(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291041 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.19

(22) Дата подачи заявки
2020.10.01

(51) Int. Cl. ***A61P 35/00*** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/02 (2006.01)
C07D 495/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ИЛИ ОБЛЕГЧЕНИИ ТЕЧЕНИЯ РАКА

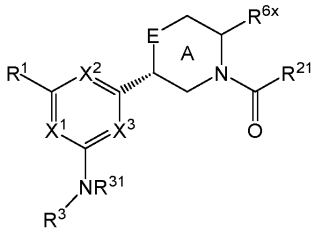
(31) **19201065.0; PCT/EP2019/085557; 20182230.1**
(32) **2019.10.02; 2019.12.17; 2020.06.25**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2020/077595**
(87) **WO 2021/064142 2021.04.08**

(71) Заявитель:
ТОЛРЕМО ТЕРАПЬЮТИКС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Флюкигер-Мангуал Штефани, Грубер Доротеа (CH), Фолмер Рутгер, Хеккинг Коэн Ф.В., Веерман Йохан Дж.Н., Эерланд Мартийжн (NL), Фабритиус Чарльз-Генри (CH)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(I)

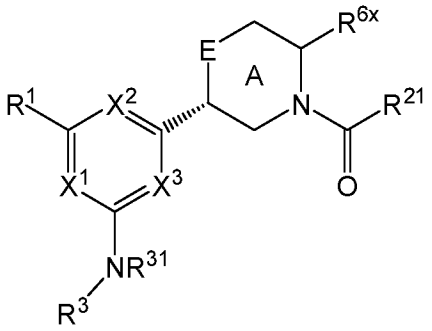
и к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I), а также к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси в лечении рака. Дополнительные аспекты изобретения включают комбинированные терапии, в которых соединение формулы (I) в форме его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера, или диастереомера, или их смеси применяют в сочетании с известным противораковым агентом.

202291041 A1

202291041 A1

Гетероциклические производные, фармацевтические композиции и их применение в лечении или облечении течения рака

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(I)

и к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I), а также к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси для лечения рака. Дополнительные аспекты настоящего изобретения включают комбинированные терапии, в которых соединение формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси, применяют в сочетании с известным противораковым агентом.

Предпосылки создания изобретения

Рак является одним из наиболее серьезных заболеваний, с которыми сталкиваются люди как в развитых, так и в развивающихся странах. Сообщалось, что только в Соединенных Штатах каждый третий человек заболевает раком на протяжении своей жизни. Более того, как правило, более половины пациентов, у которых диагностирован рак, в конечном итоге умирают вследствие болезни. Несмотря на достижение значительного прогресса в отношении раннего выявления и лечения некоторых видов рака, другие виды рака труднее выявить и/или лечить.

Кроме того, генетические изменения раковых клеток часто затрагивают гены, которые являются важными для контроля клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки и/или передачи сигнала. Онкогенная активация пути MAPK является отличительной чертой многих видов рака человека, включая меланому и

немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). Активированные онкогены могут быть фармакологически ингибированы с помощью малых молекул или антител. Однако клинический противоопухолевый эффект ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (RTK) и других ингибиторов киназы непродолжителен. Обычно развивается резистентность к этим ингибиторам. В частности, клинический противоопухолевый эффект ингибиторов EGFR (EGFRi) непродолжителен. Резистентность к ингибиторам EGFR обычно развивается в течение 9–19 месяцев в зависимости от терапевтического агента и клинических условий. Поэтому желательно разработать способ лечения рака, который предотвратил бы резистентность к лекарственному средству у онкологических пациентов.

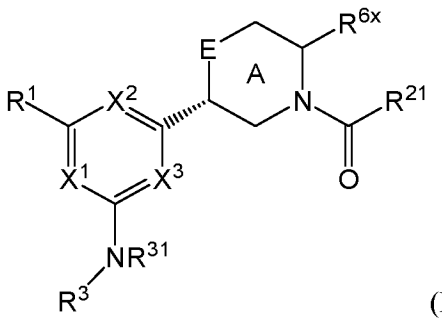
Было обнаружено, что фенотипическая, сигнальная, транскрипционная и метаболическая пластичность, а также приобретение новых генетических изменений являются движущим фактором в развитии резистентности к лечению рака, включая молекулярно-направленные ингибиторы и иммунотерапии. Необходимо избегать развития резистентности к лечению.

Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение новых соединений, которые способны лечить рак или предупредить развитие резистентности. Кроме того, целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенных вариантов лечения онкологических пациентов с использованием соединений по изобретению по отдельности или в виде комбинированной терапии.

Краткое описание изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что соединения формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смесь, обладают активностью против рака.

Таким образом, в первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(I)

где

R^1 выбран из галогена и -(необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно 1-15 гетероатомов, выбранных из O, N и S);

R^{21} выбран из водорода, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и -(необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила);

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила);

каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x, где по меньшей мере один из указанных X^1, X^2 и X^3 представляет собой N, где более предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно оба X^2 и X^3 представляют собой N, и где все еще более предпочтительно оба X^2 и X^3 представляют собой N, и X^1 представляет собой CH;

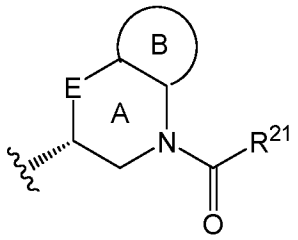
R^{31} выбран из -водорода, -C_{1-6}-алкила и -(C_{1-6}-алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E отсутствует или выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x_2–$, –NH–, $–NR^x–$, –O–, $–L^1–L^2–$ и $–L^2–L^1–$, где L^1 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x_2–$, –NH–, $–NR^x–$ и –O–, и L^2 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$ и $–CR^x_2–$;

R^{6x} представляет собой –галоген, –OH, =O, $C_{1–6}$-алкил, $C_{1–6}$-галогеналкил, $C_{1–6}$-алкил, замещенный одним или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним

или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, где указанный R^{xb} независимо выбран из –галогена, –OH, =O, $C_{1–4}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $C_{1–2}$-алкила, замещенного одним или двумя OH;

где кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x в кольце A могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A может быть необязательно связана с R^{21}; и/или где кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



где кольцо B представляет собой -(необязательно замещенный гетероцикл) или -(необязательно замещенный карбоцикл); каждый R^x независимо выбран из -галогена, -OH, -O-(необязательно замещенного $C_{1–6}$-алкила), -NH-(необязательно замещенного $C_{1–6}$-алкила), -N(необязательно замещенного $C_{1–6}$-алкила)$_2$, =O, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила) и -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоцикла и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, -CN, -NO_2, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–S(O)$_2$R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –S(O)$_2$R*, –S(O)$_2$–NR*R*, –N(R*)–S(O)$_2$–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен

галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R*, соединенные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и где необязательный заместитель необязательно замещенного C_{1-6}-алкила и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -галогена, -CN, $-NO_2$, оксо, –C(O)R**, –COOR**, –C(O)NR**R**, –NR**R**, –N(R**)–C(O)R**, –N(R**)–C(O)–OR**, –N(R**)–C(O)–NR**R**, –N(R**)–$S(O)_2$R**, –OR**, –O–C(O)R**, –O–C(O)–NR**R**, –SR**, –S(O)R**, –$S(O)_2$R**, –$S(O)_2$–NR**R** и –N(R**)–$S(O)_2$–NR**R**; где R** независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R**, соединенные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

Тип рака, который можно лечить с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению, конкретно не ограничен и может быть выбран из немеланомного рака кожи, аденокарциномы пищевода, глиобластомы, рака мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, рака пищевода, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака эндометрия, аденокарциномы шейки матки, плоскоклеточного рака пищевода, рака молочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи, герминогенной опухоли, мелкоклеточного рака легкого, рака яичников, саркомы мягких тканей, гепатоцеллюлярной карциномы, колоректальной аденокарциномы, плоскоклеточной карциномы шейки матки, холангиокарциномы, рака предстательной железы, уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей, диффузной глиомы, колоректального рака, ампулярной карциномы, адренокортикальной карциномы, рака головы и шеи, почечной светлоклеточной карциномы, гепатобилиарного рака, глиомы, неходжкинской лимфомы, мезотелиомы, рака слюнных желез, несветлоклеточной карциномы почки, разных нейроэпителиальных опухолей, феохромобластомы, опухоли вилочковой железы, множественной миеломы, почечно-клеточной карциномы, рака кости, рака поджелудочной железы, лейкемии, опухолей периферической нервной системы, рака щитовидной железы, B-лимфобластного лейкоза, моноклонального B-клеточного

лимфоцитоза, лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, опухоли Вильмса, в частности, множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза, меланомы и немелкоклеточного рака легкого.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения станут очевидными по мере продолжения этого описания.

