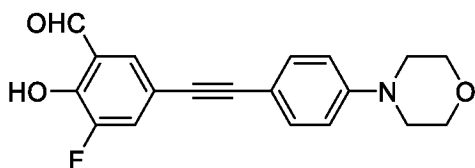
Стадия 1: 1-(4-этинилфенил)пиперидин



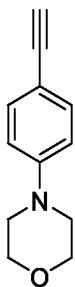
К раствору TMS-диазометана (6,3 мл, 12,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли BuLi (6,3 мл, 12,6 ммоль, 2 М в ТГФ) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C . Затем 4-(пиперидин-1-ил)бензальдегид (1,89 г, 10 ммоль) добавляли в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при -78°C . Смесь гасили насыщ. NH_4Cl (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением желаемого продукта (1,42 г, выход 77%).

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-этинилфенил)пиперидина (185 мг, 1,0 ммоль), используя метод, аналогичный описанному в Примере В1, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (91 мг, выход 28%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 11,33 (уш, 1H), 10,26 (с, 1H), 7,67 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,24 (м, 4H), 1,57 (м, 6H); ЖХМС m/z $[\text{M+H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$, 324; найдено, 324.

Пример В3: 3-фтор-2-гидрокси-5-((4-морфолинофенил)этинил)бензальдегид
(Соединение № В3)



Стадия 1: 4-(4-этинилфенил)морфолин

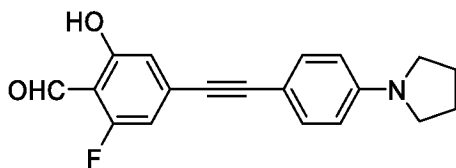


К раствору TMS-диазометана (6,3 мл, 12,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли BuLi (6,3 мл, 12,6 ммоль, 2 М в ТГФ) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C . Затем 4-морфолинобензальдегид (2 г, 10,5 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при -78°C . Смесь гасили насыщ. NH_4Cl (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 млх3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 200:1 до 100:1) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,1 г, выход 56%).

Стадия 2: Смесь 5-бром-3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)бензальдегида (561 мг, 3,0 ммоль), 4-(4-этинилфенил)морфолина (1,01 г, 3,0 ммоль), TBAF·3H₂O (5,68 г, 18,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (63 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ (20 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли водой (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 млх3). Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 5:1 до 1:1) с получением РМВ-защищенного предпоследнего продукта в виде желтого твердого вещества (410 мг, выход 31%). РМВ-защищенное промежуточное соединение (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (27 мг, выход 37%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,20 (с, 1H), 7,43-7,46 (м, 2H), 7,36

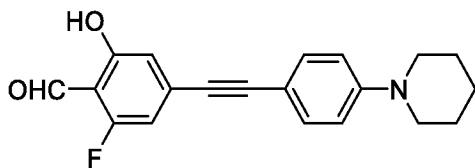
(д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,73 (м, 4H), 3,17 (м, 4H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{19}H_{16}FNO_3$, 326; найдено, 326.

Пример В4: 2-фтор-6-гидрокси-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид (Соединение № В4)



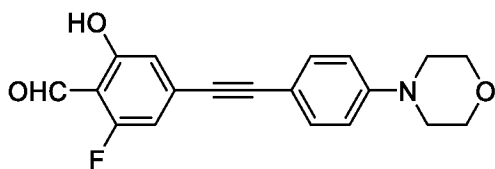
Смесь 4-бром-2-фтор-6-гидроксибензальдегида (900 мг, 4,1 ммоль), 1-(4-этинилфенил)пирролидина (847 мг, 5,0 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (290 мг, 0,4 ммоль) и $TBAF \cdot 3H_2O$ (7,8 г, 24,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) кипятили в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 млх3). Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором (50 млх2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 100:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (900 мг, выход 71%). ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 11,53 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,71 (м, 1H), 6,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,32 (м, 4H), 2,03 (м, 4H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{19}H_{16}FNO_2$, 310; найдено, 310.

Пример В5: 2-фтор-6-гидрокси-4-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид (Соединение № В5)



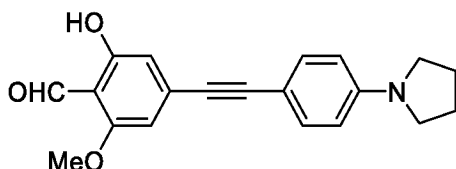
Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-2-фтор-6-гидроксибензальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 1-(4-этинилфенил)пиперидина (185 мг, 1,0 ммоль), используя метод, аналогичный описанному в Примере В1, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (181 мг, выход 56%). ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 11,37 (уш, 1H), 10,22 (с, 1H), 7,39 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,93 (м, 2H), 6,88 (м, 2H), 3,28 (м, 4H), 1,58 (м, 6H); ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{18}FNO_2$, 324; найдено, 324.

Пример В6: 2-фтор-6-гидрокси-4-((4-морфолинофенил)этинил)бензальдегид (Соединение № В6)



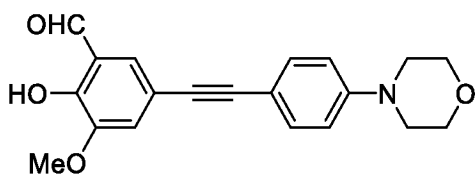
Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-2-фтор-6-гидроксibenзальдегида (219 мг, 1,0 ммоль) и 4-(4-этинилфенил)морфолина (187 мг, 1,0 ммоль), используя метод, аналогичный описанному в Примере В1, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (134 мг, выход 41%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 11,38 (уш, 1H), 10,22 (с, 1H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,99 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,91 (м, 2H), 3,73 (м, 4H), 3,22 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$, 326; найдено, 326.

Пример В7: 2-гидрокси-6-метокси-4-((4-(пирролидин-1-ил)фенил)этинил)бензальдегид (Соединение № В7)



Смесь 4-бром-2-гидрокси-6-метоксибензальдегида (462 мг, 2,0 ммоль), 1-(4-этинилфенил)пирролидина (340 мг, 2,0 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (140 мг, 0,2 ммоль) и $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (3,78 г, 12,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) кипятили в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 млх3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 млх2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан = от 300:1:1 до 200:1:20) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (320 мг, выход 50%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 12,03 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,47-6,53 (м, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,31 (м, 4H), 2,03 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, 322; найдено, 322.

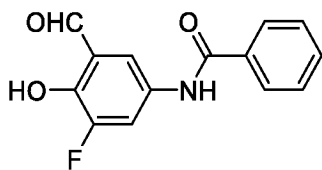
Пример В8: 2-гидрокси-3-метокси-5-((4-морфолинофенил)этинил)бензальдегид (Соединение № В8)



Смесь 5-бром-3-метокси-2-(4-метоксибензилокси)бензальдегида (1,3 г, 3,74 ммоль), 4-(4-этинилфенил)морфолина (700 мг, 3,74 ммоль), $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (7 г, 22,44 ммоль) и

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (79 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (20 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли водой (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times$ 3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 5:1 до 1:1) с получением РМВ-защищенного предпоследнего продукта (880 мг, выход 51%). РМВ-защищенное промежуточное соединение (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и добавляли ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли *в вакууме*, и *остаток очищали препаративной ТСХ* (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (31 мг, выход 42%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,23 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,89 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (м, 4H), 3,23 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, 338; найдено, 338.

Пример В9: N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)бензамид (Соединение № В9)



Стадия 1: 3-фтор-2-гидрокси-5-нитробензальдегид

В круглодонной колбе объемом 125 мл HNO_3 (2,23 мл, 50,0 ммоль) в ТФУ (20 мл) добавляли к раствору 3-фтор-2-гидроксибензальдегида (2 г, 14,3 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C . Раствор выливали в ледяную воду, и образовавшийся осадок отфильтровали и промывали петролейным эфиром с получением 3-фтор-2-гидрокси-5-нитробензальдегида (1,8 г, выход 68%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,67 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,27 (дд, $J=10,0$ Гц, 2,8 Гц, 1H).

Стадия 2: 2-(3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)-5-нитрофенил)-1,3-дитиан

$\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (4,9 мл, 18,2 ммоль) добавляли к смеси 3-фтор-2-гидрокси-5-нитробензальдегида (2,8 г, 15,1 ммоль) и пропан-1,3-дитиола (1,82 мл, 18,2 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в ледяную воду, и полученный осадок фильтровали и промывали петролейным эфиром/дихлорметаном (10:1). Фильтр-прессную лепешку сушили с получением промежуточного соединения (3,9 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 12,01 (уш, 1H), 8,09 (м, 2H), 5,73 (с,

1H), 3,17 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,13 (м, 1H), 1,77 (м, 1H). Промежуточное соединение (2,75 г, 10,0 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл), затем к реакционной смеси добавляли РМВСІ (3,12 г, 20,0 ммоль) и карбонат калия (4,1 г, 30,0 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 часов. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного 2-(3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)-5-нитрофенил)-1,3-дитиана (3,3 г, выход 84%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3: 3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)анилин

Смесь 2-(3-фтор-2-(4-метоксибензилокси)-5-нитрофенил)-1,3-дитиана (2,1 г, 5,3 ммоль) и железа (3 г, 53,2 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) нагревали при 60°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и отфильтровали. Фильтрат нейтрализовали гидрокарбонатом натрия до pH 8-9, и органический слой отделяли. Водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом еще два раза. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного 3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)анилина (1,2 г, выход 62%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (*DMSO-d*₆, 400 МГц) δ : 7,38 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,96 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,34 (д, *J*=13,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 5,31 (уш, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,02 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,69 (м, 1H).

Стадия 4: N-(3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)бензамид

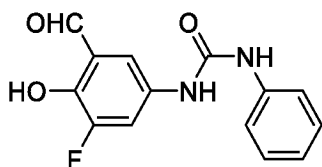
Раствор 3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)анилина (500 мг, 1,37 ммоль), бензоилхлорида (289 мг, 2,05 ммоль) и триэтиламина (415 мг, 4,11 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 20:1 до 5:1) с получением N-(3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)бензамида (620 мг, выход 96%). ЖХМС *m/z* [M+H]⁺ рассчит. для C₂₅H₂₄FNO₃S₂, 470; найдено, 470.

Стадия 5: N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)бензамид

Смесь N-(3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил) бензамида (620 мг, 1,32 ммоль) и DMP (1,12 г, 2,64 ммоль) в ацетонитриле/дихлорметане/воде (16 мл/2 мл/2 мл) перемешивали в течение ночи при 45°C. Смесь фильтровали, и фильтр-прессную лепешку промывали дихлорметаном. Фильтрат и промывку промывали 5% раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном еще два раза. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором,

сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан= от 50:1:1 до 20:1:1) с получением РМВ-защищенного N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)бензамида (250 мг, выход 50%). РМВ-защищенный N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)бензамид (250 мг, 0,66 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и к смеси добавляли ТФУ (230 мг, 1,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан= от 20:1:1 до 10:1:1) с получением N-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)бензамида (60 мг, 0,23 ммоль, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,74 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 7,90-8,04 (м, 4H), 7,52-7,61 (м, 3H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FNO}_3$, 260; найдено, 260.

Пример В10: 1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-фенилмочевина
(Соединение № В10)



Стадия 1: 1-(3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-3-фенилмочевина

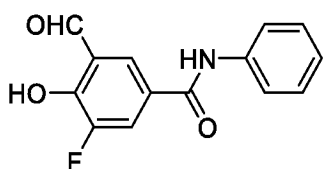
ДРРА (1,1 г, 4 ммоль) и триэтиламин (0,42 г, 4 ммоль) добавляли к раствору бензойной кислоты (0,35 г, 2,9 ммоль) в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем 3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)анилин (0,5 г, 1,4 ммоль, 1 экв.) добавляли к реакционной смеси, и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан= от 30:1:1 до 10:1:1) с получением 1-(3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-3-фенилмочевины (610 мг, выход 92%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2$, 485; найдено, 485.

Стадия 2: 1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-фенилмочевина

Раствор 1-(3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-3-фенилмочевины (300 мг, 0,62 ммоль), MeI (1,76 г, 12,4 ммоль) и NaHCO_3 (1 г, 12,4 ммоль) в ацетонитриле/воде (15 мл/3 мл) перемешивали в течение ночи при 50°C. Раствор разбавляли водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем

(петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан = от 10:1:1 до 5:1:1) с получением РМВ-защищенной 1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-фенилмочевины (170 мг, выход 70%). РМВ-защищенная 1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-фенилмочевина (80 мг, 0,20 ммоль) растворяли в 6 N HCl/диоксане (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Раствор выливали в ледяной раствор насыщ. гидрокарбоната натрия, и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20:1$) с получением 1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-фенилмочевины (30 мг, 0,23 ммоль, выход 54%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,50 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,27 (м, 2H), 6,97 (м, 1H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$, 275; найдено, 275.

Пример В11: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-фенилбензамид (Соединение № В11)



Стадия 1: 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойная кислота

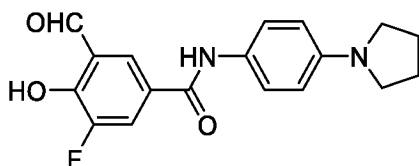
Раствор НМРА (28 г, 0,2 моль, 2 экв.) в ТФУ (20 мл) добавляли к раствору 3-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (15,6 г, 0,1 моль) в ТФУ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 3 M HCl (200 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и образовавшийся осадок отфильтровали и сушили с получением 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты, которую использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ рассчит. для $\text{C}_8\text{H}_5\text{FO}_4$, 183; найдено, 183.

Стадия 2: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-фенилбензамид

НАТУ (0,63 г, 1,7 ммоль) и N-метилморфолин (0,67 г, 6,6 ммоль) добавляли к смеси 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (0,2 г, 1,1 ммоль) и анилина гидрохлорид (0,43 г, 3,3 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли, а остаток растворяли в смеси эфира (6 мл) и 4 M HCl (6 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 млх3). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан= от 10:1:1 до 2:1:1) с

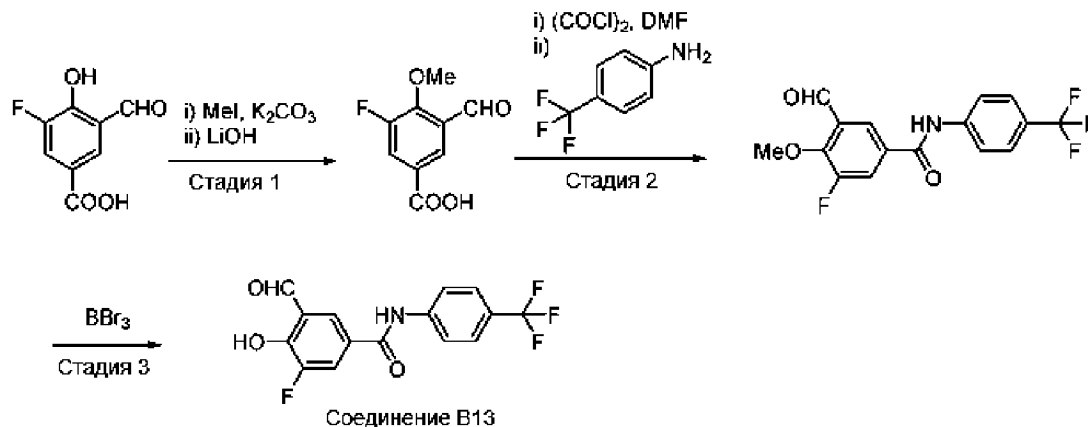
получением желаемого продукта 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-фенилбензамида в виде светло-желтого твердого вещества (выход 4%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,67 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (дд, $J=12,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,11 (м, 1H); ЖХМС m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$, 258; найдено, 258.

Пример В12: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид (Соединение № В12)



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным, описанному для 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-фенилбензамида в Примере В11 с получением желаемого продукта в виде твердого вещества зеленого цвета (выход 67%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,57 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,03 (уш, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (дд, $J=12,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,55 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,22 (м, 4H), 1,95 (м, 4H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$, 329; найдено, 329.

Пример В13: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамид (Соединение № В13)



Стадия 1: 3-фтор-5-формил-4-метоксибензойная кислота

Смесь 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (0,5 г, 2,7 ммоль), MeI (1,16 г, 8,2 ммоль) и карбоната калия (1,13 г, 8,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагревали при 50°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 млх3). Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором (10 млх2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 100:1 до 20:1) с получением промежуточного соединения метилового эфира (0,58 г, количественный выход). Метилловый эфир

промежуточного соединения (0,58 г, 2,7 ммоль) растворяли в ТГФ/воде (2 мл/2 мл) и добавляли LiOH·H₂O (0,57 г, 13,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. pH реакционной системы доводили до 4-5 и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенной 3-фтор-5-формил-4-метоксибензойной кислоты (0,5 г, выход 94%), которую использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

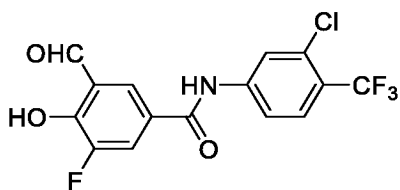
Стадия 2: 3-фтор-5-формил-4-метокси-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамид

Каплю ДМФА добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-метоксибензойной кислоты (0,2 г, 1,0 ммоль) и оксалилхлорида (0,39 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли *в вакууме*, и остаток дважды упаривали вместе с дихлорметаном. Затем остаток растворяли в дихлорметане (5 мл). Добавляли 4-трифторметиланилин (0,5 г, 3,0 ммоль), DMAP (0,02 г, 0,1 ммоль) и триэтиламин (0,5 г, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. ЖХМС показал образование желаемого продукта. Растворитель удаляли, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан= от 20:1:1 до 5:1:1) с получением 3-фтор-5-формил-4-метокси-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамида (130 мг, выход 38%), содержащего 4-трифторметиланилин внутри в том же месте. ЖХМС m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₁₆H₁₁F₄NO₃, 342; найдено, 342.