Описание фигур

Фигура 1. Исходная разностная карта электронной плотности Fo-Fc модели (контурная при 4,0 σ), полученная в результате уточнения исходной модели перед моделированием соединения с помощью REFMAC5 при определении кристаллической структуры бромодомена CREBBP человека в комплексе с соединением 00004.

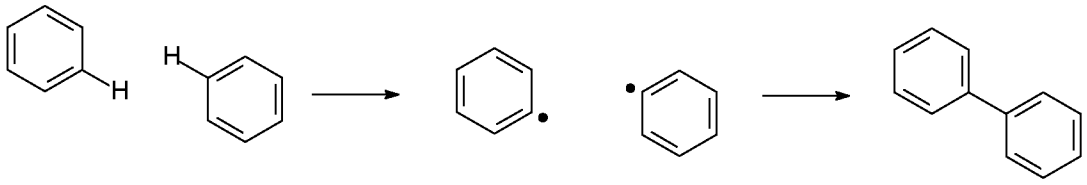
Подробное описание изобретения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такие же значения, которые обычно понимает специалист в области, к которой принадлежит данное изобретение. Описанные и раскрытые в настоящем документе варианты осуществления, предпочтительные варианты осуществления и самые предпочтительные варианты осуществления должны применяться ко всем аспектам и другим вариантам осуществления, предпочтительным вариантам осуществления и самым предпочтительным вариантам осуществления, независимо от того, делается ли снова конкретная ссылка или его повторения избегают ради краткости.

Артикли «a» и «an», используемые в настоящем документе, относятся к одному или более чем одному (т.е., по меньшей мере одному) грамматическому объекту артикля. Термин «или», используемый в настоящем документе, следует понимать как означающий «и/или», если в контексте явно не указано иное.

Термин «предпочтительно» используется для описания признаков или вариантов осуществления, которые не требуются в настоящем изобретении, но могут привести к улучшенным техническим эффектам и являются, таким образом, желательными, но не обязательными.

Термин «связанный» в выражении «необязательно связанный», используемом в настоящем документе, относится к связанной группе, которая получена из двух заместителей путем теоретического удаления одного водородного радикала из каждого заместителя и образования одинарной связи между двумя радикалами, образованными таким образом в двух заместителях. Это может быть проиллюстрировано следующим образом:



Хотя в этом объяснении в качестве иллюстрации используются две арильные группы, значение термина «связанный», очевидно, не ограничивается такими группами.

Термин «углеводородная группа, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно 1-15 гетероатомов, выбранных из O, N и S», относится к любой группе, содержащей 1-20 атомов углерода и необязательно 1-15 (предпочтительно 1-10, более предпочтительно 1-8) гетероатомов, выбранных из O, N и S, которые предпочтительно содержат по меньшей мере одно кольцо. «Углеводородная группа, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно 1-15 гетероатомов, выбранных из O, N и S», никак не ограничивается при условии, что она представляет собой группу, содержащую 1-20 атомов углерода и необязательно 1-15 гетероатомов, выбранных из O, N и S. Например, если углеводородная группа представляет собой алифатическую группу, она может включать один или более гетероатомов в основной цепи, или в одной или более боковых цепях. Термин также означает включение их бициклических, трициклических и полициклических вариантов. Если присутствует более одного кольца, они могут быть отделены друг от друга или подвергнуты отжигу. Примеры бициклических углеводородных групп включают конденсированные бициклические углеводородные группы, такие как нафталин, а также связанные углеводородные группы, такие как бифенил, мостиковые бициклические углеводородные группы, такие как 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, и водородные группы спиро-типа. Кольцо(а) может быть карбоциклическим или гетероциклическим и может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Атомы углерода и гетероатомы могут либо все присутствовать в одном или нескольких кольцах, либо некоторые из атомов углерода и/или гетероатомов могут присутствовать за пределами кольца, например, в линкерной группе (такой как $-(CH_2)_p-$, где p = 1-6). Примеры этих групп включают -(необязательно замещенный гетероциклил) и -(необязательно замещенный карбоциклил).

Используемый в настоящем документе термин «–(необязательно замещенный C_{1-6}-алкил), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода», предпочтительно относится к группе, в которой одна или несколько прямых связей C–C в C_{1-6}-алкильной группе заменены фрагментом C–O–C.

Их примерами являются $–CH_2–CH_2–O–CH_3$, $–CH_2–CH_2–O–CH_2–CH_3$, $–CH_2–CH_2–O–CH_2–CH_2–O–CH_3$ и $–CH_2–CH_2–O–CH_2–CH_2–O–CH_2–CH_3$.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к одновалентной насыщенной ациклической (т.е. нециклической) углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Соответственно, «алкильная» группа не содержит какой-либо двойной связи углерод-углерод или тройной связи углерод-углерод. «C_{1-6}-алкил» означает алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода. Предпочтительными иллюстративными алкильными группами являются метил, этил, пропил (например, н-пропил или изопропил) или бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил). Если не указано иное, термин «алкил» предпочтительно относится к C_{1-4}-алкилу, более предпочтительно к метилу или этилу и еще более предпочтительно к метилу.

Используемый в настоящем документе термин «алкилен» относится к алкандиильной группе, т.е. двухвалентной насыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. «C_{1-6}-алкилен» означает алкиленовую группу, имеющую 1-6 атомов углерода, и термин «C_{0-3}-алкилен» указывает на присутствие ковалентной связи (соответствующей варианту «C_0-алкилен») или C_{1-3}-алкилена. Предпочтительными иллюстративными алкиленовыми группами являются метилен ($-CH_2-$), этилен (например, $-CH_2-CH_2-$ или $CH(-CH_3)-$), пропилен (например, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_3)-$ или $-CH(-CH_3)-CH_2-$), или бутилен (например, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$). Если не указано иное, термин «алкилен» предпочтительно относится к C_{1-4}-алкилену (включая, в частности, линейный C_{1-4}-алкилен), более предпочтительно к метилену или этилену и еще более предпочтительно к метилену.

Используемый в настоящем документе термин «карбоциклил» относится к углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец), где указанная кольцевая группа может быть насыщенной, частично ненасыщенной (т.е. ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической. Если не указано иное, термин «карбоциклил» предпочтительно относится к арилу, циклоалкилу или циклоалкенилу. Количество атомов углерода в карбоциклильной группе конкретно не ограничено и предпочтительно составляет 3-14, более предпочтительно 3-7.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклил» относится к кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец), где указанная кольцевая группа содержит один или несколько (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если они присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если они присутствуют) могут быть необязательно окислены, где один или несколько атомов углерода в кольце могут быть необязательно окислены (т.е. с образованием оксогруппы), и, кроме того, где указанная кольцевая группа может быть насыщенной, частично ненасыщенной (т.е. ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической. Если не указано иное, «гетероциклил» предпочтительно относится к гетероарилу, гетероциклоалкилу или гетероциклоалкенилу. Количество атомов углерода в карбоциклильной группе конкретно не ограничено и предпочтительно составляет от 5 до 14, предпочтительно от 5 до 10.