Стадия 3: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамид

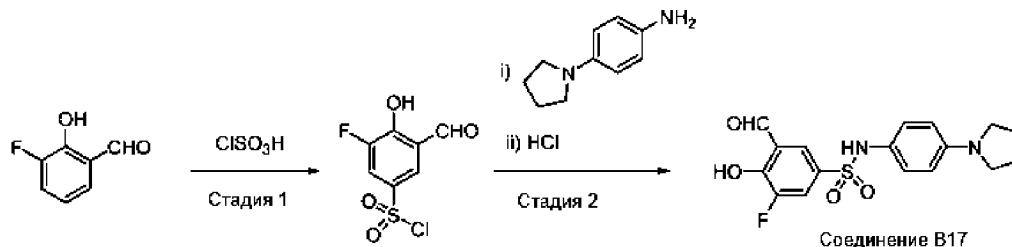
BBF₃ (191 мг, 0,76 ммоль) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-метокси-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамида (130 мг, 0,38 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Раствор разбавляли дихлорметаном и промывали нас. гидрокарбонатом натрия. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток удаляли в вакууме и остаток дважды упаривали совместно с дихлорметаном. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан= от 20:1:1 до 5:1:1) с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамида (50 мг, выход 40%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ: 11,77 (уш, 1H), 10,62 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (дд, J=12,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 2H); ЖХМС m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₁₅H₉F₄NO₃, 328; найдено, 328.

Пример В14: N-(3-Хлор-4-(трифторметил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид (Соединение № В14)



Указанный в заголовке продукт синтезировали способом, аналогичным описанному для 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамида в Примере В13, Выход для стадии 3: 22%, коричневое твердое вещество. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц) δ : 11,84 (уш, 1H), 10,74 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,20 (м, 2H), 8,11 (дд, $J=11,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (м, 2H); ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_4\text{NO}_3$, 362; найдено, 362.

Пример В15: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонамид (Соединение В17)



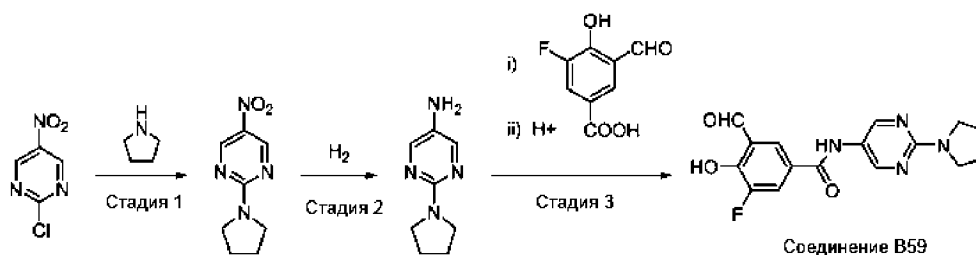
Стадия 1: 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензол-1-сульфонилхлорид

Хлорсульфоновую кислоту (1,66 г, 14,3 ммоль, 10 экв.) по каплям добавляли к раствору 3-фтор-2-гидроксибензальдегида (200 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензол-1-сульфонилхлорида (390 мг, количественный выход), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z $[\text{M}-\text{HCl}]^-$ рассчит. для $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClFO}_4\text{S}$, 219; найдено, 219.

Стадия 2: Раствор 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензол-1-сульфонилхлорида (390 мг, 1,64 ммоль, 1,0 экв.), 4-(пирролидин-1-ил)анилина (664 мг, 4,10 ммоль, 2,5 экв.) и N-метилморфолина (497 мг, 4,92 ммоль, 3,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в 4 N HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, а затем экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем и препаративной ТСХ с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-

N-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бензолсульфонамида (23 мг, 0,06 ммоль, выход 4%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 12,03 (уш, 1H), 10,26 (уш, 1H), 9,57 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (дд, $J=10,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,38 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,13 (м, 4H), 1,90 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$, 365; найдено, 365.

Пример В16: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензамид (Соединение В59)



Стадия 1: 5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин

Смесь 2-хлор-5-нитропиримидина (2 г, 12,6 ммоль, 1,0 экв.), пирролидина (1,3 г, 18,9 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната калия (3,5 г, 25,2 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением 5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин (2,3 г, выход 94%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, 195; найдено, 195.

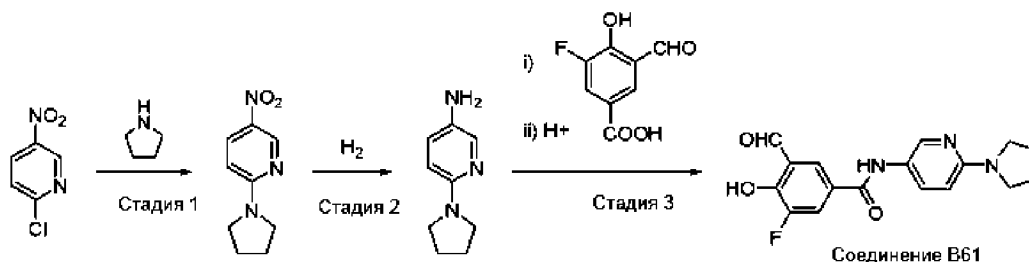
Стадия 2: 2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-амин

Смесь 5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)пиримидина (2,3 г, 11,9 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (0,2 г) в метаноле (10 мл) гидрировали в течение 2 часов. Pd/C отфильтровывали и промывали метанолом. Фильтрат и промывки объединяли и концентрировали с получением 2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-амин (1,63 г, выход 84%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4$, 165; найдено, 165.

Стадия 3: HATU (0,71 г, 1,87 ммоль, 1,5 экв.) и N-метилморфолин (0,4 г, 3,74 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к смеси 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (0,23 г, 1,25 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-амин (0,5 г, 3,05 ммоль, 2,5 экв.) в дихлорметане (30 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 30°C. Растворитель удаляли, а остаток растворяли в смеси диоксана (6 мл) и 4 N HCl (6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 55°C. Смесь разбавляли водой (20 мл) и промывали этилацетатом (30 мл). Промывки отбрасывали. Водную фазу нейтрализовали

гидрокарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ацетон = от 20:1 до 5:1) с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензамида (15 мг, 0,05 ммоль, выход 4%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,70 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,22 (уш, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,07 (дд, $J=11,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,48 (м, 4H), 1,94 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3$, 331; найдено, 331.

Пример В17: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид (Соединение В61)



Стадия 1: 5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)пиридин

Смесь 2-хлор-5-нитропиридина (2 г, 12,6 ммоль, 1,0 экв.), пирролидина (1,3 г, 18,9 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната калия (3,5 г, 25,2 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)пиридина (2,4 г, выход 99%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, 194; найдено, 194.

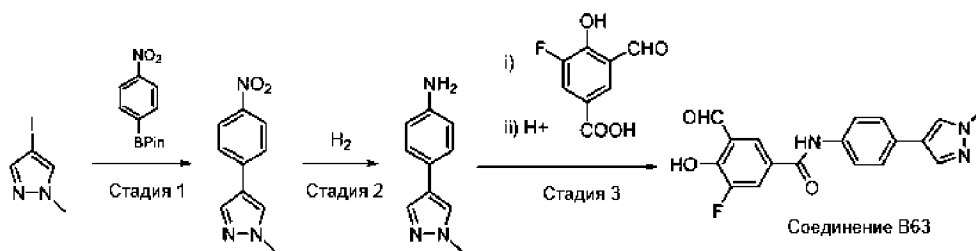
Стадия 2: 6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-амин

Смесь 5-нитро-2-(пирролидин-1-ил)пиридина (2 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (0,2 г) в метаноле (10 мл) гидрировали в течение 2 ч. Pd/C фильтровали и промывали метанолом. Фильтрат и промывки объединяли и концентрировали с получением 6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-амин (1,38 г, выход 82%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3$, 164; найдено, 164.

Стадия 3: Добавляли НАТУ (1,24 г, 3,26 ммоль, 1,5 экв.) и N-метилморфолин (0,66 г, 6,51 ммоль, 3,0 экв.) к смеси 3-фтор-5-формил-4-гидроксибензойной кислоты (0,4 г, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) и 6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-амин (0,89 г, 5,43 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (30 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 30°C. Растворитель удаляли, а

остаток растворяли в смеси диоксана (6 мл) и 4 N HCl (6 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 55°C. Смесь нейтрализовали гидроксидом лития до pH 9–10 и промывали дихлорметаном и этилацетатом каждый по два раза. Затем водную фазу обрабатывали HCl до pH ~ 3, затем до pH ~ 7–8 гидрокарбонатом натрия. Смесь затем трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ацетон = от 20:1 до 5:1) с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамида (75 мг, 0,23 ммоль, выход 11%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,69 (уш, 1H), 10,35 (уш, 1H), 10,11 (уш, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,07 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,82 (м, 1H), 6,47 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,45 (м, 4H), 1,94 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$, 330; найдено, 330.

Пример В18: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)бензамид (Соединение В63)



Стадия 1: 1-метил-4-(4-нитрофенил)-1H-пиразол

Смесь 4-иод-1-метил-1H-пиразола (0,7 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана (1,1 г, 5,0 ммоль, 1,5 экв.), карбоната калия (1,4 г, 10,1 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,2 г, 0,34 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (30 мл/10 мл) нагревали в течение 3 часов при 90°C. Смесь концентрировали, разбавляли водой (30 мл), а затем экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc/ДХМ= от 50:1:1 до 5:1:1) с получением 1-метил-4-(4-нитрофенил)-1H-пиразола (0,6 г, выход 88%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, 204; найдено, 204.

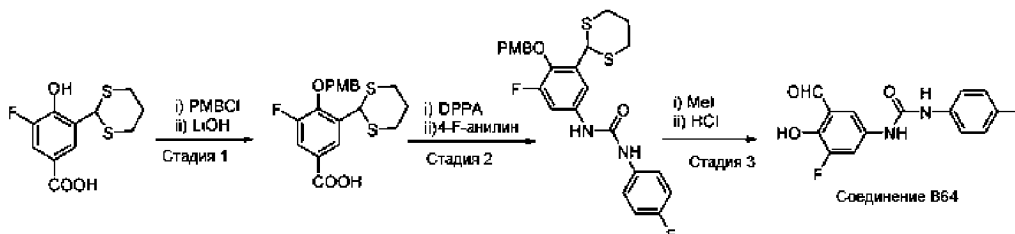
Стадия 2: 4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)анилин

Смесь 1-метил-4-(4-нитрофенил)-1H-пиразола (0,6 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (0,1 г) в метаноле (10 мл) гидрировали в течение 2 часов. Pd/C отфильтровывали и промывали метанолом. Фильтрат и промывки объединяли и концентрировали с получением 4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)анилина (0,48 г, выход 94%) в виде серого твердого вещества,

которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{10}H_{11}N_3$, 174; найдено, 174.

Стадия 3: НАТУ (0,66 г, 1,74 ммоль, 1,5 экв.) и N-метилморфолин (0,35 г, 3,48 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к смеси 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты (0,21 г, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)анилина (0,4 г, 2,31 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученный осадок отфильтровали и растворили в смеси диоксана (6 мл) и 3 N HCl (6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Твердое вещество перемешивали в дихлорметане (10 мл) в течение 10 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали, растворяли в дихлорметане (5 мл), и медленно добавляли петролейный эфир. Полученный осадок собирали и сушили с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)бензамида (45 мг, 0,13 ммоль, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 11,65 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,09 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{18}H_{14}FN_3O_3$, 340; найдено, 340.

Пример В19: 1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)мочевина (Соединение В64)



Стадия 1: 3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)бензойная кислота

Смесь 3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (1 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.), PMBCl (1,2 г, 7,6 ммоль, 2,1 экв.) и карбоната калия (1 г, 7,2 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (5 мл) нагревали в течение 3 часов при 90°C. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенное промежуточное соединение (1,9 г, количественный выход), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Неочищенное промежуточное соединение (1,9 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в воде/ТГФ (5 мл/5 мл) и добавляли LiOH·H₂O (0,76 г, 18,0 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в

течение 5 часов при 80°C. рН системы доводили до 3-4 с помощью 5% KHSO₄. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного 3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)бензойной кислоты (1,4 г, количественный выход), которую использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z [M-H]⁻ рассчит. для C₁₉H₁₉FO₄S₂, 393; найдено, 393.

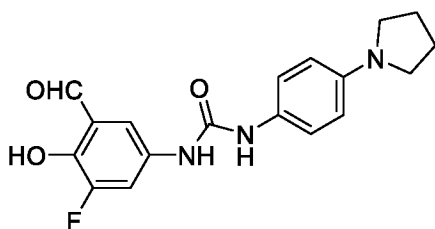
Стадия 2: 1-(3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-3-(4-фторфенил)мочевина

Раствор 3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)бензойной кислоты (0,3 г, 0,76 ммоль, 1,0 экв.), DPPA (251 мг, 0,91 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (231 мг, 2,28 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и добавляли 4-фторанилин (169 мг, 1,52 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь затем нагревали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 20:1 до 3:1) с получением 1-(3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-3-(4-фторфенил)мочевины (240 мг, выход 63%). ЖХМС m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₂₅H₂₄F₂N₂O₃S₂, 503; найдено, 503.

Стадия 3: MeI (6,5 г, 45,8 ммоль, 100 экв.) добавляли к смеси 1-(3-(1,3-дителиан-2-ил)-5-фтор-4-(4-метоксибензилокси)фенил)-3-(4-фторфенил)мочевины (230 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) и NaHCO₃ (770 мг, 9,17 ммоль, 20,0 экв.) в ацетонитриле/воде (30 мл/6 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 6 часов при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток перемешивали в дихлорметане (3 мл), и твердое вещество собирали с получением промежуточного соединения (~ 100 мг). Промежуточное соединение (~ 100 мг) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли 6 N HCl/диоксан (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Раствор выливали в охлажденный льдом насыщ. раствор NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Твердое вещество перемешивали в дихлорметане (3 мл) в течение 10 мин и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку собирали и сушили с получением 1-(3-

фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)мочевины (45 мг, 0,15 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,51 (уш, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,77 (д, $J=14,4$ Гц, 2H), 8,69 (дд, $J=12,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,12 (м, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$, 293; найдено, 293.

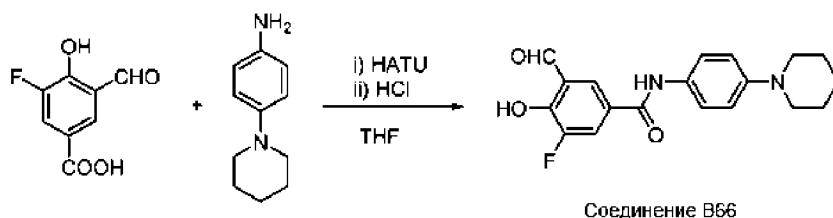
Пример В20: 1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)мочевина (Соединение В65)



4-(Пирролидин-1-ил)анилин (176 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты (200 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали, и остаток перемешивали в дихлорметане (20 мл) в течение 10 мин, а затем фильтровали. Фильтр-прессную лепешку сушили и повторно суспендировали в диоксане (30 мл). Добавляли DPPA (448 мг, 1,63 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (329 мг, 3,26 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 4-(пирролидин-1-ил)анилин (176 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.), и реакционную смесь нагревали в течение 3 часов при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 4N HCl/воду (50 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре смесь экстрагировали этилацетатом трижды и дихлорметаном 4 раза. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc= от 20:1 до 3:1) и препаративной ТСХ с получением

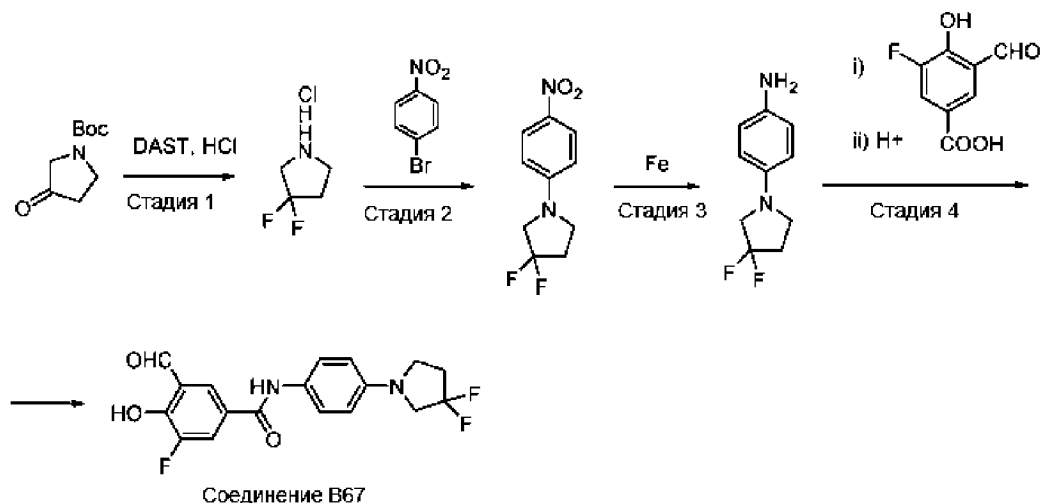
1-(3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)-3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)мочевины (25 мг, 0,07 ммоль, выход 7%) в виде зеленого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,45 (уш, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,63 (уш, 1H), 8,57 (уш, 1H), 7,71 (дд, $J=13,2$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (м, 2H), 6,74 (м, 2H), 3,93 (м, 4H), 1,99 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$, 344; найдено, 344.

Пример В21: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)бензамид (Новое соединение В66)



В стеклянном сосуде объемом 50 мл раствор 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты (200 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.), 4-(пиперидин-1-ил)анилина (478 мг, 2,73 ммоль, 2,5 экв.), HATU (619 мг, 1,63 ммоль, 1,5 экв.) и N-метилморфолина (329 мг, 3,26 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в 4 N HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем и препаративной ТСХ с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)бензамида (23 мг, 0,04 ммоль, выход 4%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,30 (уш, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,74 (уш, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,02 (м, 2H), 3,16 (м, 4H), 1,76 (м, 6H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 343; найдено, 343.

Пример B22: N-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Соединение B67)



Стадия 1: 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид

DAST (4,03 г, 67,6 ммоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (5 г, 27,0 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в охлажденный льдом насыщ. раствор NaHCO_3 (100 мл) и трижды экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты объединяли, промывали

солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного Вос-3,3-дифторпирролидина (5,9 г, количественный выход), который затем обрабатывали 6 N HCl в диоксане с получением 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (4,1 г, количественный выход). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_4H_8ClF_2N$, 110; найдено, 110.

Стадия 2: 3,3-дифтор-1-(4-нитрофенил)пирролидин

Смесь 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (1,43 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-4-нитробензола (2,01 г, 1,0 ммоль, 1 экв.), BINAP (0,94 г, 0,15 ммоль, 0,15 экв.), CS_2CO_3 (8,15 г, 2,5 ммоль, 2,5 экв.) и $Pd(OAc)_2$ (0,23 г, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (20 мл) нагревали в течение ночи при 95°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 3,3-дифтор-1-(4-нитрофенил)пирролидина (1,5 г, выход 66%). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{10}H_{10}F_2N_2O_2$, 229; найдено, 229.

Стадия 3: 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)анилин

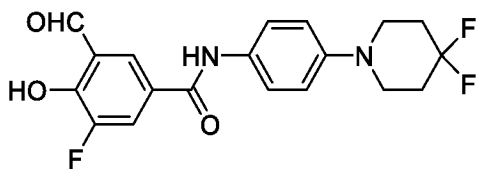
Порошок железа (3,7 г, 66,1 ммоль, 10,0 экв.) добавляли к раствору 3,3-дифтор-1-(4-нитрофенил)пирролидина (1,5 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (30 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 2 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)анилина (1,1 г, выход 84%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{10}H_{12}F_2N_2$, 199; найдено, 199.

Стадия 4: Раствор 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты (200 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.), 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)анилина (430 мг, 2,17 ммоль, 2,0 экв.), НАТУ (619 мг, 1,63 ммоль, 1,5 экв.) и N-метилморфолина (329 мг, 3,26 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в 4 N HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем и препаративной ТСХ с получением

N-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамида (50 мг, 0,13 ммоль, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. ^1H

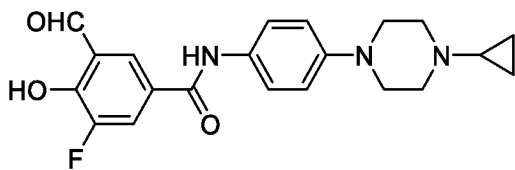
ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 11,61 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,10 (уш, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (дд, $J=12,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J=9,6$ Гц, 2H), 3,43 (м, 4H). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{18}H_{15}F_3N_2O_3$, 365; найдено, 365.

Пример В23: N-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Новое соединение В68)



Раствор 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты (200 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.), 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)анилина (460 мг, 2,17 ммоль, 2,0 экв.) (получали как в Примере В22), НАТУ (619 мг, 1,63 ммоль, 1,5 экв.) и N-метилморфолина (329 мг, 3,26 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в 4 N HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем и препаративной ТСХ с получением N-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамида (13 мг, 0,03 ммоль, выход 3%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ : 11,63 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,15 (уш, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,29 (м, 4H), 2,05 (м, 4H). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{19}H_{17}F_3N_2O_3$, 379; найдено, 379.

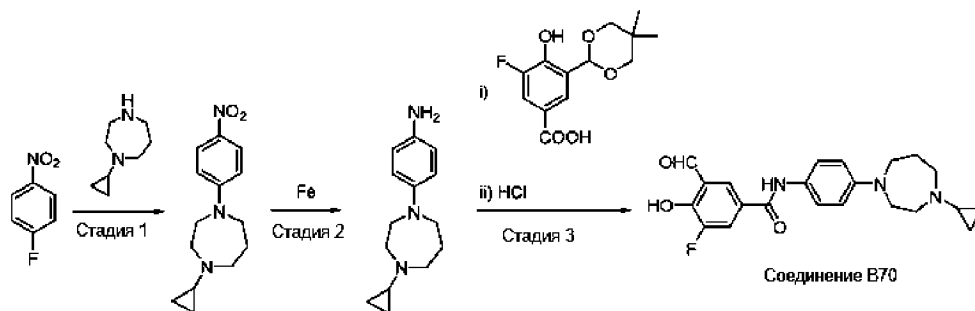
Пример В24: N-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Соединение В69)



Раствор 3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзойной кислоты (200 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.), 4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)анилина (590 мг, 2,73 ммоль, 2,5 экв.) (получали как в Примере В22), НАТУ (619 мг, 1,63 ммоль, 1,5 экв.) и N-метилморфолина (329 мг, 3,26 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в 4 N HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем и

препаративной ТСХ с получением N-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамида (25 мг, 0,03 ммоль, выход 6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц) δ : 11,65 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=11,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,77 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 3,06 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 1,10 (м, 2H), 0,82 (м, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$, 384; найдено, 384.

Пример В25: N-(4-(4-циклопропил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Новое соединение В70)



Стадия 1: 1-циклопропил-4-(4-нитрофенил)-1,4-дiazепан

В стеклянном сосуде объемом 100 мл смесь 1-фтор-4-нитробензола (1,1 г, 7,80 ммоль, 1,1 экв.), 1-циклопропил-1,4-дiazепана (1 г, 7,14 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (4,9 г, 35,5 ммоль, 5,0 экв.) в ДМФА (20 мл) нагревали в течение 7 часов при 50°C . Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (чистый ДХМ) с получением 1-циклопропил-4-(4-нитрофенил)-1,4-дiazепана (1,57 г, 6,01 ммоль, выход 84%) в виде желтого масла. ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 262; найдено, 262.

Стадия 2: 4-(4-циклопропил-1,4-дiazепан-1-ил)анилин

В стеклянном сосуде объемом 100 мл железный порошок (794 мг, 14,18 ммоль, 10 экв.) добавляли к раствору 1-циклопропил-4-(4-нитрофенил)-1,4-дiazепана (370 мг, 1,42 ммоль, 1,0 экв.) в АсОН (10 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 2 часов при 60°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением 4-(4-циклопропил-1,4-дiazепан-1-ил)анилина (290 мг, 1,26 ммоль, выход 88%). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3$, 232; найдено, 232.

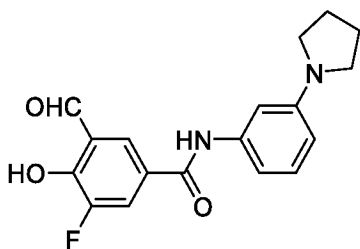
Стадия 3а: 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойная кислота

В стеклянном сосуде объемом 100 мл раствор 3-фтор-5-формил-4-

гидроксibenзойной кислоты (2 г, 10,9 ммоль, 1,0 экв.), 2,2-диметилпропан-1,3-диола (2,26 г, 21,8 ммоль, 2,0 экв.) и *p*-TsOH·H₂O (414 мг, 2,18 ммоль, 0,2 экв.) в толуоле (30 мл) нагревали в течение 3 часов при 90°C. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток растворяли в воде/EtOAc. Смесь затем трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенной 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (2,97 г, количественный выход). ЖХМС *m/z* [M+H]⁺ рассчит. для C₁₃H₁₅FO₅, 271; найдено, 271.

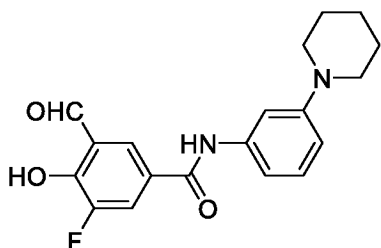
Стадия 3: В стеклянном сосуде объемом 100 мл раствор 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (193 мг, 0,71 ммоль, 1,0 экв.), 4-(4-циклопропил-1,4-дiazепан-1-ил)анилина (180 мг, 0,79 ммоль, 1,1 экв.), NATU (324 мг, 0,85 ммоль, 1,2 экв.) и NMM (215 мг, 2,13 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Раствор выливали в насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CH₂Cl₂/MeOH= от 300:1 до 150:1) и препаративной ТСХ с получением промежуточного соединения (40 мг, 0,08 ммоль, выход 12%). Промежуточное соединение (30 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ/4 N HCl (2 мл/4 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. pH системы доводили до 7-7,5 и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением N-(4-(4-циклопропил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамида (7 мг, 0,02 ммоль, выход 29%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ: 10,32 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,00 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 7,50 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,68 (д, *J*=9,2 Гц, 2H), 3,49 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,01 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 0,47 (м, 2H), 0,38 (м, 2H). ЖХМС *m/z* [M+H]⁺ рассчит. для C₂₂H₂₄FN₃O₃, 398; найдено, 398.

Пример В26: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамид (Соединение В71)



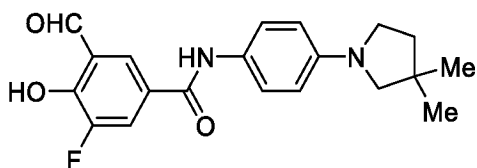
В стеклянном сосуде объемом 100 мл раствор 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (300 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), 3-(пирролидин-1-ил)анилина (180 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), НАТУ (633 мг, 1,67 ммоль, 1,5 экв.) и NMM (336 мг, 3,33 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение ночи при комн. темп. Раствор выливали в насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = от 20:1 до 5:1) с получением промежуточного соединения (110 мг, 0,27 ммоль, выход 24%). Промежуточное соединение (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ/4 N HCl (2 мл/4 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = от 10:1 до 5:1) с получением 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)бензамида (65 мг, 0,20 ммоль, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,62 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=11,6$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,00 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,29 (м, 1H), 3,22 (м, 4H), 1,97 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$, 329; найдено, 329.

Пример В27: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)бензамид (Соединение В72)



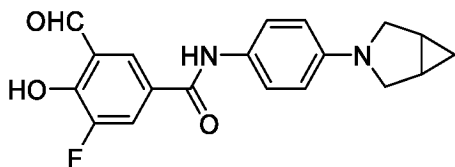
Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (250 мг, 0,93 ммоль, 1 экв.) и 3-(пиперидин-1-ил)анилина (163 мг, 0,93 ммоль, 1 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)бензамида (7 мг, 0,02 ммоль, выход 11%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,66 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=11,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 3,14 (м, 4H), 1,62 (м, 4H), 1,55 (м, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 343; найдено, 343.

Пример В28: N-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Соединение В73)



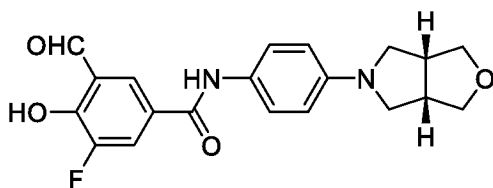
Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (270 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)анилина (190 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В25), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,37 ммоль, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,60 (уш, 1H), 10,34 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,16 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=11,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,47 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,35-3,28 (м, 2H), 3,00 (с, 2H), 1,75 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,11 (с, 6H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$, 357; найдено, 357.

Пример В29: N-(4-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Соединение В74)



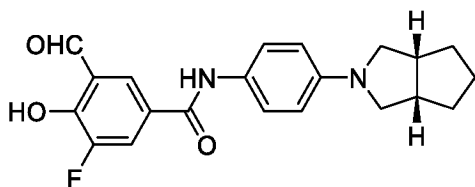
Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (310 мг, 1,15 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)анилина (200 мг, 1,15 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В25), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25 с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,18 ммоль, выход 39%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,62 (уш, 1H), 10,34 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,16 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=12,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,53 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,48 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,12 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 0,70 (м, 1H), 0,27 (м, 1H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$, 341; найдено, 341.

Пример В30: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)фенил)бензамид (Соединение В75)



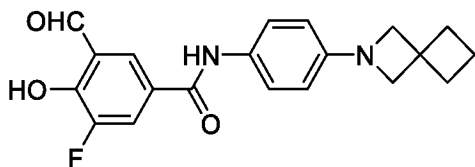
Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (270 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 4-((3aR,6aS)-дигидро-1H-фуро[3,4-с]пиррол-5(3H,6H,6aH)-ил)анилина (204 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В25), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25 с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,16 ммоль, выход 36%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,59 (уш, 1H), 10,34 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,08 (дд, $J=12,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,98 (м, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$, 371; найдено, 371.

Пример В31: 3-фтор-5-формил-N-(4-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-4-гидроксibenзамид (Соединение В76)



Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (270 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 4-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)анилина (202 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В25), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 0,60 ммоль, выход 62%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,60 (уш, 1H), 10,34 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 8,17 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J=12,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,60 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,94 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,54 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,45 (м, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$, 369; найдено, 369.

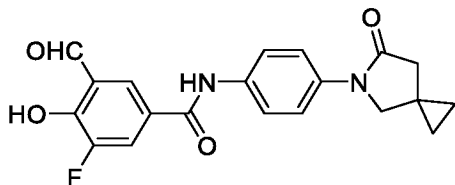
Пример В32: N-(4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Соединение В77)



Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (270 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)анилина (188 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.) (Ссылка: 2-Азаспиро[3.3]гептан, гидрохлорид получали как в Zhang, Hui et al., PCT Int. Appl., 2013013504, 31 января 2013) (получали как в Примере В25), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 0,40 ммоль,

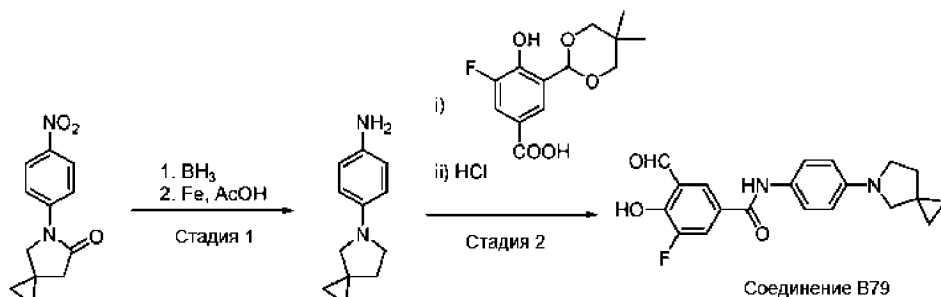
выход 53%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,60 (уш, 1H), 10,34 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,16 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=11,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,39 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,74 (с, 4H), 2,16 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 1,84-1,80 (м, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 355; найдено, 355.

Пример В33: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)фенил)бензамид (Соединение В78)



Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (281 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) и 5-(4-аминофенил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она (210 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В22), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,27 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,68 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (дд, $J=11,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,56 (с, 2H), 0,70 (с, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$, 369; найдено, 369.

Пример В34: N-(4-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид (Соединение В79)



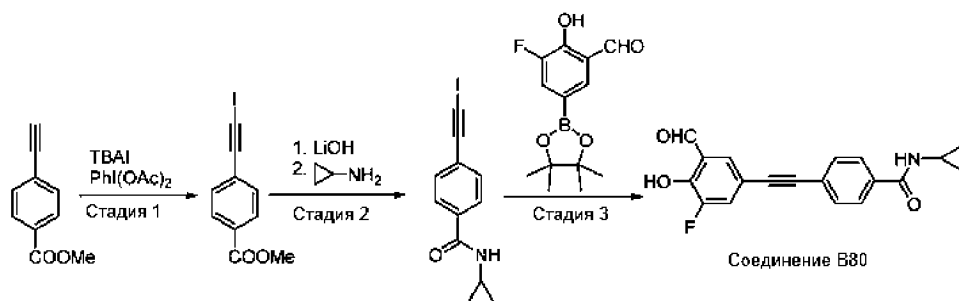
Стадия 1: 4-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)анилин

5-(4-Нитрофенил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-он (300 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл), и раствор охлаждали до 0°C . Добавляли боран-диметилсульфид (0,26 мл, 10 М в DMS, 2,58 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 50°C . Систему охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного 5-(4-нитрофенил)-5-азаспиро[2.4]гептана (305 мг,

количественный выход). В стеклянном сосуде объемом 100 мл порошок железа (770 мг, 13,75 ммоль, 10 экв.) добавляли к раствору 5-(4-нитрофенил)-5-азаспиро[2.4]гептана (305 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.) в АсОН (20 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 2 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного 4-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)анилина (180 мг, 0,96 ммоль, выход 74%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (284 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)анилина (180 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,20 ммоль, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,34 (уш, 1H), 10,00 (уш, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,06 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,49 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,36 (м, 2H), 3,15 (с, 2H), 1,91 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,62 (д, $J=8,0$ Гц, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 355; найдено, 355.

Пример В35: N-циклопропил-4-((3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)этинил)бензамид (Соединение В80)



Стадия 1: метил-4-(иодэтинил)бензоат

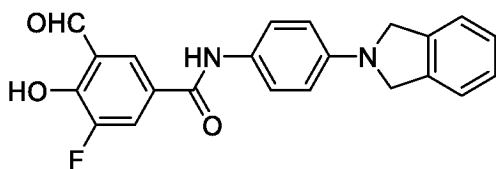
В стеклянном сосуде объемом 100 мл $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (3,66 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору метил-4-этинилбензоата (1,82 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) и ТВАИ (5,04 г, 13,7 ммоль, 1,2 экв.) в ацетонитриле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного метил-4-(иодэтинил)бензоата (3,64 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: N-циклопропил-4-(иодэтинил)бензамид

В стеклянном сосуде объемом 50 мл LiOH·H₂O (1,34 г, 28,4 ммоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору метил-4-(иодэтинил)бензоата (неочищенный, 3,64 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) в воде/ТГФ (10 мл/10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Раствор разбавляли водой и дважды экстрагировали петролейным эфиром. Слои петролейного эфира отбрасывали. Затем pH водной фазы доводили до 3–4 с помощью 5% KHSO₄, а затем смесь экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением кислоты (2,36 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. Полученную кислоту (2,36 г, 8,7 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) в стеклянном сосуде объемом 50 мл. Добавляли HATU (3,96 г, 10,4 ммоль, 1,2 экв.), циклопропанамин (1,24 г, 21,7 ммоль, 2,5 экв.) и N-метилморфолин (2,63 г, 26,0 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и дважды экстрагировали CH₂Cl₂. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 20:1 до 5:1) с получением N-циклопропил-4-(иодэтинил)бензамида (1,86 г, 6,0 ммоль, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z [M+H]⁺ рассчитано для C₁₂H₁₀NO, 312; найдено, 312.

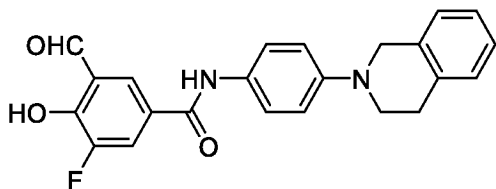
Стадия 3: В стеклянном сосуде объемом 100 мл смесь N-циклопропил-4-(иодэтинил)бензамида (520 мг, 1,67 ммоль, 1,0 экв.), 3-фтор-2-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (488 мг, 1,83 ммоль, 1,1 экв.), K₂CO₃ (690 мг, 5,0 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (136 мг, 0,17 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане/воде (9 мл/3 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь выливали в воду, подкисляли до pH 4–5 с помощью 5% KHSO₄, и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CH₂Cl₂/MeOH= от 100 до 300:1) с получением N-циклопропил-4-((3-фтор-5-формил-4-гидроксифенил)этинил)бензамида (13 мг, 0,04 ммоль, выход 2%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ: 11,52 (уш, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,55 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,78 (дд, J=11,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 3H), 2,84 (м, 1H), 0,85 (м, 2H), 0,72 (м, 2H). ЖХМС m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₁₉H₁₄FNO₃, 324; найдено, 324.