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к ароматической углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические ароматические кольца, а также мостиковые кольцевые и/или конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где по меньшей мере одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или мостиковые кольцевые системы, состоящие из двух или трех колец, где по меньшей мере одно из этих мостиковых колец является ароматическим). «Арил» может, например, относиться к фенилу, нафтилу, диалинилу (т.е. 1,2-дигидронафтилу), тетралинилу (т.е. 1,2,3,4-тетрагидронафтилу), антраценилу или фенантренилу. Если не указано иное, «арил» предпочтительно имеет от 5 до 14 атомов в кольце, более предпочтительно от 5 до 10 атомов в кольце, и наиболее предпочтительно относится к фенилу.

Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к ароматической кольцевой группе, включая моноциклические ароматические кольца, а также мостиковые кольцевые и/или конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где по меньшей мере

одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или мостиковые кольцевые системы, состоящие из двух или трех колец, где по меньшей мере одно из этих мостиковых колец является ароматическим), где указанная ароматическая кольцевая группа содержит одно или более (такое как, например, одно, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если присутствует) необязательно могут быть окислены, и, кроме того, где один или несколько атомов углерода в кольце могут необязательно быть окислены (т.е. с образованием оксогруппы). «Гетероарил» может, например, относиться к тиенилу (т.е. тиофенилу), бензо[b]тиенилу, нафто[2,3-b]тиенилу, тиантренилу, фурилу (т.е. фуранилу), бензофуранилу, изобензофуранилу, хроменилу, ксантенилу, феноксатиинилу, пирролилу (например, 2H-пирролилу), имидазолилу, пиразолилу, пиридилу (т.е. пиридинилу; например, 2-пиридилу, 3-пиридилу или 4-пиридилу), пиразинилу, пиримидинилу, пиридазинилу, индолизинилу, изоиндолилу, индолилу (например, 3H-индолилу), индазолилу, пуринилу, изохинолилу, хинолилу, фталазинилу, нафтиридинилу, хиноксалинилу, циннолинилу, птеридинилу, карбазолилу, бета-карболинилу, фенантридинилу, акридинилу, перимидинилу, фенантролинилу (например, [1,10]фенантролинил, [1,7]фенантролинил или [4,7]фенантролинил), феназинилу, тиазолилу, изотиазолилу, фенотиазинилу, оксазолилу, оксадиазолилу, тиадиазолилу, изотиадиазолилу, изоксазолилу, фуразанилу, феноксазинилу, пиразоло[1,5-a]пиримидинилу (например, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил), 1,2-бензоизоксазол-3-илу, бензотиазолилу, бензоксазолилу, бензизоксазолилу, бензимидазолилу, триазолилу, 1H-тетразолилу, 2H-тетразолилу, кумаринилу или хромонилу. Если не указано иное, «гетероарил» предпочтительно относится к 5-14-членному (более предпочтительно 5-10-членному) моноциклическому кольцу или конденсированной кольцевой системе, содержащей один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, где один или несколько кольцевых атомов S (если они присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если они присутствуют) необязательно окислены, и где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены; еще более предпочтительно, «гетероарил» относится к 5- или 6-членному моноциклическому кольцу, содержащему один или несколько (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, где один или несколько атомов S в

кольце (если присутствует) и/или один или несколько атомов N в кольце (если они присутствуют) необязательно окислены, и где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к насыщенной углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; таких как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец). «Циклоалкил» может, например, относиться к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу или адамантилу. Если не указано иное, термин «циклоалкил» предпочтительно относится к C_{3-14}-циклоалкилу и более предпочтительно относится к C_{3-7}-циклоалкилу. Особенно предпочтительным «циклоалкилом» является моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов в кольце.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если они присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если они присутствуют) могут быть необязательно окислены, и, кроме того, один или несколько атомов углерода в кольце могут быть необязательно окислены (т.е. с образованием оксогруппы). «Гетероциклоалкил» может, например, относиться к оксетанилу, тетрагидрофуранилу, пиперидинилу, пиперазинилу, азиридинилу, азетидинилу, пирролидинилу, имидазолидинилу, морфолинилу (например, морфолин-4-илу), пиразолидинилу, тетрагидротиенилу, октагидрохинолинилу, октагидроизохинолинилу, оксазолидинилу, изоксазолидинилу, азепанилу, диазепанилу, оксазепанилу или 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-илу. Если не указано иное, «гетероциклоалкил» предпочтительно относится к 3-14-членной насыщенной кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую

систему, состоящую из двух конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, где один или более кольцевых атомов S (если они присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если они присутствуют) необязательно окислены, и где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены; более предпочтительно, «гетероциклоалкил» относится к 5-7-членной насыщенной моноциклической кольцевой группе, содержащей один или несколько (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или несколько атомов N в кольце (если присутствует) необязательно окислены, и где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкенил» относится к ненасыщенной алициклической (неароматической) углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), где указанная углеводородная кольцевая группа содержит одну или несколько (например, одну или две) углерод-углеродных двойных связей и не содержит какую-либо углерод-углеродную тройную связь. «Циклоалкенил» может, например, относиться к циклопропенилу, циклобутенилу, циклопентенилу, циклогексенилу, циклогексадиенилу, циклогептенилу или циклогептадиенилу. Если не указано иное, термин «циклоалкенил» предпочтительно относится к C_{3-14}-циклоалкенилу и более предпочтительно относится к C_{3-7}-циклоалкенилу. Особенно предпочтительным «циклоалкенилом» является моноциклическое ненасыщенное алициклическое углеводородное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов в кольце и содержащее одну или более (например, одну или две, предпочтительно одну) углерод-углеродных двойных связей.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкенил» относится к ненасыщенной алициклической (неароматической) кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; например, система конденсированных колец, состоящая из двух или трех конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более

(например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, и остальные кольцевые атомы и атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если они присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если они присутствуют) могут быть необязательно окислены, где один или несколько кольцевых атомов углерода могут необязательно быть окисленными (т.е. с образованием оксогруппы), и, кроме того, где указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами кольца и не содержит какой-либо тройной связи между соседними атомами кольца. «Гетероциклоалкенил» может, например, относиться к 1,2,3,6-тетрагидропиридинилу. Если не указано иное, «гетероциклоалкенил» предпочтительно относится к 3-14-членной ненасыщенной алициклической кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, где один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены, и где указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами в кольце и не содержит какой-либо тройной связи между соседними атомами в кольце; более предпочтительно, «гетероциклоалкенил» относится к 5-7-членной моноциклической ненасыщенной неароматической кольцевой группе, содержащей один или несколько (например, один, два или три) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, где один или несколько атомов углерода кольца необязательно окислены, и где указанная кольцевая группа содержит по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами кольца и не содержит тройной связи между соседними атомами кольца.

Используемый в настоящем документе термин «галоген» относится к фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) или йоду (I).

Используемый в настоящем документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими (предпочтительно от 1 до 6, более предпочтительно от 1 до 3) атомами галогена, которые независимо выбраны из фтора, хлора, брома и йода, и предпочтительно все представляют собой атомы фтора.

Следует понимать, что максимальное количество атомов галогена ограничено количеством доступных мест присоединения и, таким образом, зависит от количества атомов углерода, содержащихся в алкильном фрагменте галоалкильной группы. «Галогеналкил» может, например, относиться к $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_2-CF_3$ или $-CH(CF_3)_2$. Очень предпочтительными «галоалкилами» в качестве заместителей для соединений по изобретению являются $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-CH_2-CF_3$, и еще более предпочтительными являются $-CF_3$ и $-CHF_2$.

В данном описании различные группы называются «необязательно замещенными». Как правило, эти группы могут нести один или несколько заместителей, таких как, например, один, два, три или четыре заместителя. Следует понимать, что максимальное количество заместителей ограничено количеством сайтов связывания, доступных на замещенном фрагменте. Если не указано иное, «необязательно замещенные» группы, указанные в данном описании, предпочтительно несут не более двух заместителей и могут, в частности, нести только один заместитель. Более того, если не указано иное, предпочтительно, чтобы необязательные заместители отсутствовали, т.е. чтобы соответствующие группы были незамещенными.

Используемые в настоящем документе термины «необязательный», «необязательно» и «может» означают, что указанный признак может присутствовать, но также может отсутствовать. Всякий раз, когда используется термин «необязательный», «необязательно» или «может», настоящее изобретение конкретно относится к обеим возможностям, то есть к тому, что соответствующий признак присутствует или, альтернативно, соответствующий признак отсутствует. Например, выражение «X необязательно замещен Y» (или «X может быть заменен Y») означает, что X либо замещен, либо не замещен Y. Аналогичным образом, если компонент композиции указан как «необязательный», изобретение конкретно относится к обеим возможностям, т.е. к тому, что соответствующий компонент присутствует (содержится в композиции) или что соответствующий компонент отсутствует в композиции.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что группы заместителей, содержащиеся в соединениях формулы (I), могут быть присоединены к остальной части соответствующего соединения через ряд различных положений соответствующей конкретной группы заместителей. Если не указано иное, предпочтительные положения присоединения для различных конкретных групп заместителей показаны в примерах.

Используемый в настоящем документе термин «примерно» предпочтительно относится к ±10% от указанного числового значения, более предпочтительно к ±5% от указанного числового значения и, в частности, к точному указанному числовому значению.

Объем изобретения охватывает все фармацевтически приемлемые солевые формы соединений формулы (I), которые могут быть образованы, например, в результате протонирования атома, несущего неподеленную пару электронов, который подвержен протонированию, такие как аминогруппа, с неорганической или органической кислотой, или как соль кислотной группы (такой как группа карбоновой кислоты) с физиологически приемлемым катионом. Примеры солей присоединения оснований включают, например: соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; соли цинка; соли аммония; соли алифатических аминов, такие как триметиламин, триэтиламин, дициклогексиламин, этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, соли прокаина, соли меглумина, соли этилендиамина или соли холина; соли аралкиламина, такие как соли N,N-дибензилэтилендиамина, соли бензатина, соли бенетамина; соли гетероциклических ароматических аминов, такие как соли пиридина, соли пиколина, соли хинолина или соли изохинолина; соли четвертичного аммония, такие как соли тетраметиламмония, соли тетраэтиламмония, соли бензилтриметиламмония, соли бензилтриэтиламмония, соли бензилтрибутиламмония, соли метилтриоктиламмония или соли тетрабутиламмония; и соли основных аминокислот, такие как соли аргинина, соли лизина или соли гистидина. Примеры солей присоединения кислот включают, например: соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфатные соли (такие как, например, сульфатные или гидросульфатные соли), нитратные соли, фосфатные соли (такие как, например, фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфатные соли), карбонатные соли, гидрокарбонатные соли, перхлоратные соли, боратные соли или тиоцианатные соли; соли органических кислот, такие как ацетат, пропионат, бутират, пентаноат, гексаноат, гептаноат, октаноат, циклопентанпропионат, деканоат, ундеканоат, олеат, стеарат, лактат, малеат, оксалат, фумарат, тартрат, малат, цитрат, сукцинат, адипат, глюконат, гликолат, никотинат, бензоат, салицилат, аскорбат, памоат (эмбонат), камфорат, глюкогептаноат или пивалатные соли; сульфонатные соли, такие как метансульфонат (мезилат), этансульфонат (эзилат), 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), бензолсульфонат (безилат), п-толуолсульфонат (тозилат), 2-нафталинсульфонат (напсилат), 3-

фенилсульфонат или камфорсульфонатные соли; соли глицерофосфата; и кислые соли аминокислот, такие как соли аспартата или соли глутамата. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают гидрохлоридную соль, гидробромидную соль, мезилатную соль, сульфатную соль, тартратную соль, фумаратную соль, ацетатную соль, цитратную соль и фосфатную соль. Особенно предпочтительной фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является гидрохлоридная соль. Соответственно, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I), включая любое из конкретных соединений формулы (I), описанных в настоящем документе, находилось в форме гидрохлоридной соли, гидробромидной соли, мезилатной соли, сульфатной соли, тартратной соли, фумаратной соли, ацетатной соли, цитратной соли или фосфатной соли, и особенно предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) находилось в форме гидрохлоридной соли.

«Сольват» относится к ассоциации или комплексу из одной или нескольких молекул растворителя и соединения формулы (I). Примеры растворителей, образующих сольваты, включают, но ими не ограничиваются, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид (DMSO), этилацетат, уксусную кислоту, ацетонитрил и этаноламин. Термин «гидрат» относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода. Следует понимать, что такие сольваты соединений формулы (I) также включают сольваты фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I).

«Сокристалл» относится к кристаллической структуре, которая содержит по меньшей мере два различных соединения, которые являются твердыми в своей чистой форме в условиях окружающей среды. Сокристаллы образованы нейтральными молекулярными компонентами, и все компоненты остаются нейтральными после кристаллизации; кроме того, как правило и предпочтительно, они представляют собой материалы с кристаллической гомогенной фазой, где два или более строительных соединений присутствуют в определенном стехиометрическом соотношении. См. также Wang Y and Chen A, 2013; и Springuel GR, et al., 2012; и патент США 6570036.

Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в форме различных изомеров, в частности, стереоизомеров (включая, например, геометрические изомеры (или цис/транс-изомеры), энантиомеры и диастереомеры) или таутомеров. Все такие изомеры соединений формулы (I) рассматриваются как составляющие часть настоящего изобретения, либо в смеси, либо в чистом или по существу чистом виде.

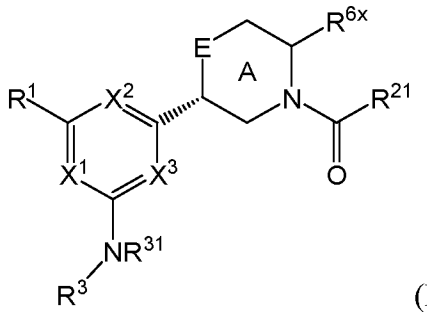
Что касается стереоизомеров, изобретение охватывает выделенные оптические изомеры соединений по изобретению, а также любые их смеси (включая, в частности, рацемические смеси/рацематы). Рацематы могут быть разделены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных, или разделение при помощи хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры также могут быть получены из рацематов путем образования соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией. Настоящее изобретение дополнительно охватывает любые таутомеры соединений, представленных в настоящем документе.

Объем изобретения также охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов заменены конкретным изотопом соответствующего атома. Например, изобретение охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов водорода (или, например, все атомы водорода) заменены атомами дейтерия (т.е. ^{2}H; также обозначаются как «D»). Соответственно, изобретение также охватывает соединения формулы (I), обогащенные дейтерием. Встречающийся в природе водород представляет собой изотопную смесь, содержащую около 99,98 мольных % водорода-1 (^{1}H) и около 0,0156 мольных % дейтерия (^{2}H или D). Содержание дейтерия в одном или нескольких водородных положениях в соединениях формулы (I) может быть увеличено с использованием методов дейтерирования, известных в данной области техники. Например, соединение формулы (I) или реагент, или предшественник, предназначенный для использования в синтезе соединения формулы (I), можно подвергнуть реакции обмена H/D с использованием, например, тяжелой воды (D_2O). Другие подходящие методики дейтерирования описаны в: Atzrodt J et al., *Bioorg Med Chem*, 20(18), 5658-5667, 2012; William JS et al., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 53(11-12), 635-644, 2010; Modvig A et al., *J Org Chem*, 79, 5861-5868, 2014. Содержание дейтерия можно определить, например, с помощью масс-спектрометрии или ЯМР-спектроскопии. Если специально не указано иное, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) не было обогащено дейтерием. Соответственно, присутствие встречающихся в природе атомов водорода или атомов водорода ^{1}H в соединениях формулы (I) является предпочтительным.