Пример В36: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(изоиндолин-2-ил)фенил)бензамид (Новое соединение В81)



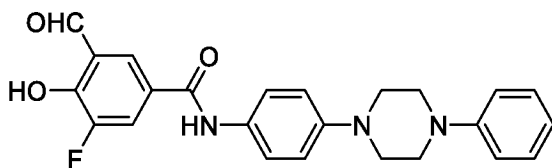
Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (296 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(изоиндолин-2-ил)анилина (230 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В25), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 0,51 ммоль, выход 60%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц) δ : 11,57 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 6,68 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,61 (с, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$, 377; найдено, 377.

Пример В37: N-(4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид (Соединение В82)



Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (416 мг, 1,56 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)анилина (350 мг, 1,56 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В25), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25 с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,33 ммоль, выход 51%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц) δ : 11,66 (уш, 1H), 10,35 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (дд, $J=11,6$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,23-7,16 (м, 4H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,51 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,91 (д, $J=5,6$ Гц, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 391; найдено, 391.

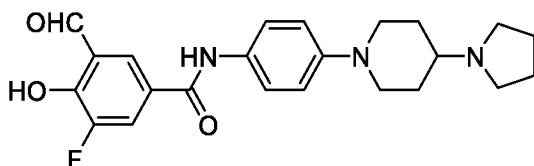
Пример В38: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(4-фенилпиперазин-1-ил)фенил)бензамид (Соединение В83)



Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (373 мг, 1,38 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(4-фенилпиперазин-1-ил)анилина (350 мг, 1,38 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В25), используя

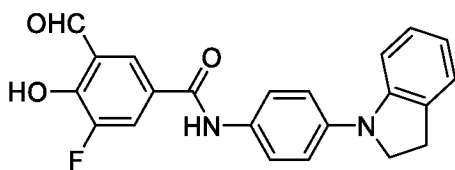
метод, аналогичный описанному в Примере В25 с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 0,01 ммоль, выход 2%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,60 (уш, 1H), 10,35 (уш, 1H), 10,14 (уш, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,10 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,02 (м, 2H), 6,81 (м, 1H), 3,27 (м, 8H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$, 420; найдено, 420.

Пример В39: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)бензамид (Соединение В84)



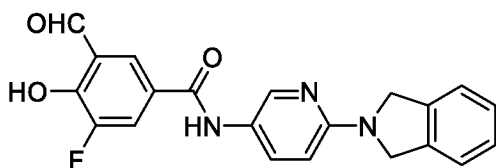
Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (170 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)анилина (140 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В25), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 0,11 ммоль, выход 48%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,14 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 7,86 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=13,6$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,60 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,75 (м, 4H), 2,641 (т, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,54 (м, 1H), 1,97 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,75 (м, 4H), 1,55 (м, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$, 412; найдено, 412.

Пример В40: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)бензамид (Соединение В85)



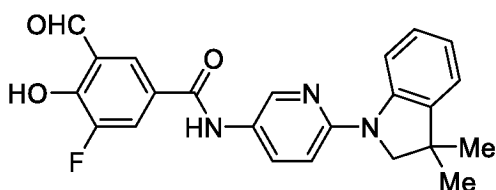
Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (283 мг, 1,05 ммоль, 1,1 экв.) и 4-(индолин-1-ил)анилина (200 мг, 0,95 ммоль, 1 экв.) (получали как в Примере В25), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 0,02 ммоль, выход 7%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,63 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,11 (дд, $J=12,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,23 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,8 Гц, 2H), 7,16 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,71 (м, 1H), 3,92 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$, 377; найдено, 377.

Пример В41: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(изоиндолин-2-ил)пиридин-3-ил)бензамид (Соединение В86)



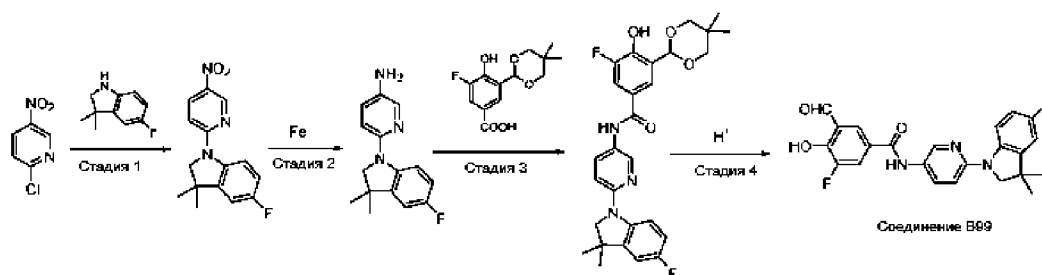
Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (637 мг, 2,37 ммоль, 1,0 экв.) и 6-(изоиндолин-2-ил)пиридин-3-амин (500 мг, 2,37 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В16), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 0,12 ммоль, выход 15%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,81 (уш, 1H), 10,76 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,37 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,24-8,21 (м, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,20 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,95 (с, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$, 378; найдено, 378.

Пример В42: N-(6-(3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксибензамид (Соединение В87)



Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (475 мг, 1,76 ммоль, 1,0 экв.) и 6-(3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-амин (420 мг, 1,76 ммоль, 1,0 экв.) (получали как в Примере В16), используя метод, аналогичный описанному в Примере В25, с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 0,21 ммоль, выход 25%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,67 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,63 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,18-8,04 (м, 3H), 7,20 (дд, $J=7,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 1,35 (с, 6H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$, 406; найдено, 406.

Пример В43: 3-фтор-N-(6-(5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-формил-4-гидроксибензамид (Соединение В99)



Стадия 1: 5-фтор-3,3-диметил-1-(5-нитропиридин-2-ил)индолин

Смесь 5-фтор-3,3-диметилиндолина (1 г, 6,1 ммоль, 1,0 экв.), 2-хлор-5-нитропиридина (1,44 г, 9,1 ммоль, 1,5 экв.), карбоната цезия (4,94 г, 15,2 ммоль, 2,5 экв.), BINAP (566 мг, 0,91 ммоль, 0,15 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (136 мг, 0,61 ммоль, 0,1 экв.) в толуоле (30 мл) нагревали при 95°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = от 300:1 до 100:1) с получением 5-фтор-3,3-диметил-1-(5-нитропиридин-2-ил)индолина (910 мг, выход 52%), который использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 6-(5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-амин

6-(5-Фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-амин (690 мг, 2,7 ммоль, выход 87%) получали из 5-фтор-3,3-диметил-1-(5-нитропиридин-2-ил)индолина (900 мг, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) и Fe (1,76 г, 31,4 ммоль, 10 экв.), следуя методике, аналогичной для 4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)анилина в Примере В25, ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3$, 258; найдено, 258.

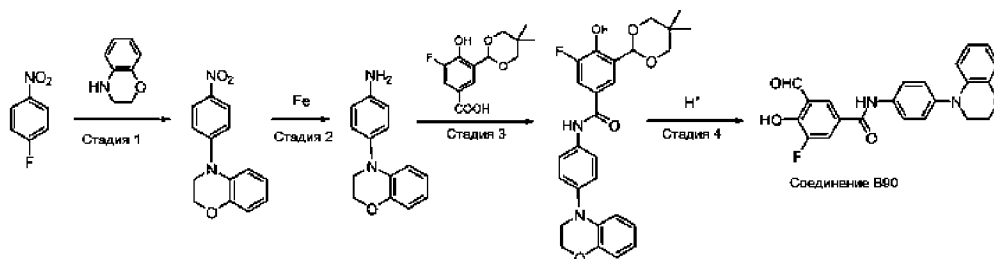
Стадия 3: 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(6-(5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-гидроксибензамид

3-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(6-(5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-гидроксибензамид (550 мг, выход 47%) получали из 6-(5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-амин (600 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) и 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (630 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной для 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-N-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-5-фтор-4-гидроксибензамида в Примере В25, ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$, 510; найдено, 510.

Стадия 4: 3-Фтор-N-(6-(5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-формил-4-гидроксибензамид (80 мг, 18% выход) получали в виде желтого твердого вещества из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(6-(5-фтор-3,3-диметилиндолин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-гидроксибензамида (550 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной

указанной в примере В25, Полож. ЖХМС: 423,9 ($M+H$)⁺, C₂₃H₁₉F₂N₃O₃, ¹H ЯМР (*DMSO-d*₆, 400 МГц) δ : 11,67 (уш, 1H), 10,36 (уш, 1H), 10,33 (уш, 1H), 8,62 (уш, 1H), 8,22 (м, 2H), 8,13-8,06 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 6,95-6,89 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,35 (с, 6H). ЖХМС m/z [$M+H$]⁺ рассчит. для C₂₃H₁₉F₂N₃O₃, 424; найдено, 424.

Пример В44: N-(4-(2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Соединение В90)



Стадия 1: 4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин

4-(4-Нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин (1,43 г, 5,6 ммоль, выход 56%) получали из 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина (1,35 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) и 1-фтор-4-нитробензола (1,7 г, 12,0 ммоль, 1,1 экв.), следуя методике, аналогичной для 3,3-диметил-1-(4-нитрофенил)пирролидина в Примере В25. Для данного соединения не проводили ЖХМС.

Стадия 2: 4-(2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)анилин

4-(2H-Бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)анилин (847 мг, 3,75 ммоль, выход 67%) получали из 4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина (1,43 г, 5,59 ммоль, 1,0 экв.) и Fe (3,13 г, 55,9 ммоль, 10 экв.), следуя методике, аналогичной для 4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)анилина в Примере В25, ЖХМС m/z [$M+H$]⁺ рассчит. для C₁₄H₁₄N₂O, 227; найдено, 227.

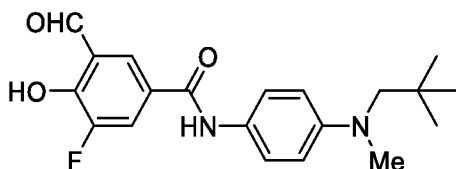
Стадия 3: N-(4-(2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)фенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзамид

N-(4-(2H-Бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)фенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзамид (403 мг, 0,84 ммоль, выход 45%) получали из 4-(2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)анилина (420 мг, 1,86 ммоль, 1 экв.) и 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (502 мг, 1,86 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной для 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-N-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-5-фтор-4-гидроксibenзамида в Примере В25, ЖХМС m/z [$M+H$]⁺ рассчит. для C₂₇H₂₇FN₂O₅, 479; найдено, 479.

Стадия 4: N-(4-(2H-Бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (110 мг, 0,28 ммоль, выход 33%) получали в виде желтого твердого вещества из N-(4-(2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)фенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-

ил)-5-фтор-4-гидроксибензамида (400 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной для Примера В25, ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,67 (уш, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J=11,6$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,81-6,69 (м, 4H), 4,25 (т, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,67 (д, $J=4,0$ Гц, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$, 393; найдено, 393.

Пример В45: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(метил(неопентил)амино)фенил)бензамид (Соединение В94)



Стадия 1: N-метил-N-неопентил-4-нитроанилин

N-Метил-N-неопентил-4-нитроанилин (670 мг, 3,02 ммоль, выход 91%) получали из N,2,2-триметилпропан-1-амин гидрохлорида (500 мг, 3,64 ммоль, 1,1 экв.) и 1-фтор-4-нитробензола (466 мг, 3,30 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной для 3,3-диметил-1-(4-нитрофенил)пирролидина в Примере В25. Для данного соединения не проводили ЖХМС.

Стадия 2: N1-метил-N1-неопентилбензол-1,4-диамин

N1-Метил-N1-неопентилбензол-1,4-диамин (320 мг, 1,66 ммоль, выход 55%) получали из N-метил-N-неопентил-4-нитроанилина (670 мг, 3,02 ммоль, 1,0 экв.) и Fe (1,69 г, 30,2 ммоль, 10 экв.), следуя методике, аналогичной для 4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)анилина в Примере В25, ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2$, 193; найдено, 193.

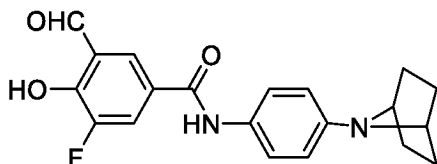
Стадия 3: 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(метил(неопентил)амино)фенил)бензамид

3-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(метил(неопентил)амино)фенил)бензамид (170 мг, 0,38 ммоль, выход 74%) получали из N1-метил-N1-неопентилбензол-1,4-диамина (100 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.) и 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (155 мг, 0,57 ммоль, 1,1 экв.), следуя методике, аналогичной для 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-N-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-5-фтор-4-гидроксибензамида в Примере В25, ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_4$, 445; найдено, 445.

Стадия 4: 3-Фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(метил(неопентил)амино)фенил)бензамид (60 мг, 0,17 ммоль, выход 44%) получали в виде желтого твердого вещества из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(4-(метил(неопентил)амино)фенил)бензамида (170 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.), следуя методике,

аналогичной для Примера В25, ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,26 (уш, 1H), 10,00 (уш, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,56 (уш, 1H), 7,39 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,74 (уш, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,00 (с, 9H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$, 359; найдено, 359.

Пример В46: N-(4-(7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Соединение В95)



Стадия 1: (1s,4s)-7-(4-нитрофенил)-7-азабицикло[2,2,1]гептан

(1s,4s)-7-(4-Нитрофенил)-7-азабицикло[2,2,1]гептан (710 мг, 3,26 ммоль, выход 96%) получали из (1s,4s)-7-азабицикло[2,2,1]гептана гидрохлорида (500 мг, 3,73 ммоль, 1,1 экв.) и 1-фтор-4-нитробензола (480 мг, 3,40 ммоль, 1,1 экв.), следуя методике, аналогичной для 3,3-диметил-1-(4-нитрофенил)пирролидина в Примере В25, Для данного соединения не проводили ЖХМС.

Стадия 2: 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-ил)анилин

4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2,2,1]гептан-7-ил)анилин (490 мг, 2,61 ммоль, выход 80%) получали из (1s,4s)-7-(4-нитрофенил)-7-азабицикло[2,2,1]гептана (710 мг, 3,26 ммоль, 1 экв.) и Fe (1,8 г, 32,6 ммоль, 10 экв.), следуя методике, аналогичной для 4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)анилина в Примере В25, ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$, 189; найдено, 189.

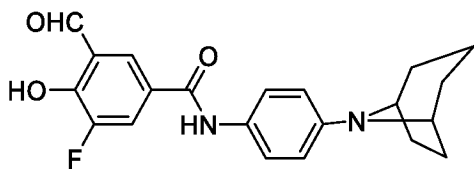
Стадия 3: N-(4-((1s,4s)-7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-ил)фенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзамид

N-(4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2,2,1]гептан-7-ил)фенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзамид (360 мг, 0,82 ммоль, выход 37%) получали из 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-ил)анилина (420 мг, 2,23 ммоль, 1 экв.) и 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (660 мг, 2,44 ммоль, 1,1 экв.), следуя методике, аналогичной для 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-N-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-5-фтор-4-гидроксibenзамида в Примере В25, ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4$, 441; найдено, 441.

Стадия 4: N-(4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2,2,1]гептан-7-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (75 мг, 0,21 ммоль, выход 59%) получали в виде светло-желтого твердого вещества из N-(4-((1s,4s)-7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-ил)фенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзамида (160 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.), следуя методике, аналогичной для Примера В25, ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 11,28 (уш, 1H),

9,98 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,84 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,16 (т, $J=2,0$ Гц, 2H), 1,80 (т, $J=3,2$ Гц, 4H), 1,44 (д, $J=6,8$ Гц, 4H). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{20}H_{19}FN_2O_3$, 355; найдено, 355.

Пример В47: N-(4-(8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (Соединение В96)



Стадия 1: (1R,5S)-8-(4-нитрофенил)-8-азабицикло[3,2,1]октан

(1R,5S)-8-(4-Нитрофенил)-8-азабицикло[3,2,1]октан (740 мг, 3,19 ммоль, выход 98%) получали из (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан гидрохлорида (500 мг, 3,39 ммоль, 1,05 экв.) и 1-фтор-4-нитробензола (455 мг, 3,23 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной для 3,3-диметил-1-(4-нитрофенил)пирролидина в Примере В25, Для данного соединения не проводили ЖХМС.

Стадия 2: 4-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)анилин

4-((1R,5S)-8-Азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)анилин (610 мг, 3,02 ммоль, выход 95%) получали из (1R,5S)-8-(4-нитрофенил)-8-азабицикло[3,2,1]октана (740 мг, 3,19 ммоль, 1,0 экв.) и Fe (1,8 г, 31,9 ммоль, 10 экв.), следуя методике, аналогичной для 4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)анилина в Примере В25, Для данного соединения не проводили ЖХМС.

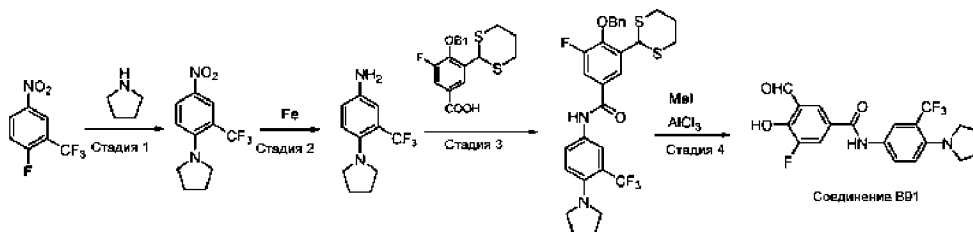
Стадия 3: N-(4-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзамид

N-(4-((1R,5S)-8-Азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзамид (420 мг, 0,93 ммоль, выход 47%) получали из 4-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)анилина (400 мг, 1,98 ммоль, 1 экв.) и 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзойной кислоты (588 мг, 2,18 ммоль, 1,1 экв.), следуя методике, аналогичной для 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-N-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-5-фтор-4-гидроксibenзамида в Примере В25, ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{26}H_{31}FN_3O_4$, 455; найдено, 455.

Стадия 4: N-(4-((1R,5S)-8-Азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-3-фтор-5-формил-4-гидроксibenзамид (190 мг, 0,52 ммоль, выход 56%) получали в виде желтого твердого вещества из N-(4-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)фенил)-3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксibenзамида (420 мг, 0,93 ммоль, 1 экв.), следуя методике, аналогичной для Примера В25, Полож. ЖХМС: 369,0 $(M+H)^+$, $C_{21}H_{21}FN_2O_3$, ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 11,26 (уш, 1H), 10,00 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,86 (д, $J=10,8$

Гц, 1H), 7,63 (уш, 1H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,77 (уш, 2H), 4,18 (уш, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,98-1,81 (м, 4H), 1,56 (м, 2H), 1,23 (м, 2H). ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{21}H_{21}FN_2O_3$, 369; найдено, 369.