Настоящее изобретение также охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов заменены испускающим позитрон изотопом соответствующего атома, таким как, например, ^{18}F, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{120}I и/или ^{124}I. Такие соединения можно использовать в качестве индикаторов или зондов для

визуализации в позитронно-эмиссионной томографии (PET). Таким образом, изобретение включает (i) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов фтора (или, например, все атомы фтора) заменены атомами ^{18}F, (ii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов углерода (или, например, все атомы углерода) заменены атомами ^{11}C, (iii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов азота (или, например, все атомы азота) заменены атомами ^{13}N, (iv) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов кислорода (или, например, все атомы кислорода) заменены атомами ^{15}O, (v) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены атомами ^{76}Br, (vi) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены атомами ^{77}Br, (vii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов йода (или, например, все атомы йода) заменены атомами ^{120}I, и (viii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов йода (или, например, все атомы йода) заменены атомами ^{124}I. Как правило, предпочтительно, чтобы ни один из атомов в соединениях формулы (I) не был заменен определенными изотопами.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(I), где

R^1 выбран из галогена и -(необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S);

R^{21} выбран из водорода, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и -(необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила);

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-

(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила);

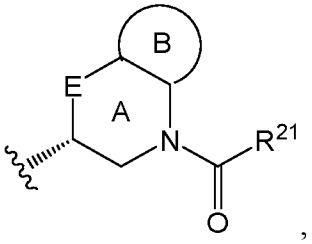
каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x, где предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^1, X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и X^1 представляет собой CH;

R^{31} выбран из –водорода, $–C_{1-6}$-алкила и –(C_{1-6}-алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E либо отсутствует, либо выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x_2–$, –NH–, $–NR^x–$, –O–, $–L^1–L^2–$ и $–L^2–L^1–$, где L^1 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x_2–$, –NH–, $–NR^x–$ и –O–, и L^2 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$ и $–CR^x_2–$;

R^{6x} представляет собой –галоген, –OH, =O, $C_{1–6}$-алкил, $C_{1–6}$-галогеналкил, $C_{1–6}$-алкил, замещенный одной или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, где указанный R^{xb} независимо выбран из –галогена, –OH, =O, $C_{1–4}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $C_{1–2}$-алкила, замещенного одной или двумя OH;

где кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x в кольце A могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A может быть необязательно связана с R^{21}; и/или где кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



,

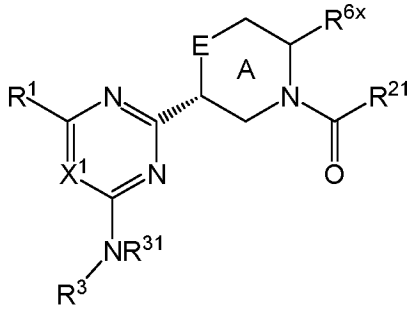
где кольцо B представляет собой -(необязательно замещенный гетероцикл) или -(необязательно замещенный карбоцикл);

каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), –NH–(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), –N(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила)$_2$, =O, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила) и -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоцикла и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, -CN, -NO_2, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–S(O)$_2$R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –S(O)$_2$R*, –S(O)$_2$–NR*R*, –N(R*)–S(O)$_2$–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R*, соединенные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

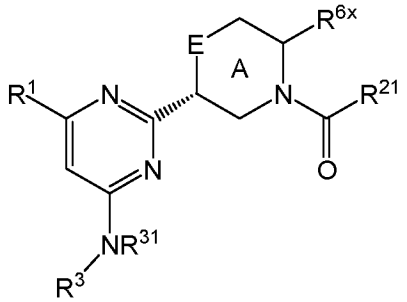
где необязательный заместитель необязательно замещенного C_{1-6}-алкила и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -галогена, -CN, -NO_2, оксо, –C(O)R**, –COOR**, –C(O)NR**R**, –NR**R**, –N(R**)–C(O)R**, –N(R**)–C(O)–OR**, –N(R**)–C(O)–NR**R**, –N(R**)–S(O)$_2$R**, –OR**, –O–C(O)R**, –O–C(O)–NR**R**, –SR**, –S(O)R**, –S(O)$_2$R**, –S(O)$_2$–NR**R** и –N(R**)–S(O)$_2$–NR**R**; где R** независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R**, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один из указанных X^1, X^2 и X^3 представляет собой N. В еще одном предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N. В еще одном предпочтительном варианте осуществления X^2 представляет собой N. В другом предпочтительном варианте осуществления X^2 и X^3 оба представляют собой N. Таким образом, в еще одном предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления X^1 представляет собой азот или CH, и X^2 и X^3 оба представляют собой N. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления X^1 представляет собой CH, и X^2 и X^3 оба представляют собой N. Таким образом, в еще одном предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):

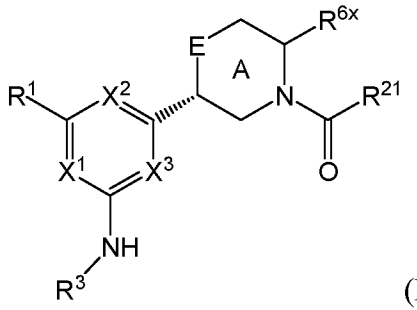


(Ib).

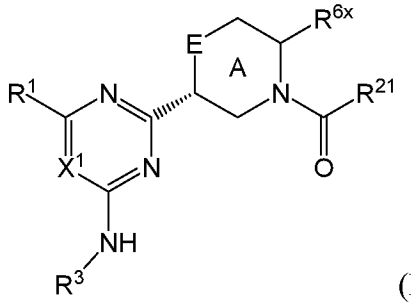
R^{31} выбран из –водорода, $–C_{1-6}$-алкила и –(C_{1-6}-алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны. Когда R^3 и R^{31} связаны, может образовываться циклическая группа, такая как 3-8-членное кольцо, содержащее от 1 до 8 атомов углерода и необязательно от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S. Эти циклические группы обычно включают углерод или азот, с которыми R^{31} связан в качестве одного члена кольца. Примерами такой циклической группы являются циклопентановые, циклогексановые, пирролидиновые, пиперидиновые и морфолиновые кольца. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода, $–C_{1-4}$-алкила и $–C_{1-2}$-фторалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –

водорода, $–C_{1-2}$-алкила и $–C_1$-фторалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода и метила. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} представляет собой –водород.

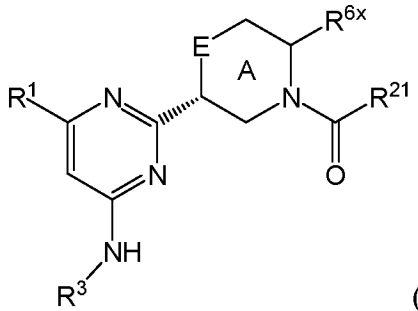
Таким образом, в еще одном предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



(II). В еще одном предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIa):

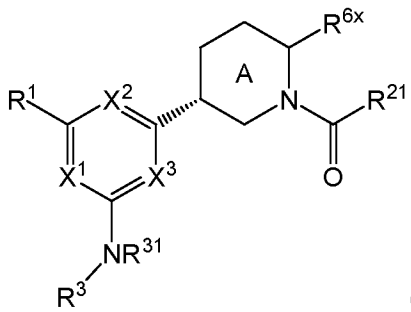


(IIa). И в еще одном предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIb):

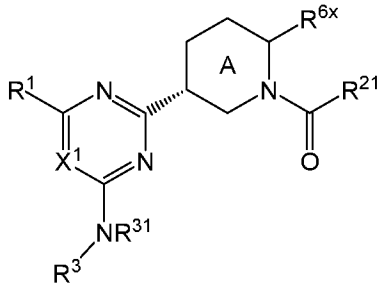


(IIb).