Пример В48: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид (Соединение В91)



Стадия 1: 1-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)пирролидин

1-(4-Нитро-2-(трифторметил)фенил)пирролидин (930 мг, 3,6 ммоль, выход 75%) получали из пирролидина (357 мг, 5,0 ммоль, 1,05 экв.) и 1-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола (1 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной для 3,3-диметил-1-(4-нитрофенил)пирролидина в Примере В25. Для данного соединения не проводили ЖХМС.

Стадия 2: 4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)анилин

4-(Пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)анилин (790 мг, 3,4 ммоль, выход 98%) получали из 1-(4-нитро-2-(трифторметил)фенил)пирролидина (900 мг, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) и Fe (1,94 г, 34,6 ммоль, 10 экв.), следуя методике, аналогичной для 4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)анилина в Примере В25. ЖХМС m/z $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{11}H_{13}N_3O_2$, 231; найдено, 231.

Стадия 3: 4-(бензилокси)-3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-N-(4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид

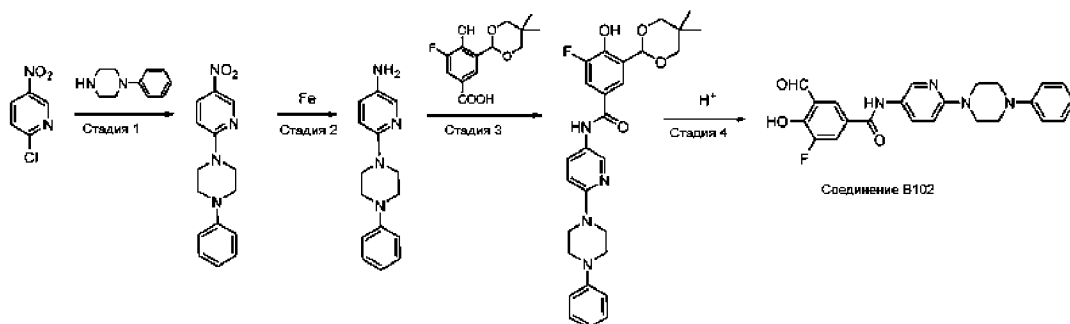
Бензилбромид (BnBr) (3,62 г, 21,2 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (2,9 г, 10,6 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (2,9 г, 21,0 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (25 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и выливали в воду. Смесь затем трижды экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного бис-Вп защищенного сложного эфира (3,1 г, 6,8 ммоль, выход 64%) в виде светло-желтого твердого вещества. Сложный эфир (3,1 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) смешивали с LiOH·H₂O (833 мг, 20,5 ммоль, 3 экв.) в ТГФ/воде (5 мл/5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем pH реакционной системы подкисляли до 3–4, и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические

экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток кристаллизовали из этилацетата/петролейного эфира с получением 4-(бензилокси)-3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фторбензойной кислоты (1,5 г, 4,1 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. Полученную 4-(бензилокси)-3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фторбензойную кислоту (445 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл) и оксалилхлориде (311 мг, 2,4 ммоль, 2,0 экв.) и добавляли ДМФА (1 капля). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток дважды упаривали с дихлорметаном. Затем остаток растворяли в дихлорметане, и раствор охлаждали до 0°C. Затем последовательно добавляли 4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)анилин (309 мг, 1,3 ммоль, 1,1 экв.) и ТЕА (369 мг, 3,6 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и дважды экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты промывали 1% KHSO₄, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат= от 20:1 до 5:1) с получением 4-(бензилокси)-3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-N-(4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида (370 мг, 0,64 ммоль, выход 53%) в виде желтого порошка. ЖХМС m/z [M+H]⁺ рассчит. для C₂₉H₂₈F₄N₂O₂S₂, 577; найдено, 577.

Стадия 4: Смесь 4-(бензилокси)-3-(1,3-дитиан-2-ил)-5-фтор-N-(4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида (350 мг, 0,61 ммоль, 1,0 экв.), MeI (12,3 г, 60,8 ммоль, 100 экв.) и гидрокарбоната натрия (1,46 г, 12,2 ммоль, 20 экв.) в ацетонитриле/воде (25 мл/5 мл) нагревали при 40°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, и экстрагировали этилацетатом трижды. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc= от 100:1 до 20:1) с получением промежуточного соединения (290 мг, 0,60 ммоль, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. Промежуточное соединение (190 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли безводный AlCl₃ (208 мг, 1,56 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в ледяную воду и дихлорметан. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат экстрагировали ДХМ трижды. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением 4-(бензилокси)-3-фтор-5-формил-N-(4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида (80 мг, 0,20 ммоль, выход 52%) в виде желтого твердого

вещества. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 10,34 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (м, 2H), 7,88 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,20 (м, 4H), 1,89 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$, 397; найдено, 397.

Пример В49: 3-фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид (Соединение В102)



Стадия 1: 1-(5-нитропиридин-2-ил)-4-фенилпиперазин

1-(5-Нитропиридин-2-ил)-4-фенилпиперазин (2,1 г, 7,4 ммоль, выход 74%) получали из 1-фенилпиперазина гидрохлорида (1,78 г, 11,0 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (4,4 г, 31,89 ммоль, 3,0 экв.) и 2-хлор-5-нитропиридина (1,58 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной для 3,3-диметил-1-(4-нитрофенил)пирролидина в Примере В25, Для данного соединения не проводили ЖХМС.

Стадия 2: 6-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиридин-3-амин

6-(4-Фенилпиперазин-1-ил)пиридин-3-амин (750 мг, 2,95 ммоль, выход 84%) получали из 1-(5-нитропиридин-2-ил)-4-фенилпиперазина (1 г, 3,52 ммоль, 1,0 экв.) и Fe (1,97 г, 35,2 ммоль, 10 экв.), следуя методике, аналогичной для 4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)анилина в Примере В25, Для данного соединения не проводили ЖХМС.

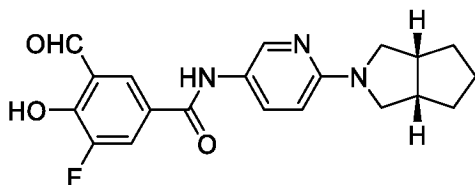
Стадия 3: 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(6-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид

3-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(6-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид (270 мг, 0,53 ммоль, выход 53%) получали из 6-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиридин-3-амин (254 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (270 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной для 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-N-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-5-фтор-4-гидроксибензамида в Примере В25, ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$, 507; найдено, 507.

Стадия 4: 3-Фтор-5-формил-4-гидрокси-N-(6-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамид (120 мг, 0,29 ммоль, выход 54%) получали в виде желтого твердого вещества из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидрокси-N-(6-(4-фенилпиперазин-1-

ил)пиридин-3-ил)бензамида (270 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), следуя методике, аналогичной для Примера В25, ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 11,69 (уш, 1H), 10,35 (уш, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,08 (дд, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,25 (м, 4H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$, 421; найдено, 421.

Пример В50: 3-фтор-5-формил-N-(6-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-ил)-4-гидроксибензамид (Соединение В103)



Стадия 1: (3aR,6aS)-2-(5-нитропиридин-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол

(3aR,6aS)-2-(5-Нитропиридин-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол (680 мг, 2,9 ммоль, выход 86%) получали из (3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррола гидрохлорида (0,5 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (1,4 г, 10,2 ммоль, 3,0 экв.) и 2-хлор-5-нитропиридина (0,53 г, 3,7 ммоль, 1,1 экв.), следуя методике, аналогичной для 3,3-диметил-1-(4-нитрофенил)пирролидина в Примере В25, Для данного соединения не проводили ЖХМС.

Стадия 2: 6-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-амин

6-((3aR,6aS)-Гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-амин (410 мг, 2,0 ммоль, выход 94%) получали из (3aR,6aS)-2-(5-нитропиридин-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррола (0,5 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) и Fe (1,2 г, 21,5 ммоль, 10 экв.), следуя методике, аналогичной для 4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)анилина в Примере В25, Для данного соединения не проводили ЖХМС.

Стадия 3: 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(6-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-ил)-4-гидроксибензамид

3-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(6-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-ил)-4-гидроксибензамид (160 мг, 0,35 ммоль, выход 33%) получали из 6-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-амин (240 мг, 1,18 ммоль, 1,1 экв.) и 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (290 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.), следуя методике, аналогичной для 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-N-(4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)фенил)-5-фтор-4-гидроксибензамида в Примере В25, ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4$, 456; найдено, 456.

Стадия 4: 3-Фтор-5-формил-N-(6-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-

2(1H)-ил)пиридин-3-ил)-4-гидроксibenзамид (70 мг, 0,19 ммоль, выход 54%) получали в виде желтого твердого вещества из 3-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-фтор-N-(6-((3aR,6aS)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-ил)-4-гидроксibenзамид (160 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), следуя методике, аналогичной для Примера B25, ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 10,01 (уш, 1H), 8,78 (уш, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,03 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,53 (м, 2H). ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$, 370; найдено, 370.

Биологический пример 1: Анализ in vitro

i. Анализы TLR2

Синтетический диацилированный липопроtein (Pam2CSK4, агонист TLR2/6) и синтетический триацилированный липопроtein (Pam3CSK4, агонист TLR1/2) были получены от InvivoGen и растворены в воде без эндотоксинов до концентрации 1 мг/мл, встряхивали до полной солюбилизации и хранили в аликвотах при -20°C . Перед добавлением к клеткам аликвоту растворенного лиганда быстро встряхивали, а затем разбавляли в среде до 25 нг/мл Pam2CSK4 или 1000 нг/мл Pam3CSK4. EC_{50} агонистов для каждого цикла анализа определяли с использованием 3-кратных разведений каждого агониста из следующих исходных концентраций: 5 нг/мл для Pam2CSK4 и 200 нг/мл для Pam3CSK4.

Тестируемые соединения растворяли свежими до 10-20 mM исходных материалов в ДМСО и обрабатывали ультразвуком в течение 5-10 минут в ультразвуковом аппарате с водяной баней. Серийные разведения готовили в ДМСО, а затем разбавляли средой. Конечная концентрация ДМСО, используемого в анализе, составляла 1%.

Репортерные клетки HEK-Blue hTLR2 (InvivoGen) представляют собой клетки HEK-293, стабильно экспрессирующие как ген TLR2 человека, так и репортерную конструкцию секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) ниже промоторных сайтов NF κ B. Репортеры HEK-Blue hTLR2 культивировали в соответствии с протоколом производителя с использованием среды Игла, модифицированной Дульбекко (DMEM; Gibco), содержащей 1X GlutaMax (Gibco), 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Gibco), Pen-Strep (50 Ед./мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, Gibco), 100 мкг/мл нормоцина (InvivoGen) и селективный антибиотик, 1x HEK-Blue Selection (InvivoGen). Реагент Quanti-Blue (InvivoGen) для обнаружения и количественного определения секретируемой щелочной фосфатазы растворяли в 100 мл свободной от эндотоксинов воды, нагревали до 37°C в течение 30 минут, а затем фильтровали с использованием мембраны 0,2 мкм.

ii. Анализ TLR9

Синтетические ODN (ODN 2006 (ODN7909), олигонуклеотид CpG класса В, агонист TLR9) получали от InvivoGen и растворяли в воде, свободной от эндотоксинов, до концентрации 500 мкМ, встряхивали до полной солюбилизации и хранили в аликвотах при -20°C. Перед добавлением к клеткам аликвоту растворенного лиганда быстро встряхивали, а затем разбавляли в среде до 50 мкМ. EC₅₀ агониста для каждого цикла анализа определяли с использованием 3-кратных разведений от начальной концентрации 10 мкМ.

Тестируемые соединения растворяли свежими до 10-20 мМ исходных материалов в ДМСО и обрабатывали ультразвуком в течение 5-10 минут в ультразвуковом аппарате с водяной баней. Серийные разведения готовили в ДМСО, а затем разбавляли средой. Конечная концентрация ДМСО, используемого в анализе, составляла 1%.

Репортерные клетки HEK-Blue hTLR9 (InvivoGen) представляют собой клетки HEK-293, стабильно экспрессирующие как ген TLR9 человека, так и репортерную конструкцию секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) ниже промоторных сайтов NFκB. Клетки HEK-Blue hTLR9 культивировали в соответствии с протоколом производителя с использованием среды Игла, модифицированной Дульбекко (DMEM; Gibco), содержащей 1X GlutaMax (Gibco), 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Gibco), Pen-Strep (50 Ед./мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, Gibco), 100 мкг/мл нормоцина (InvivoGen) и селективные антибиотики, 10 мкг/мл бластицидина (InvivoGen) и 100 мкг/мл зеоцина (InvivoGen). Реагент Quanti-Blue (InvivoGen) для обнаружения и количественного определения секретируемой щелочной фосфатазы растворяли в 100 мл свободной от эндотоксинов воды, нагревали до 37°C в течение 30 минут, а затем фильтровали с использованием мембраны 0,2 мкм.

Биологический пример 2: Анализ антагонизма HEK-Blue hTLR2

i. Анализы TLR2

В день 1 в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 50 мкл каждого разведения тестируемого соединения в дубликатах или контрольный носитель с последующим добавлением 150 мкл суспензии клеток HEK-Blue hTLR2 (1×10^5 клеток/лунку) и инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 2 ч. Затем 50 мкл приблизительно 3-кратной концентрации EC₅₀ каждого агониста (Pam2CSK4 или Pam3CSK4) добавляли в лунки, содержащие тестируемые соединения или контрольный носитель. Затем планшеты инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 18 ч. Для каждого цикла анализа необработанные клетки HEK-Blue hTLR2 обрабатывали серийными разведениями агонистов для определения значений EC₅₀ для соответствующего цикла.

На 2 день в супернатантах клеточных культур была обнаружена активность секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP). Вкратце, из каждой лунки собирали 20 мкл и переносили в 96-луночный планшет. Затем в каждую лунку добавляли 200 мкл детектирующего реагента Quanti-Blue. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин, и активность SEAP оценивали по измерению OD на спектрофотометре при 655 нм. Таблица А и таблица В иллюстрируют активности соединений, протестированных в клетках HEK с использованием Pam2CSK4 и Pam3CSK4 в качестве агонистов. Активности соединений против Pam2CSK4 и Pam3CSK4 представлены в виде значений IC_{50} , которые были определены как концентрации соединений, при которых процент ингибирования сигнала, индуцированного агонистом, равно 50. Значения IC_{50} рассчитывали на основе 8-точечных разведений для каждого соединения.

ii. Анализ TLR9

В день 1 в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 50 мкл каждого разведения тестируемого соединения в дубликатах или контрольный носитель с последующим добавлением 150 мкл суспензии клеток HEK-Blue hTLR9 (1×10^5 клеток/лунку) и инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 2 ч. Затем 50 мкл приблизительно 3-кратной концентрации EC_{50} каждого агониста TLR9, ODN 2006, добавляли в лунки, содержащие тестируемые соединения или контрольный носитель. Затем планшеты инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 18 ч. Для каждого цикла анализа обработанные средой клетки HEK-Blue hTLR9 обрабатывали серийными разведениями агониста для определения значений EC_{50} для соответствующего цикла.

На 2 день в супернатантах клеточных культур была обнаружена активность секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP). Вкратце, из каждой лунки собирали 30 мкл и переносили в 96-луночный планшет. Затем в каждую лунку добавляли 200 мкл детектирующего реагента Quanti-Blue. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 60 мин, и активность SEAP оценивали по измерению OD на спектрофотометре при 655 нм. Таблица А и таблица В иллюстрируют активность соединений, протестированных на клетках HEK-Blue hTLR9, против ODN 2006. Активности соединений против ODN 2006 представлены в виде значений IC_{50} , которые были определены как концентрации соединений, при которых процент ингибирования сигнала, индуцированного агонистом, равно 50. Точные значения IC_{50} рассчитывали на основе 8-точечных разведений для каждого соединения. Приблизительные значения IC_{50} (~ или <) рассчитывали на основе 4-точечных разведений для каждого соединения.

Таблица А

Пример №	Соединение №	IC ₅₀ (мкМ) с Pam2CSK4	IC ₅₀ (мкМ) с Pam3CSK4	~IC ₅₀ (мкМ) с ODN2006
A1	A1	2,2	0,9	~2
A2	A2	>100	>100	>33
A3	A3	9,9	8,3	H/O
A4	A4	8,5	10,5	H/O
A5	A5	>100	>100	H/O
A6	A6	14,1	12,0	H/O
A7	A7	36,8	42,3	>33
A8	A8	85,5	>100	>33
A9	A9	3,8	5,1	H/O
A10	A10	5,2	5,2	H/O
A11	A11	2,3	2,0	H/O
A12	A12	>100	>100	>33
A13	A13	45,7	39,7	>33
A14	A14	42,2	42,6	>33
A15	A15	>100	>100	>33
A16	A16	>100	>100	>33
A17	A17	52,6	43,4	H/O
A18	A18	>100	>100	H/O
A19	A19	0,5	0,5	<1,2
A20	A20	0,5	0,2	H/O
A21	A21	2,6	1,1	H/O
A22	A22	0,9	0,9	>10
A23	A23	0,8	0,9	H/O
A24	A24	4,3	5,4	H/O
A25	A25	1,9	1,2	~3
A26	A26	2,9	2,7	~3
A27	A27	0,9	0,8	<1,2
A28	A28	0,9	0,8	H/O
A29	A29	6,4	7,6	H/O
A30	A30	2,1	2,2	H/O
A31	A31	3,4	6,2	H/O
A32	A32	12,7	17,4	H/O
A33	A33	4,0	3,6	~4
A34	A34	6,9	3,9	H/O
A35	A35	1,6	0,7	H/O
A36	A36	>100	>100	H/O
A37	A37	>100	>100	H/O
A38	A38	0,4	0,4	H/O
A39	A39	0,5	0,5	H/O
A40	A40	7,2	2,7	H/O
A41	A42	0,4	0,3	0,1
A42	A43	1,1	1,1	<1,2
A43	A44	1,0	0,7	~1,2
A44	A45	1,3	1,3	H/O
A45	A47	2,3	1,3	<1,2
A46	A50	4,1	0,9	H/O
A47	A51	1,7	0,7	<1,2
A48	A52	0,7	0,2	<1,2
A49	A57	1,0	0,3	0,3
A50	A61	3,2	1,0	<1,2
A51	A62	0,7	0,4	0,2

A52	A88	2,1	1,3	~3
A53	A89	>100	>100	H/O
A54	A90	6,5	4,5	H/O
A55	A91	3,8	2,1	<1,2
A56	A92	3,5	0,9	H/O
A57	A93	4,8	2,1	<1,2
A58	A94	14,8	9,2	<1,2
A59	A95	3,0	2,3	~1,4
A60	A96	12,1	8,8	~6,3
A61	A97	0,9	0,3	H/O
A62	A55	0,6	0,4	0,2
A63	A98	1,4	1,0	H/O
A64	A99	3,3	2,2	H/O
A65	A100	1,4	0,6	H/O
A66	A101	3,2	1,0	H/O
A67	A102	1,9	1	H/O
A68	A103	3,9	1,3	H/O
A69	A104	6,8	3,9	H/O
A70	A105	1,9	0,5	H/O
A71	A123	1,7	1,5	H/O
A72	A124	1,7	1,0	H/O
A73	A114	0,7	0,4	H/O
A74	A125	3,3	2,0	H/O
A75	A126	1,1	0,6	H/O
A76	A127	1,2	0,7	H/O
A77	A116	1,3	0,6	H/O
A78	A112	0,3	0,2	H/O

НО = означает «не определено»

Таблица В.

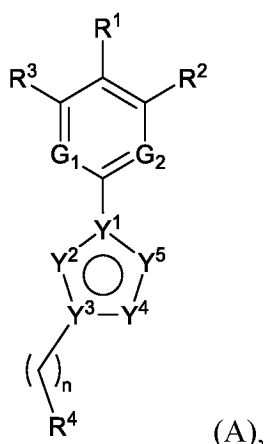
Пример №	Соединение №	IC ₅₀ (мкМ) с Pam2CSK4	IC ₅₀ (мкМ) с Pam3CSK4	~IC ₅₀ (мкМ) с ODN2006
B1	B1	1,1	0,7	<1,2
B2	B2	0,5	0,3	H/O
B3	B3	3,7	2,2	<1,2
B4	B4	6,3	2,7	~1,5
B5	B5	1,9	1,1	H/O
B6	B6	3,8	1,8	H/O
B7	B7	35,7	20,8	>33
B8	B8	2,9	1,6	H/O
B9	B9	8,1	6,8	H/O
B10	B10	11,6	7,2	H/O
B11	B11	12,0	10,6	<1,2
B12	B12	2,7	2,0	0,7
B13	B13	1,9	1,9	H/O
B14	B14	1,3	1,5	>33
B15	B17	12,7	6,6	~2,9
B16	B59	32,7	19,8	H/O
B17	B61	16,4	9,3	H/O
B18	B63	30,1	11,3	H/O
B19	B64	10,9	8,0	H/O
B20	B65	8,7	3,7	<1,2
B21	B66	1,8	1,0	H/O
B22	B67	3,3	1,2	<1,2
B23	B68	3,5	1,0	<1,2

B24	B69	7,6	2,3	H/O
B25	B70	11,5	6,5	H/O
B26	B71	2,6	1,7	~2,5
B27	B72	4,6	2,4	H/O
B28	B73	0,6	0,3	0,3
B29	B74	1,6	0,8	<1,2
B30	B75	13,0	6,0	~4,7
B31	B76	1,2	0,6	<1,2
B32	B77	0,6	0,3	<1,2
B33	B78	34,4	18,5	H/O
B34	B79	4,1	1,4	H/O
B35	B80	15,5	35,9	H/O
B36	B81	1,0	0,5	H/O
B37	B82	1,2	0,7	H/O
B38	B83	1,0	0,3	H/O
B39	B84	33,9	14,3	H/O
B40	B85	1,3	0,7	H/O
B41	B86	4,3	1,8	H/O
B42	B87	0,5	0,4	0,1
B43	B99	0,6	0,5	H/O
B44	B90	2,9	1,9	H/O
B45	B94	1,0	0,9	H/O
B46	B95	3,7	2,8	H/O
B47	B96	1,4	1,1	H/O
B48	B91	2,2	1,6	H/O
B49	B102	2,0	1,0	H/O
B50	B103	1,7	1,0	H/O

НО = означает «не определено»

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (А):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

один из R^1 и R^2 представляет собой $-\text{OH}$, а другой выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}=\text{NR}^j$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- R^f , $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкенила и незамещенного или замещенного гетероциклоалкила;

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

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

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

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

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

R^{aa} представляет собой незамещенный или замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, незамещенный или замещенный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный гетероарил;

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

или арил, где C_1 - C_6 алкил из R^k является незамещенным или замещенным гетероциклилом или гетероарилом;

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

причем когда R^2 представляет собой Br, R^3 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, Cl, F или I;

G_1 и G_2 , каждый независимо, представляют собой CH или N, причем когда G_1 представляет собой N, G_2 представляет собой CH, а когда G_2 представляет собой N, G_1 представляет собой CH;

 указывает на то, что кольцо является ароматическим;

Y^1 представляет собой C или N;

Y^2 представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y^3 представляет собой C или N;

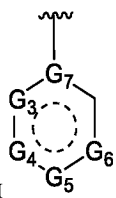
Y^4 представляет собой CH, N, NH, S или O;

Y^5 представляет собой CR^7 , N, NH, S или O;

где не более чем один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой S или O и не более чем четыре из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N или NH;

R^7 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

n равно 0, 1, 2 или 3;



R^4 представляет собой алкокси или

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

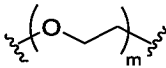
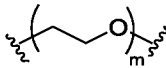
G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$, $C(X_1-R^{6a})$, N, $N(X_1-R^{6a})$, S или O;

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

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

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

G_7 представляет собой N, C или CH;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 , каждый независимо, отсутствует, или представляет собой  или ;

m равно 1–6;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, $-OH$, $-NR^pR^q$, арил, гетероциклил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклил, $-OC(O)$ -гетероциклил, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и галогена; арила и гетероарила из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, $-OH$ и C_1 - C_6 алкил- $-OH$; и гетероциклила, $-C_1$ - C_6 алкил-гетероциклила, и $-OC(O)$ -гетероциклила из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- $-OH$, $=O$ и $=S$;

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

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

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

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

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

или

G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$ G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, и R^{6c} и R^{6d} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членные арильные, 6-членные гетероциклильные и 6-членные гетероарильные кольца, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными.

2. Соединение по п. 1 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

Y^1 представляет собой C или N ;

Y^2 представляет собой CH , N , NH , S или O ;

Y^3 представляет собой C или N ;

Y^4 представляет собой CH , N , NH , S или O ; и

Y^5 представляет собой CH, N, NH, S или O;

где не более чем один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой S или O и не более чем три из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N или NH.

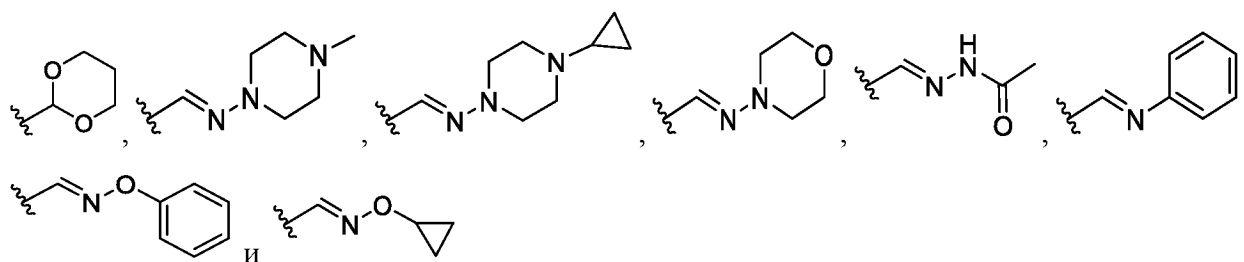
3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой –OH и R^2 выбран из группы, состоящей из –CN, галогена, $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1-C_6$ алкил- R^f , $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкенила, или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила.

4. Соединение по любому из пп. 1–3 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой –OH и R^2 выбран из группы, состоящей из –CN, галогена, $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-C_2-C_6$ алкенил- R^g или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила.

5. Соединение по любому из пп. 1–4 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой –OH, и R^2 представляет собой $-C(O)H$.

6. Соединение по любому из пп. 1–4 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой –OH и R^2 представляет собой $-CH=NR^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арил, $-OR^k$, $-NHR^k$, $-NHC(O)R^k$, $-NHS(O)_2R^k$ или $-NHC(NH)NH_2$.

7. Соединение по п. 1 или п. 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой –OH и R^2 выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, –CN, $-C(O)H$,



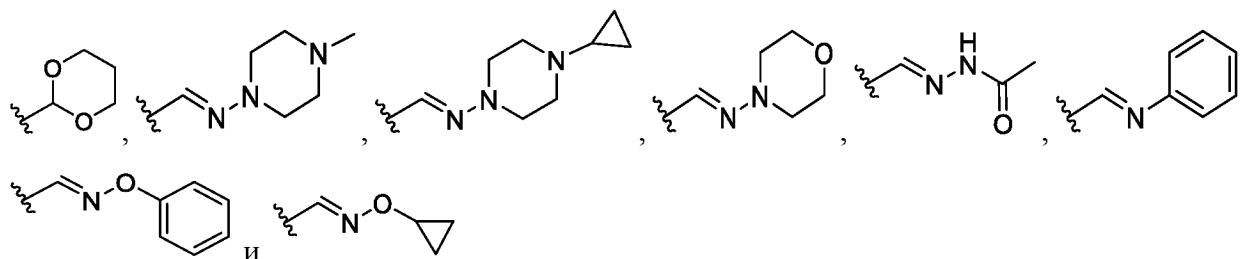
8. Соединение по п. 1 или п. 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой –OH и R^1 выбран из группы, состоящей из –CN, галогена, $-C(O)R^a$, $-CH=NR^j$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$, $-NHC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-C_1-C_6$ алкил- R^f , $-C_2-C_6$ алкенил- R^g , незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_8 циклоалкенила, или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила.

9. Соединение по любому из пп. 1–2 и 8 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой $-\text{OH}$ и R^1 выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}=\text{NR}^j$, $-\text{C}_2\text{--C}_6\text{алкенил--R}^g$ или незамещенного или замещенного гетероциклоалкила.

10. Соединение по любому из пп. 1–2 и 8–9 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой $-\text{OH}$, и R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

11. Соединение по любому из пп. 1–2 и 8–9 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой $-\text{OH}$, и R^1 представляет собой $-\text{CH}=\text{NR}^j$, где R^j представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арил, $-\text{OR}^k$, $-\text{NHR}^k$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^k$ или $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$.

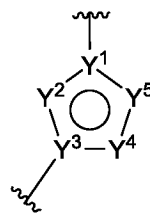
12. Соединение по п. 1 или п. 2 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой $-\text{OH}$ и R^1 выбран из группы, состоящей из F , Cl , Br , $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$,



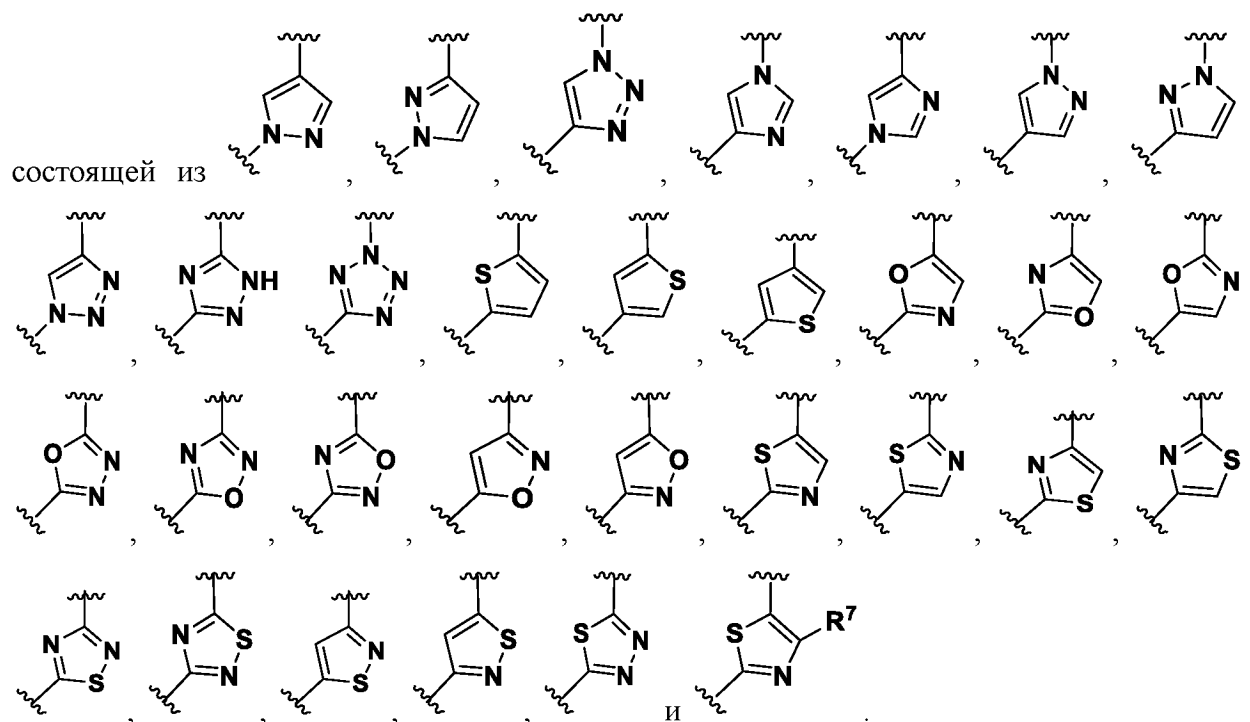
13. Соединение по любому из пп. 1–12 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{--C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{алкокси}$ и галогена.

14. Соединение по любому из пп. 1–12 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, Cl и F .

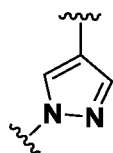
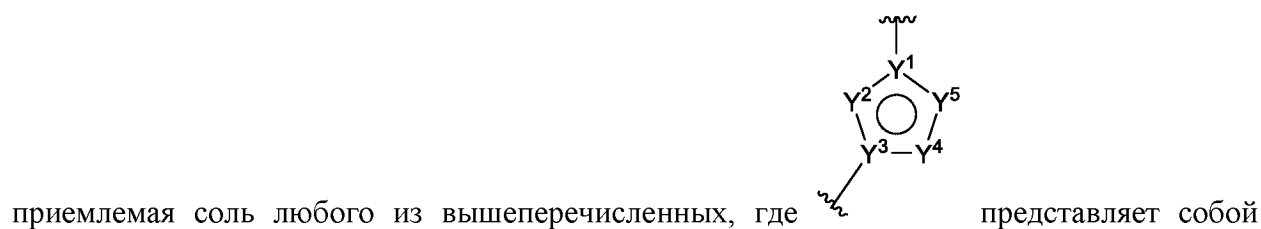
15. Соединение по любому из пп. 1–14 или его таутомер, или фармацевтически



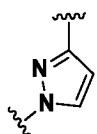
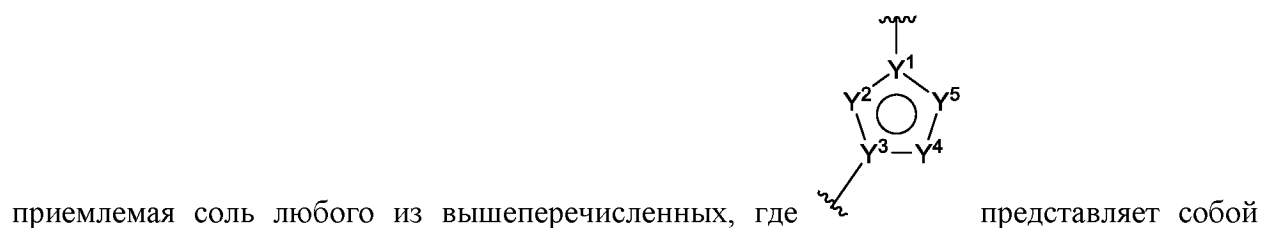
приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где  выбран из группы,



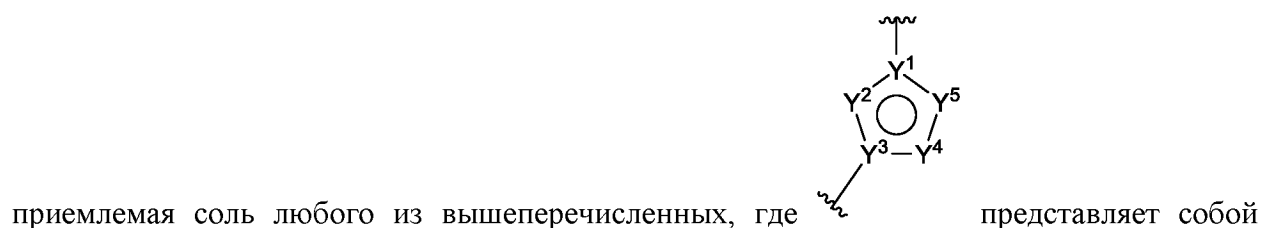
16. Соединение по любому из пп. 1–15 или его таутомер, или фармацевтически

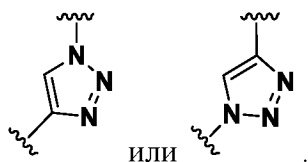


17. Соединение по любому из пп. 1–15 или его таутомер, или фармацевтически

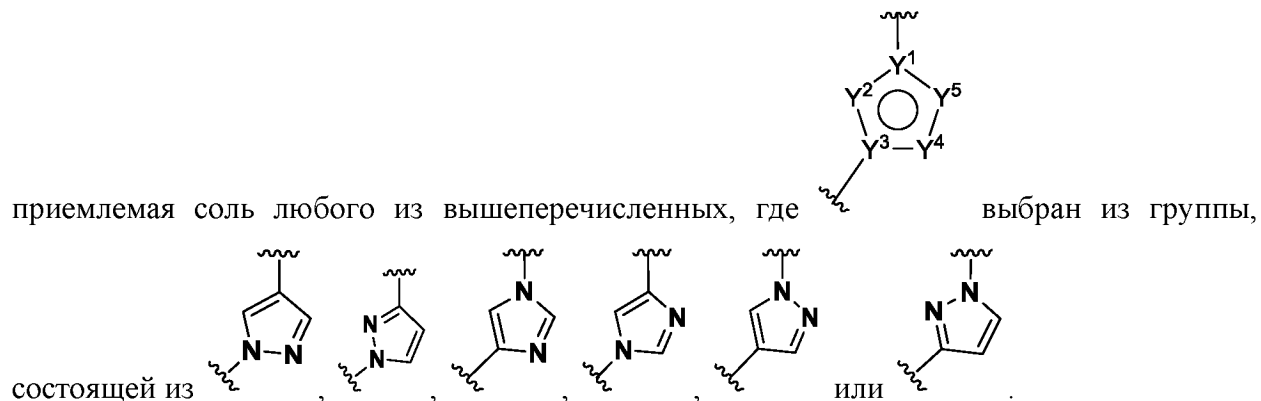


18. Соединение по любому из пп. 1–15 или его таутомер, или фармацевтически





19. Соединение по любому из пп. 1–15 или его таутомер, или фармацевтически



20. Соединение по любому из пп. 1–19 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

21. Соединение по любому из пп. 1–19 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где n равно 1.