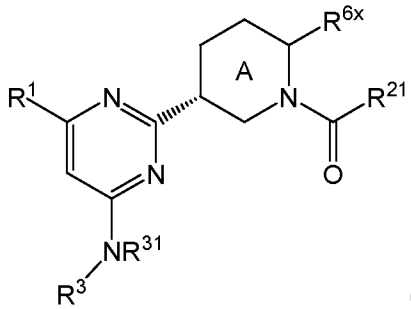
В другом предпочтительном варианте осуществления E выбран из $–CH_2–$, –NH–, –O–, $–CH_2–O–$, $–O–CH_2–$, $–CH_2–NH–$, $–NH–CH_2–$ и $–CH_2–CH_2–$. Более предпочтительно E выбран из $CH_2–$, –O–, $–CH_2–O–$, $–O–CH_2–$ и $–CH_2–CH_2–$. Еще более предпочтительно E выбран из $CH_2–$, –O–, $–CH_2–O–$ и $–CH_2–CH_2–$. Еще более предпочтительно E представляет собой CH_2. Таким образом, в еще одном предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



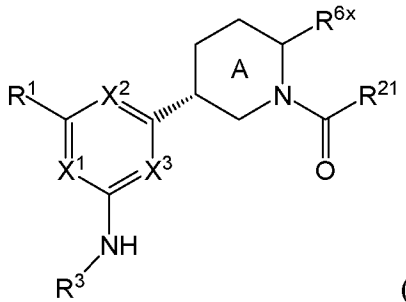
(III). В еще одном предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIa):



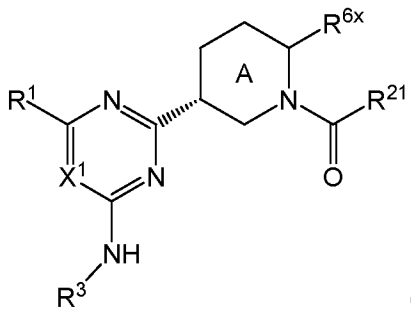
(IIIa). В еще одном предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIb):



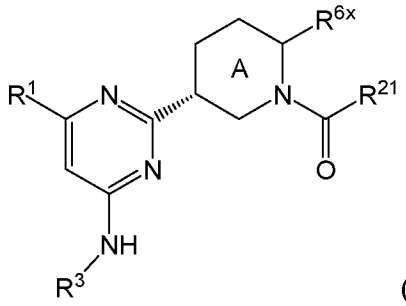
(IIIb). В другом очень предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV):



(IV). В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IVa):



(IVa). В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IVb):



(IVb).

В предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбирают из -Cl, -F и –OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из –галогена, –OH, =O, C_{1-4}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или несколькими OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из –галогена, –OH, =O, $C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила и $C_{1–3}$-алкила,

замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила и C_{1-2}-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила и C_1-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из метила, этила, CHF_2 и CF_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CHF_2. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CF_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой этил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой метил.

Следует понимать, что кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}; количество групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2, или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо A может быть замещено одной или несколькими группами R^x, и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно смежные группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных

групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

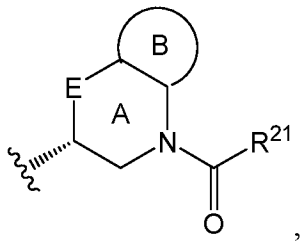
В предпочтительном варианте указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная группа R^x представляет собой –F, и где предпочтительно указанная группа R^x, представляющая собой –F, находится в положении 3 кольца A, при этом указанное положение соединяет указанное кольцо A с кольцевой системой X1, X2, X3.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x.

Кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



,

где предпочтительно кольцо B представляет собой необязательно замещенное ароматическое моноциклическое кольцо, такое как -(необязательно замещенное арильное) или -(необязательно замещенное гетероарильное) кольцо. Примеры кольца B включают бензол, фуран, тиофен, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиразин, пиррол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, оксазол, тиазол, оксадиазол, тиадиазол, триазол, тетразол, каждый из которых необязательно замещен. Необязательный заместитель кольца B является таким же, как необязательный заместитель -(необязательно замещенного гетероцикла) или -(необязательно замещенного карбоцикла), предпочтительно указанный необязательный заместитель кольца B независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, -галогена, -оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкенил, где указанный необязательный заместитель указанного циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, – $C_{1–2}$-галогеналкила, –галогена, –оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила. В другом предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного циклоалкила или указанного гетероциклоалкила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, -галогена, –оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила. В другом предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный моноциклический циклоалкил или необязательно замещенный моноциклический гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного моноциклического циклоалкила или указанного моноциклического гетероциклоалкила независимо выбран из -C_{1-4}-

алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, –галогена, –оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–6}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–6}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–6}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–6}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–6}$-галогеналкила, –($C_{1–3}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-3}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-3}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-3}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, - F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от одного до пяти кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, –$C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, –O–($C_{1–6}$-алкила), –O–($C_{1–6}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-N($R^{\circ\circ}$)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-

алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-C_{1-6}-алкила и –O–$C_{1–6}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-C_{1-2}-алкила и –O–$C_{1–3}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, -C_{1-2}-алкила, C_1-галогеналкила, -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, –CH_3 и –OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3

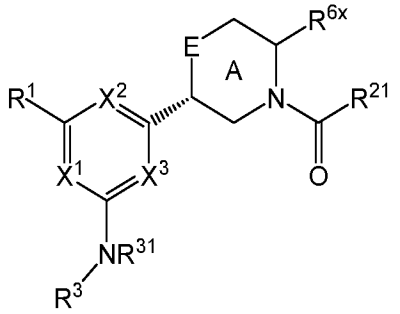
представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

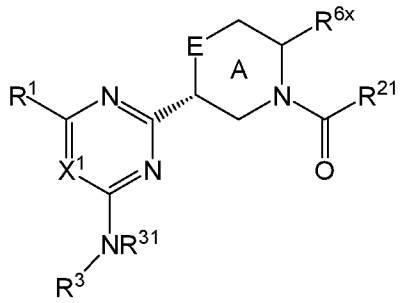
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или более, обычно 1-5, предпочтительно 1-4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, обычно и предпочтительно 1-5, более предпочтительно 1-4 и еще более предпочтительно 1-3 заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-(C_{1-6}-алкила), -O-(C_{1-6}-галогеналкила), -(C_{1-6}-алкилен)-OR*, -(C_{1-6}-алкилен)-NR*R*, -O–(C_{1-6}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-6}-алкилен)–NR*R*, –OH, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R**)–C(O)R*, –N(R**)–C(O)–OR*, –N(R**)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, $–SO_2R$*, $–SO_2OR$*, $–SO_2$ NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, циклопропила, циклобутил, оксетанила, -C_{1-2}-алкилен-OH, -C_{1-2}-алкилен-O(C_{1-2}-алкила), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил

независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, такого как -CH_2-CH_2- и -CH_2-CH_2-CH_2-, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

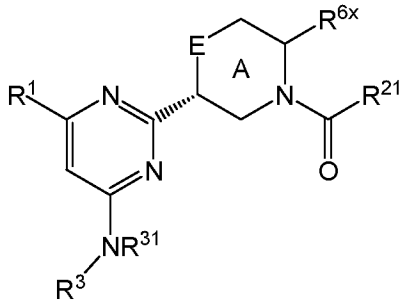
В другом аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), предпочтительно соединению формулы (Ia), и еще более предпочтительно соединению формулы (Ib), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси:



(I)



(Ia)



(Ib), где

R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного карбоциклила), и где указанный, предпочтительно один или два, необязательный заместитель указанного гетероарила или указанного фенила независимо выбран из -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), –галогена, –CN, –NO_2, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–$S(O)_2$R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –$S(O)_2$R*, –$S(O)_2$–NR*R*, –N(R*)–$S(O)_2$–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещенный галогеном или C_{1-6}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен

галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R*, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны;

R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, - F и –OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил;

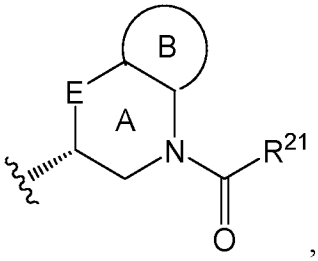
каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x, где предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^1, X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и еще более предпочтительно, X^2 и X^3 оба представляют собой N, и X^1 представляет собой CH;

R^{31} выбран из –водорода, $–C_{1-4}$-алкила и $–C_{1-2}$-фторалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода, $–C_{1-2}$-алкила и $–C_1$-фторалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода и метила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} представляет собой –водород; и

E выбран из $–CH_2–$, $–CHCH_3–$, $–C(CH_3)_2–$, –NH–, $–N(CH_3)–$, –O–, $–L^1–L^2–$ и $–L^2–L^1$, где L^1 выбран из $–CH_2–$, $–CHCH_3–$, $–C(CH_3)_2–$, –NH–, $–N(CH_3)–$ и –O–, и L^2 выбран из $–CH_2–$, $–CHCH_3–$, $–C(CH_3)_2–$. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный E представляет собой $–CH_2–$, $–CHCH_3–$, –NH–, $–N(CH_3)–$, –O–, $–L^1–L^2–$ и $–L^2–L^1–$, и L^2 выбран из $–CH_2–$ и $–CHCH_3–$. В другом предпочтительном варианте осуществления E выбран из $–CH_2–$, –NH–, –O–, $–CH_2–O–$, $–O–CH_2–$, $–CH_2–NH–$, $–NH–CH_2–$ и $–CH_2–CH_2–$. Предпочтительно E выбран из $CH_2–$, –O–, $–CH_2–O–$, $–O–CH_2–$ и $–CH_2–CH_2–$. Более предпочтительно E выбран из $CH_2–$, –O–, $–CH_2–O–$ и $–CH_2–CH_2–$. Еще более предпочтительно E представляет собой CH_2;

R^{6x} выбран из -галогена, -OH, =O, C_{1-4}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или несколькими OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из –галогена, –OH, =O, C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. В другом предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила и C_{1-2}-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила и C_1-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из метила, этила, CHF_2 и CF_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CHF_2. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CF_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой этил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой метил;

где кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно смежные группы R^x, в кольце A могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A может быть необязательно связана с R^{21}; число групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2 или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если это кольцо A может быть замещено одной или несколькими группами R^x, и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A; и/или где кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



,

где кольцо B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный

гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкенил, где указанный необязательный заместитель указанного циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, -галогена, -оксо, -NR*R*, -OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила;

каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, =O, C_{1-4}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-4}-галогеналкила, -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно замещенного гетероциклила), –(необязательно замещенного карбоциклила) и –(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH , и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенный C_{3-6}-циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный C_{1-6}-алкилен независимо выбран из -(C_{1-6}-алкила который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, -CN, -NO_2, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–$S(O)_2$R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –$S(O)_2$R*, –$S(O)_2$–NR*R*, –N(R*)–$S(O)_2$–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R*, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

где необязательный заместитель необязательно замещенного C_{1-6}-алкила и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -галогена, –CN, $–NO_2$, оxo, –C(O)R**, –COOR**, –C(O)NR**R**, –NR**R**, –N(R**)–C(O)R**, –N(R**)–C(O)–OR**, –N(R**)–C(O)–NR**R**, $–N(R^{**})–S(O)_2R^{**}$, –OR**, –O–C(O)R**, –O–C(O)–NR**R**, –SR**, –S(O)R**, $–S(O)_2R^{**}$, $–S(O)_2–NR^{**}R^{**}$ и $–N(R^{**})–S(O)_2–NR^{**}R^{**}$; где R** независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R**, соединенные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны. В еще одном предпочтительном варианте осуществления как X^2, так и X^3 представляют собой азот. В еще одном предпочтительном варианте X^1 представляет собой CH.

В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (Iva) и (IVb). В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II). В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIa). В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIb). В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III). В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIa). В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIb). В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV). В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IVa). В предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы и (IVb).

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, $–O–C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $–NH–C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $–N(C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–(C_{1–2}$-

алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N ($C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–2}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N (C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой

–(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкил, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, –NH–C_{1-2}-алкила, –N(C_{1-2}-алкила)$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –W–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из -F , и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного циклоалкила или указанного гетероциклоалкила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, -галогена, –оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила. В другом предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный моноциклический циклоалкил или необязательно замещенный моноциклический гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного моноциклического циклоалкила или указанного моноциклического гетероциклоалкила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, –галогена, –оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, $–C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–6}$-алкила), $–O–(C_{1–6}$-галогеналкила), –OH, $–(C_{1-2}$-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, $–O–(C_{1–4}$-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, $–O–(C_{1–4}$-алкилен)–$C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, $–C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно 1-4 кольцевых гетероатома азота, где один или два, предпочтительно один атом углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического

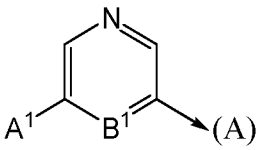
гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-2}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–(C_{1-4}-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

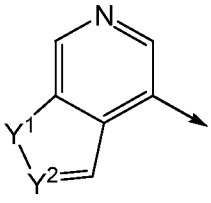
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего 1-5, предпочтительно 1-4 атома азота в качестве кольцевых гетероатомов, где один или два, предпочтительно один, атомов углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –C_{1-2}-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–(C_{1-2}-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–(C_{1-4}-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно

замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из – C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

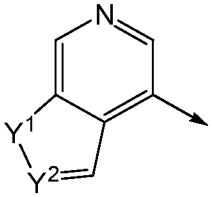
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из – $C_{1–2}$-алкила, или R^1 выбран из формул (A) и (B):


(A)

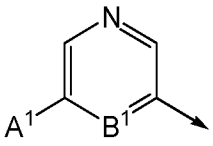

(B), где

Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O –($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B):


(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

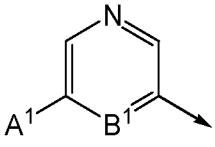
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A):



(A), где

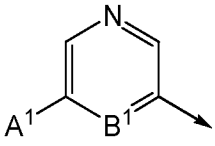
B^1 представляет собой CH, и A^1 выбран из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-$N(R^{\circ\circ})_2$, =O, и представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- and -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где B^1 представляет собой CH, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

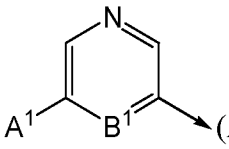
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $–C_{1–2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероарила) и -(необязательно замещенного фенила), где указанный гетероарил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, или 8-12-, альтернативно 10-12-, но предпочтительно 8-10-членную конденсированную кольцевую систему, содержащую один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце необязательно окислены, и где указанный, предпочтительно один или два, необязательный заместитель указанного гетероарила или указанного фенила независимо выбран из $–C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, –галогена, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –OR*; и карбоциклила и гетероциклила, при этом каждый независимо необязательно замещен, предпочтительно одним или двумя, галогеном или C_{1-4}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –OH, $–C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–6}$-алкила), $–O–(C_{1–6}$-галогеналкила), $–C(O)–C_{1–6}$-алкила, $–C(O)–C_{1–6}$-галогеналкила, $–NH–C(O)–C_{1–6}$-алкила, $–NH–C(O)–C_{1–6}$-галогеналкила и $–C(O)–NH–C_{1–6}$-алкила, $–C(O)–NH–C_{1–6}$-галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –OH, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), –O–

($C_{1–2}$-галогеналкила), –C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила, –NH–C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –NH–C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила и –C(O)–NH–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–NH–$C_{1–2}$-галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из галогена, –OH, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила, –NH–C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –NH–C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила и –C(O)–NH–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–NH–$C_{1–2}$-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой 3-пиридил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-C_{1-6}-алкила и –O–$C_{1–6}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-C_{1-2}-алкила и –O–$C_{1–3}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -F, -Cl, -C_{1-2}-алкила, C_1-галогеналкила, -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, –CH_3 и –OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил

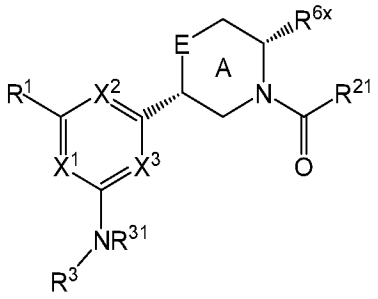
или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$.