22. Соединение по любому из пп. 1–19 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где n равно 2.

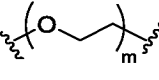
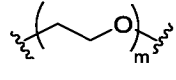
23. Соединение по любому из пп. 1–19 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где n равно 3.

24. Соединение по любому из пп. 1–23 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^4 представляет собой C_1 – C_6 алкокси.

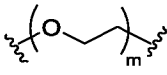
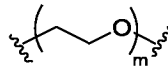
25. Соединение по любому из пп. 1–23 или его таутомер, или фармацевтически



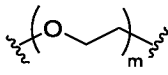
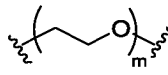
26. Соединение по п. 25 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_3 представляет собой $CH(X_1-R^{6a})$ или $C(X_1-R^{6a})$; X_1

отсутствует, или представляет собой  или ; m равно 1–6; R^{6a} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл или 5–10-членный гетероарил.

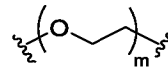
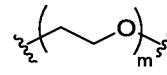
27. Соединение по п. 25 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль

любого из вышеперечисленных, где G_3 представляет собой N или $N(X_1-R^{6a})$; X_1 отсутствует, или представляет собой  или ; m равно 1–6; и R^{6a} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

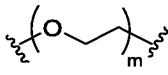
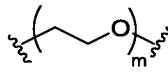
28. Соединение по любому из пп. 25–27 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_4 представляет собой $CH(X_2-R^{6b})$

или $C(X_2-R^{6b})$; X_2 отсутствует, или представляет собой  или ; m равно 1–6; и R^{6b} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

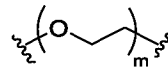
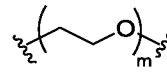
29. Соединение по любому из пп. 25–27 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_4 представляет собой N или $N(X_2-$

$R^{6b})$; X_2 отсутствует, или представляет собой  или ; m равно 1–6; и R^{6b} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

30. Соединение по любому из пп. 25–29 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$

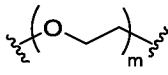
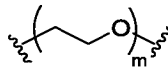
или $C(X_3-R^{6c})$; X_3 отсутствует, или представляет собой  или ; m равно 1–6; и R^{6c} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

31. Соединение по любому из пп. 25–29 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_5 представляет собой N или $N(X_3-$

$R^{6c})$; X_3 отсутствует, или представляет собой  или ; m равно 1–6; и R^{6c} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

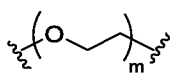
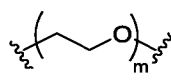
32. Соединение по любому из пп. 25–31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где один из G_3 , G_4 и G_5 представляет собой S или O.

33. Соединение по любому из пп. 25–31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$

или $C(X_4-R^{6d})$; X_4 отсутствует, или представляет собой  или ; m

равно 1–6; и R^{6d} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

34. Соединение по любому из пп. 25–31 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_6 представляет собой N или $N(X_4-R^{6d})$; X_4 отсутствует, или представляет собой

 или ; m равно 1–6; и R^{6d} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

35. Соединение по любому из пп. 1–29 и 32 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_5 представляет собой $CH(X_3-R^{6c})$ или $C(X_3-R^{6c})$, G_6 представляет собой $CH(X_4-R^{6d})$ или $C(X_4-R^{6d})$, и R^{6c} и R^{6d} объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного гетероарильного кольца; причем 6-членное арильное, 6-членное гетероциклильное и 6-членное гетероарильное кольца, каждое независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ – C_6 алкила.

36. Соединение по любому из пп. 25–35 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_7 представляет собой N.

37. Соединение по любому из пп. 25–35 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_7 представляет собой C или CH.

38. Соединение по любому из пп. 25–37 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где один или более из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^pR^q$, арила, гетероциклила, гетероарила, $-C_1$ – C_6 алкил-гетероциклила, $-OC(O)$ -гетероциклила, $-C(O)R^h$, $-S(O)_2NR^{w1}R^{w2}$, $-S(O)_2R^y$ или $-NR^{z1}S(O)_2R^{z2}$.

39. Соединение по любому из пп. 25–37 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где один или более из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , и R^{6d} выбран из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 галогеналкила, галогена, C_6 – C_{12} арила, 3–10-членного гетероциклила и 5–10-членного гетероарила.

40. Соединение по любому из пп. 25–37 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} выбран из группы, состоящей из метила, этила, метокси, F, Cl, $-CF_3$, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиразолила, триазолила и тетразолила.

41. Соединение по любому из пп. 25–37 или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой H.

42. Соединение по любому из пп. 1–41 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_1 представляет собой CH.

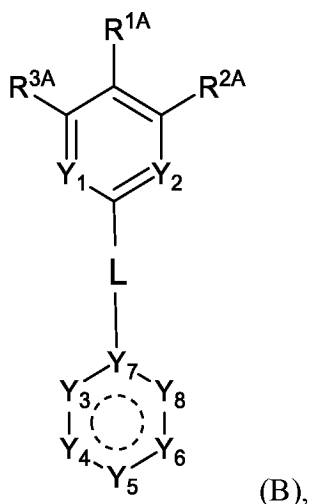
43. Соединение по любому из пп. 1–41 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_1 представляет собой N.

44. Соединение по любому из пп. 1–43 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_2 представляет собой CH.

45. Соединение по любому из пп. 1–42 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где G_2 представляет собой N.

46. Соединение таблицы 1A или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных.

47. Соединение формулы (B):



или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных,

где

L выбран из группы, состоящей из $-C\equiv C-$, $^*-NHC(O)-$, $^*-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $^*-NHS(O)_2-$, $^*-NHS(O)(=NH)-$, $^*-S(O)_2NH-$, $^*-S(O)NHNH-$, $^*-NHNHS(O)-$, $^*-C(O)NHNH-$, $^*-NHNHC(O)-$, $^*-NHC(O)O-$ и $^*-OC(O)NH-$, где * обозначает точку присоединения к Y_7 ;

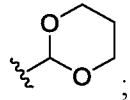
Y_1 и Y_2 , каждый независимо, представляют собой CR^x или N;

R^x представляет собой водород или галоген;

когда L представляет собой $-C\equiv C-$, один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-OH$, а другой выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^{a1}$, $-CH=NR^{j1}$, $-S(O)R^{b1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-NHC(O)R^{d1}$, $-NHS(O)_2R^{e1}$, $-C_1-C_6$ алкил- R^{f1} , $-C_2-C_6$ алкенил- R^{g1} , C_3-C_8 циклоалкила, C_3-C_8 циклоалкенила и 5- или 6-членного гетероциклоалкила, где C_3-C_8 циклоалкил и C_3-C_8 циклоалкенил, каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним

или более $=O$, и 5- или 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=O$ и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила;

когда L представляет собой $^*-NHC(O)-$, $^*-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $^*-NHS(O)_2-$, $^*-S(O)_2NH-$, $^*-S(O)NHNH-$, $^*-C(O)NHNH-$ или $^*-NHC(O)O-$, один из R^{1A} и R^{2A} представляет

собой $-OH$, а другой из выбран из группы, состоящей из $-C(O)H$, $-CH=NR^{j1}$ и  ;

R^{a1} представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3–6-членный гетероцикл или 5–10-членный гетероарил или бензоил, где 3–10-членный гетероцикл из R^{a1} является незамещенным или замещенным одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=O$ и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила, и 5–10-членного гетероарила из R^{a1} является незамещенным или замещенным одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила;

R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} и R^{e1} , каждый независимо, представляют собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, 3–10-членный гетероцикл, 5–10-членный гетероарил, бензоил или стирол, где 3–10-членный гетероцикл и 5–10-членный гетероарил из R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} и R^{e1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила;

R^{f1} и R^{g1} , каждый независимо, представляют собой $-OH$, незамещенный 5–6-членный гетероарил, $-NR^{m1}R^{n1}$, бензоил или стирол;

R^{m1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкила и галогена;

R^{n1} представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил;

R^{j1} представляет собой C_1 - C_6 алкил, 5–6-членный гетероцикл, 5–6-членный гетероарил, 6–12-членный арил, $-OR^{k1}$, $-NHR^{k1}$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) R^{k1} , $-NHC(O)R^{k1}$, $-NHS(O)_2R^{k1}$ или $-NHC(NH)NHR^{bb}$, где 5–6-членный гетероцикл из R^{j1} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, $=O$, $-C(O)NH-C_1$ - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила, и 5–6-членный гетероарил и 6–12-членный арил из R^{j1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила;

R^{bb} представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный или замещенный C_3 - C_8 циклоалкил, незамещенный или замещенный арил,

незамещенный или замещенный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный гетероарил;

каждый R^{k1} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 6–12-членный арил, причем C_1 - C_6 алкил из R^{k1} представляет собой незамещенный или замещенный 5–6-членным гетероциклилом или 5–6-членным гетероарилом;

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

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

Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6a1})$, $C(X_{1A}-R^{6a1})$, N, $N(X_{1A}-R^{6a1})$, S или O;

Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$, $C(X_{2A}-R^{6b1})$, N, $N(X_{2A}-R^{6b1})$, S или O;

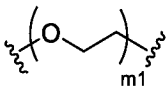
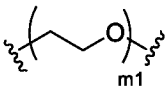
Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$, $C(X_{3A}-R^{6c1})$, N, $N(X_{3A}-R^{6c1})$, S или O;

Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$, $C(X_{4A}-R^{6d1})$, N, $N(X_{4A}-R^{6d1})$, S или O;

Y_7 представляет собой N, C или CH; и

Y_8 представляет собой N, NH, C или CH;

X_{1A} , X_{2A} , X_{3A} и X_{4A} , каждый независимо, отсутствует, или представляет

собой  или  ;

$m1$ равно 1–6;

R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -OH, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил, 5–10-членный гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членный гетероциклил, $-OC(O)$ -5–6-членный гетероциклил, $-C(O)R^{hl}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$, $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$ или $-N(CH_3)CH_2C(CH_3)_3$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена; C_6 - C_{12} арил и 5–10-членный гетероарил из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -OH и C_1 - C_6 алкил-OH; и 3–10-членный гетероциклил, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членный гетероциклил и $-OC(O)$ -5–6-членный гетероциклил из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 -

C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, C_1 - C_6 алкил- OH , $=O$, $=S$, галогена, C_3 - C_8 циклоалкила, $-C(O)NH-C_3-C_8$ циклоалкила, C_6-C_{12} арила и 5–6-членного гетероциклила;

каждый R^{hl} независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила и $-NR^{rl}R^{sl}$;

каждый R^{pl} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{ql} независимо представляет собой C_2 - C_3 алкил, $-C(O)R^{tl}$, $-C(O)OR^{ul}$ или $-C(O)NR^{vl}$;

каждый R^{rl} , R^{sl} , R^{wla} и R^{zla} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила; и

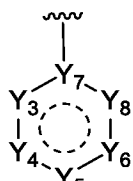
каждый R^{tl} , R^{ul} , R^{vl} , R^{w2a} , R^{yl} и R^{z2a} независимо выбран из H , C_1 - C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_3 - C_8 циклоалкила или незамещенного или замещенного гетероциклила;

или

Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6cl})$ или $C(X_{3A}-R^{6cl})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6dl})$ или $C(X_{4A}-R^{6dl})$, и R^{6cl} и R^{6dl} взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклильного или 6-членного гетероарильного кольца; где 6-членные арильные, 6-членные гетероциклильные и 6-членные гетероарильные кольца, каждое независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила;

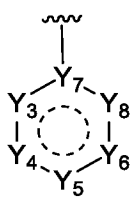
причем не более чем один из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} представляет собой C_1 - C_6 алкокси или $-OH$; и

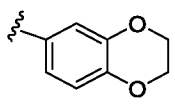
(1) когда L представляет собой $-C\equiv C-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, $-CH_2OH$, $-C(O)CH_3$ или $-NHC(O)CH_3$, и R^{3A}



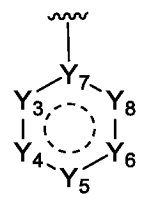
представляет собой H , является отличным от циклогексила, фенила, пиридила или нафтила, и R^{6cl} представляет собой водород, C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_5 алкокси, Br , Cl , I , $-NR^{pl}R^{ql}$, C_6-C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил, 5–10-членный гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членный гетероциклил, $-OC(O)$ -5–6-членный гетероциклил, $-C(O)R^{hl}$, $-S(O)_2NR^{wla}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{yl}$ или $-NR^{zla}S(O)_2R^{z2a}$, и каждый R^{hl} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила и $-NR^{rl}R^{sl}$;

(2) когда L представляет собой $-C\equiv C-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, и R^{3A} представляет собой $-CH_3$, $t-Bu$, или

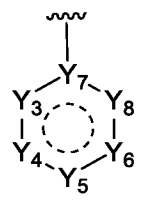

 C_2 - C_3 алкокси, является отличным от фенила и пиридила, R^{b1} и R^{d1} являются

отличными от , и R^{6c1} является отличным от $-OH$;

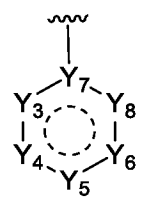
(3) когда L представляет собой $-C\equiv C-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой пиперидинил, пирролидинил, пирролидинон, пиперазинил, морфолинил или тиadiaзолидинон-1,1-диоксид, и R^{3A} представляет собой H ,


 является отличным от нафтила, и R^{6c1} является отличным от фтора;

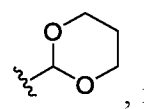
(4) когда L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$ или $^*-S(O)_2NH-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, $-CH=NR^{i1}$, или

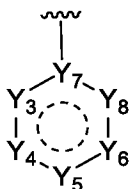

 и R^{3A} представляет собой H или Br , является отличным от фенила и R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый независимо, представляют собой водород, C_2 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл, 5–10-членный гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-5–6-членный гетероцикл, $-OC(O)$ -5–6-членный гетероцикл, $-C(O)R^{h1}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$.

(5) когда L представляет собой $^*-C(O)NH-$ или $^*-NHC(O)-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$, и R^{3A} представляет

собой H или Cl ,  является отличным от фенила, и R^{6a1} является отличным от $-CF_3$; и

(6) когда L представляет собой $-NHC(O)NH-$, Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой

CH , один из R^{1A} и R^{2A} представляет собой $-C(O)H$ или , и R^{3A} представляет собой



Н или Cl, является отличным от циклогексила, и R^{6cl} является отличным от хлора.

48. Соединение по п. 47 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} , каждый независимо, представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген, -ОН, $-NR^{p1}R^{q1}$, C_6 - C_{12} арил, 3-10-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил-5-6-членный гетероциклил, $-OC(O)$ -5-6-членный гетероциклил, $-C(O)R^{hl}$, $-S(O)_2NR^{w1a}R^{w2a}$, $-S(O)_2R^{y1}$ или $-NR^{z1a}S(O)_2R^{z2a}$, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила и галогена; C_6 - C_{12} арил и 5-10-членный гетероарил из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН и C_1 - C_6 алкил-ОН; и 3-10-членный гетероциклил, $-C_1$ - C_6 алкил-5-6-членный гетероциклил и $-OC(O)$ -5-6-членный гетероциклил из R^{6al} , R^{6bl} , R^{6cl} и R^{6dl} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН, C_1 - C_6 алкил-ОН, =О и =S.

49. Соединение по п. 47 или п. 48 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_1 и Y_2 , каждый, представляют собой СН.

50. Соединение по п. 47 или п. 48 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_1 представляет собой CF, CCl или CBr.

51. Соединение по любому из пп. 47-48 и 50 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_2 представляет собой CF, CCl или CBr.

52. Соединение по п. 47 или п. 48 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_1 представляет собой СН, и Y_2 представляет собой N.

53. Соединение по п. 47 или п. 48 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_1 представляет собой N, и Y_2 представляет собой СН.

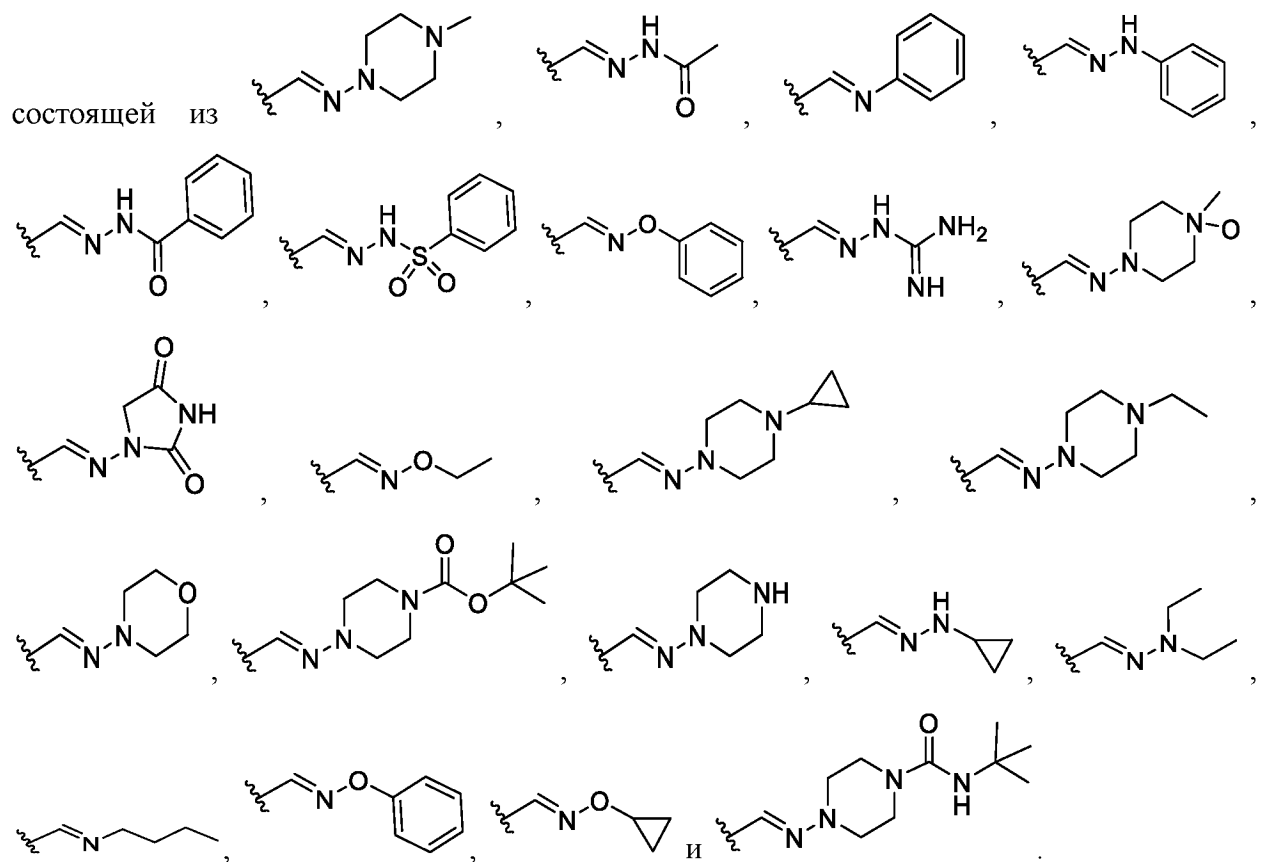
54. Соединение по любому из пп. 47–53 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{1A} представляет собой $-\text{OH}$ и R^{2A} выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{al}}$, $-\text{CH}=\text{NR}^{\text{il}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{dl}}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{el}}$, $-\text{C}_1\text{--C}_6\text{алкил--R}^{\text{fl}}$, $-\text{C}_2\text{--C}_6\text{алкенил--R}^{\text{gl}}$, $\text{C}_3\text{--C}_8\text{ циклоалкил}$, $\text{C}_3\text{--C}_8\text{ циклоалкенил}$ и 5- или 6-членного гетероциклоалкила.

55. Соединение по любому из пп. 47–53 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{1A} представляет собой $-\text{OH}$, и R^{2A} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{al}}$.

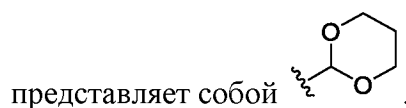
56. Соединение по п. 55 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{1A} представляет собой $-\text{OH}$, и R^{2A} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

57. Соединение по любому из пп. 47–53 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{1A} представляет собой $-\text{OH}$, и R^{2A} представляет собой $-\text{CHNR}^{\text{il}}$.

58. Соединение по п. 57 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{1A} представляет собой $-\text{OH}$, и R^{2A} выбран из группы,



59. Соединение по любому из пп. 47–53 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{1A} представляет собой $-\text{OH}$ и R^{2A}



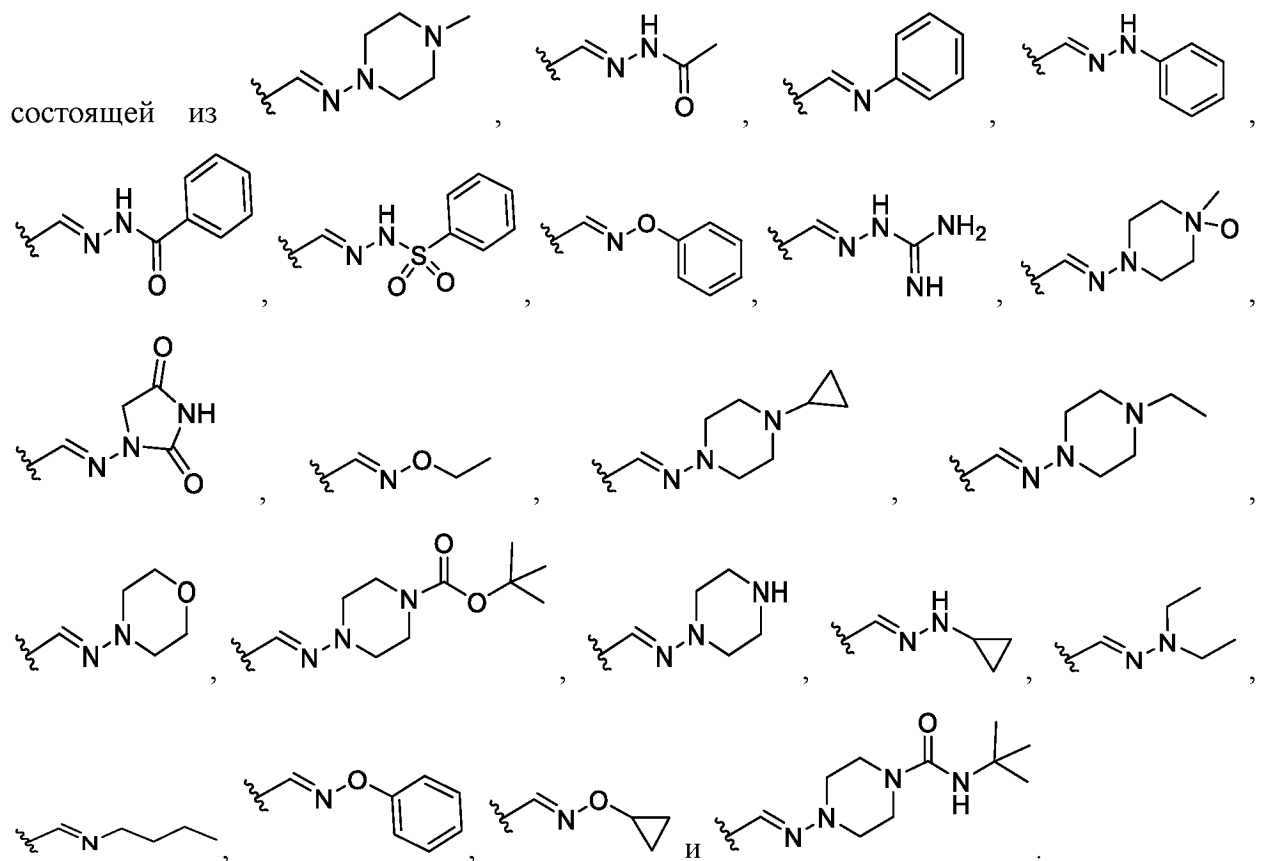
60. Соединение по любому из пп. 47–53 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{2A} представляет собой $-\text{OH}$ и R^{1A} выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{al}}$, $-\text{CH}=\text{NR}^{\text{j1}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c1}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{d1}}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e1}}$, $-\text{C}_1\text{--C}_6\text{алкил--R}^{\text{f1}}$, $-\text{C}_2\text{--C}_6\text{алкенил--R}^{\text{g1}}$, $\text{C}_3\text{--C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{--C}_8$ циклоалкенила и 5- или 6-членного гетероциклоалкила.

61. Соединение по любому из пп. 47–53 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{2A} представляет собой $-\text{OH}$, и R^{1A} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{al}}$.

62. Соединение по п. 61 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{2A} представляет собой $-\text{OH}$, и R^{1A} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

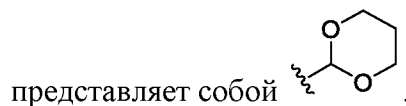
63. Соединение по любому из пп. 47–53 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{2A} представляет собой $-\text{OH}$, и R^{1A} представляет собой $-\text{CHNR}^{\text{j1}}$.

64. Соединение по п. 63 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{2A} представляет собой $-\text{OH}$, и R^{1A} выбран из группы,



65. Соединение по любому из пп. 47–53 или его таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{2A} представляет собой $-OH$ и R^{1A}



66. Соединение по любому из пп. 47–65 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L представляет собой $-C\equiv C-$.

67. Соединение по любому из пп. 47–53, 56–59 и 62–65 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L представляет собой $^*-NHC(O)-$ или $^*-C(O)NH-$.

68. Соединение по любому из пп. 47–53, 56–59 и 62–65 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L представляет собой $-NHC(O)NH-$ или $^*-NHC(O)O-$.

69. Соединение по любому из пп. 47–53, 56–59 и 62–65 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L представляет собой $^*-NHS(O)_2-$ или $^*-S(O)_2NH-$.

70. Соединение по любому из пп. 47–53, 56–59 и 62–65 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L представляет собой $^*-S(O)NHNH-$, $^*-NHNHS(O)-$, $^*-NHNHC(O)-$ или $^*-C(O)NHNH-$.

71. Соединение по любому из пп. 47–70 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{3A} выбран из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 алкокси и галогена, где C_1 – C_6 алкил и C_1 – C_6 алкокси из R^{3A} , каждый независимо, являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами.

72. Соединение по любому из пп. 47–71 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{3A} представляет собой $-OCH_3$ или F .

73. Соединение по любому из пп. 47–71 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{3A} представляет собой F .

74. Соединение по любому из пп. 47–70 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{3A} представляет собой H .

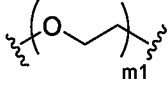
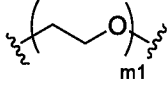
75. Соединение по любому из пп. 47–74 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_3 представляет собой $CH(X_{1A}-R^{6al})$



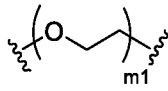
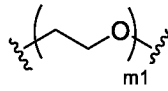
m_1 равно 1–6; R^{6al} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл или 5–10-членный гетероарил.

76. Соединение по любому из пп. 47–74 или его таутомер, или фармацевтически

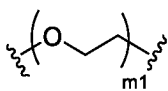
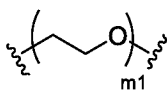
приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_3 представляет собой N или $N(X_{1A}-$

R^{6a1}); X_{1A} отсутствует, или представляет собой  или ; m_1 равно 1–6; и R^{6a1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

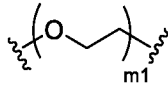
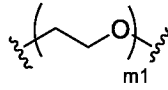
77. Соединение по любому из пп. 47–76 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_4 представляет собой $CH(X_{2A}-R^{6b1})$

или $C(X_{2A}-R^{6b1})$; X_{2A} отсутствует, или представляет собой  или ; m_1 равно 1–6; и R^{6b1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

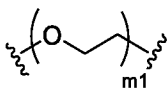
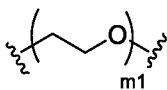
78. Соединение по любому из пп. 47–76 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_4 представляет собой N или $N(X_{2A}-$

R^{6b1}); X_{2A} отсутствует, или представляет собой  или ; m_1 равно 1–6; и R^{6b1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

79. Соединение по любому из пп. 47–78 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$

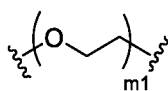
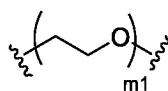
или $C(X_{3A}-R^{6c1})$; X_{3A} отсутствует, или представляет собой  или ; m_1 равно 1–6; и R^{6c1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

80. Соединение по любому из пп. 47–78 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_5 представляет собой N или $N(X_{3A}-$

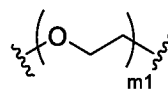
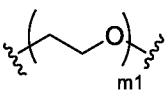
R^{6c1}); X_{3A} отсутствует, или представляет собой  или ; m_1 равно 1–6; и R^{6c1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероциклил или 5–10-членный гетероарил.

81. Соединение по любому из пп. 47–80 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где один из Y_3 , Y_4 и Y_5 представляет собой S или O.

82. Соединение по любому из пп. 47–81 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$

или $C(X_{4A}-R^{6d1})$; X_{4A} отсутствует, или представляет собой  или ; $m1$ равно 1–6; и R^{6d1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл или 5–10-членный гетероарил.

83. Соединение по любому из пп. 47–82 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_6 представляет собой N или $N(X_{4A}-$

$R^{6d1})$; X_{4A} отсутствует, или представляет собой  или ; $m1$ равно 1–6; и R^{6d1} представляет собой водород, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил, галоген, C_6 – C_{12} арил, 3–10-членный гетероцикл или 5–10-членный гетероарил.

84. Соединение по любому из пп. 47–78 и 81 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_5 представляет собой $CH(X_{3A}-R^{6c1})$ или $C(X_{3A}-R^{6c1})$, Y_6 представляет собой $CH(X_{4A}-R^{6d1})$ или $C(X_{4A}-R^{6d1})$, и R^{6c1} и R^{6d1} объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного арильного, 6-членного гетероциклического или 6-членного гетероарильного кольца; причем 6-членное арильное, 6-членное гетероциклическое и 6-членное гетероарильное кольца, каждое независимо, являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила и $-C(O)O-C_1$ – C_6 алкила.

85. Соединение по любому из пп. 47–84 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_7 представляет собой N.

86. Соединение по любому из пп. 47–84 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Y_7 представляет собой C или CH.

87. Соединение по любому из пп. 47–86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где один или более из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} выбран из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 галогеналкила, галогена, C_6 – C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла и 5–10-членного гетероарила.

88. Соединение по любому из пп. 47–87 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где один из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} выбран из группы, состоящей из C_1 – C_6 алкила, C_1 – C_6 галогеналкила, галогена, C_6 – C_{12} арила, 3–10-членного гетероцикла и 5–10-членного гетероарила.

89. Соединение по любому из пп. 47–86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где один из R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} выбран из группы, состоящей из метила, этила, F, Cl, $-CF_3$, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиразолила и триазиолила.

90. Соединение по любому из пп. 47–86 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^{6a1} , R^{6b1} , R^{6c1} и R^{6d1} , каждый, представляют собой H.

91. Соединение таблицы 1B или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных.

92. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1–91 или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, необязательно дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент.

93. Способ лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–91 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции по п. 92.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни с тельцами Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, прогрессирующего супрануклеарного паралича (PSP), болезни Ниманна-Пика типа C, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронических пептических язв, раздраженного заболевания кишечника, туберкулеза, ревматоидного артрита, остеоартрита, хронического синусита, гепатита, гепатита B, гепатита C, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона, черепно-мозговой травмы, CIDP (хронической воспалительной демиелинизирующей сердечной полинейропатии), инсульта, ишемической болезни сердца, атопического дерматита, обыкновенных угрей, розацеа, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, ран рога, заболеваний рога, ВПГ рога, болезни Штаргардта (ювенильной дегенерации желтого пятна), возрастной дегенерации желтого пятна, сепсиса, диабетических ран, вируса простого герпеса и противогрибковых, антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых заболеваний или патологических состояний.

95. Соединение по любому из пп. 1–91 или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или фармацевтическая композиция по п.

92, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2.

96. Соединение по п. 95, где заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни с тельцами Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, прогрессирующего супрануклеарного паралича (PSP), болезни Ниманна-Пика типа С, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронических пептических язв, раздраженного заболевания кишечника, туберкулеза, ревматоидного артрита, остеоартрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций, рассеянного склероза, болезни Крона, черепно-мозговой травмы, CIDP (хронической воспалительной демиелинизирующей сердечной полинейропатии), инсульта, ишемической болезни сердца, атопического дерматита, обыкновенных угрей, розацеа, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, ран роговицы, заболеваний роговицы, ВПГ роговицы, болезни Штаргардта (ювенильной дегенерации желтого пятна), возрастной дегенерации желтого пятна, сепсиса, диабетических ран, вируса простого герпеса и противогрибковых, антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых заболеваний или патологических состояний.

97. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–91 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции по п. 92 при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с гетеродимеризацией TLR2.

98. Применение по п. 97, где заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви (болезни с тельцами Леви), болезни Паркинсона с деменцией, множественной системной атрофии, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, прогрессирующего супрануклеарного паралича (PSP), болезни Ниманна-Пика типа С, воспалительных заболеваний, астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронических пептических язв, раздраженного заболевания кишечника, туберкулеза, ревматоидного артрита, остеоартрита, хронического синусита, гепатита, гепатита В, гепатита С, подагры, волчанки, плеврита, экземы, гастрита, псориаза, псориатического артрита, васкулита, ларингита, аллергических реакций,

рассеянного склероза, болезни Крона, черепно-мозговой травмы, СИДР (хронической воспалительной демиелинизирующей сердечной полинейропатии), инсульта, ишемической болезни сердца, атопического дерматита, обыкновенных угрей, розацеа, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, ран роговицы, заболеваний роговицы, ВПГ роговицы, болезни Штаргардта (ювенильной дегенерации желтого пятна), возрастной дегенерации желтого пятна, сепсиса, диабетических ран, вируса простого герпеса и противогрибковых, антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых заболеваний или патологических состояний.

99. Способ вмешательства в гетеродимеризацию TLR2 в клетке или модуляции, предотвращения, замедления, обращения или ингибирования гетеродимеризации TLR2 в клетке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–91 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией по п. 92, причем приведение в контакт осуществляют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

100. Способ ингибирования активации TLR2 в клетке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–91 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией по п. 92, причем приведение в контакт осуществляют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

101. Способ лечения заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–91 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции по п. 92.

102. Способ по п. 93, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой центральную нервную систему (ЦНС) или периферическое заболевание.

103. Способ по п. 101 или п. 102, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения тканей, хроническую боль или псориаз.

104. Соединение по любому из пп. 1–91 или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или фармацевтическая композиция по п.

92, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9.

105. Соединение по п. 104, где заболевание или патологическое состояние представляет собой центральную нервную систему (ЦНС) или периферическое заболевание.

106. Соединение по п. 104 или п. 105, где заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения тканей, хроническую боль или псориаз.

107. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–91 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции по п. 92 при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с ингибированием TLR9.

108. Применение по п. 107, где заболевание или патологическое состояние представляет собой центральную нервную систему (ЦНС) или периферическое заболевание.

109. Применение по п. 107 или п. 108, где заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, множественные формы повреждения тканей, хроническую боль или псориаз.

110. Способ ингибирования TLR9 в клетке, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–91 или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, и/или по меньшей мере с одной фармацевтической композицией по п. 92, причем приведение в контакт осуществляют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.