В еще одном предпочтительном воплощении R^3 представляет собой фенил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

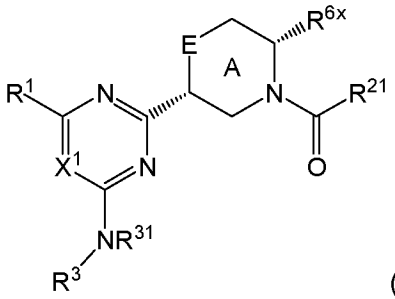
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, обычно 1-5, предпочтительно 1-4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, обычно и предпочтительно 1-5, более предпочтительно 1-4 и еще более предпочтительно 1-3 заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, $-O-(C_{1-6}$-алкила), $-O-(C_{1-6}$-галогеналкила), $-(C_{1-6}$-алкилен)-OR*, $-(C_{1-6}$-алкилен)-NR*R*, $-O-(C_{1-6}$-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-6}-алкилен)–NR*R*, –OH, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R**)–C(O)R*, –N(R**)–C(O)–OR*, –N(R**)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, $–SO_2$R*, $–SO_2$OR*, $–SO_2$ NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-4}$-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$-алкила), $-O-(C_{1-4}$-галогеналкила), -OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, $-C_{1-2}$-алкилен-OH, $-C_{1-2}$-

алкилен-O(C_{1-2}-алкила), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, такого как -CH_2-CH_2- и -CH_2-CH_2-CH_2-, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

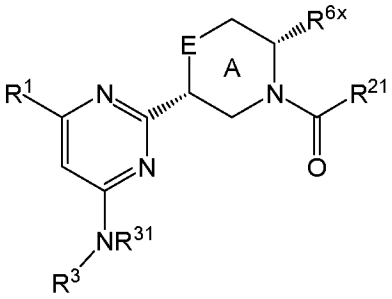
Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что энантиомеры соединений по настоящему изобретению, представленные формулой (V), значительно более активны, чем другие энантиомеры или диастереомеры указанных соединений. Таким образом, в еще одном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V), предпочтительно формулы (Va) и еще более предпочтительно формулы (Vb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(V)



(Va)



(Vb), где

R^1 выбран из галогена и -(необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S);

R^{21} выбран из водорода, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и -(необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила);

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-

(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила);

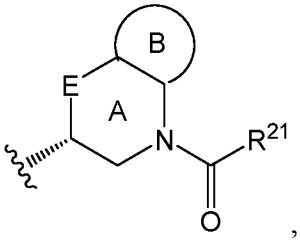
каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x, где предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^1, X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и X^1 представляет собой CH;

R^{31} выбран из –водорода, $–C_{1-6}$-алкила и –(C_{1-6}-алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E либо отсутствует, либо выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x{}_2–$, –NH–, $–NR^x–$ and –O–, $–L^1–L^2–$ и $–L^2–L^1–$, где L^1 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x{}_2–$, –NH–, $–NR^x–$ и –O– и L^2 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$ и $–CR^x{}_2–$;

R^{6x} представляет собой –галоген, –OH, =O, $C_{1–6}$-алкил, $C_{1–6}$-галогеналкил, $C_{1–6}$-алкил, замещенный одной или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, где указанный R^{xb} независимо выбран из – галогена, –OH, =O, $C_{1–4}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $C_{1–2}$-алкила, замещенного одной или двумя OH;

где кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x в кольце A могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A может быть необязательно связана с R^2; и/или при этом кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



,

где кольцо B представляет собой -(необязательно замещенный гетероцикл) или -(необязательно замещенный карбоцикл);

каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), –NH–(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), –N(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила)$_2$, =O, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила) и -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоцикла и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, –CN, –NO_2, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–S(O)$_2$R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –S(O)$_2$R*, –S(O)$_2$–NR*R*, –N(R*)–S(O)$_2$–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R*, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

где необязательный заместитель необязательно замещенного C_{1-6}-алкила и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -галогена, –CN, –NO_2, оxo, –C(O)R**, –COOR**, –C(O)NR**R**, –NR**R**, –N(R**)–C(O)R**, –N(R**)–C(O)–OR**, –N(R**)–C(O)–NR**R**, –N(R**)–S(O)$_2$R**, –OR**, –O–C(O)R**, –O–C(O)–NR**R**, –SR**, –S(O)R**, –S(O)$_2$R**, –S(O)$_2$–NR**R** и –N(R**)–S(O)$_2$–NR**R**; где R** независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R**, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны. В еще одном предпочтительном варианте

осуществления как X^2, так и X^3 представляют собой азот. В еще одном предпочтительном варианте X^1 представляет собой CH.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода, –C_{1-4}-алкила и –C_{1-2}-фторалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода, –C_{1-2}-алкила и –C_1-фторалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода и метила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} представляет собой –водород.

В предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одной или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил.

Следует понимать, что кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}; число групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2, или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если это кольцо A может быть замещено одной или несколькими группами R^x, и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно смежные группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с P^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная группа R^x представляет собой –F, и где предпочтительно указанная группа R^x, представляющая

собой –F, находится в положении 3 кольца A, причем указанное положение соединяет указанное кольцо A с кольцевой системой X1, X2, X3.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный E выбран из $–CH_2–$, $–CHCH_3–$, $–C(CH_3)_2–$, –NH–, $–N(CH_3)–$, –O–, $–L^1–L^2–$ и $–L^2–L^1$, где L^1 выбран из $–CH_2–$, $–CHCH_3–$, $–C(CH_3)_2–$, –NH–, $–N(CH_3)–$ и –O–, и L^2 выбран из $–CH_2–$, $–CHCH_3–$, $–C(CH_3)_2–$. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный E представляет собой $–CH_2–$, $–CHCH_3–$, –NH–, $–N(CH_3)–$, –O–, $–L^1–L^2–$ и $–L^2–L^1–$, где L^1 выбран из $–CH_2–$, $–CHCH_3–$, –NH–, $–N(CH_3)–$ и –O–, и L^2 выбран из $–CH_2–$ и $–CHCH_3–$. В другом предпочтительном варианте осуществления E выбран из $–CH_2–$, –NH–, –O–, $–CH_2–O–$, $–O–CH_2–$, $–CH_2–NH–$, $–NH–CH_2–$ и $–CH_2–CH_2–$. Предпочтительно E выбран из $CH_2–$, –O–, $–CH_2–O–$, $–O–CH_2–$ и $–CH_2–CH_2–$. Более предпочтительно E выбран из $CH_2–$, –O–, $–CH_2–O–$ и $–CH_2–CH_2–$. Еще более предпочтительно E представляет собой CH_2.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, $–O–C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $–NH–C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $–N(C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–(C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})$–(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, - F и –OH.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, $–O–C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $–NH–C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $–N(C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–(C_{1–2}$-

алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, - F и –OH.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –(необязательно замещенного карбоциклила) и –(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, –F и –OH.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним

или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

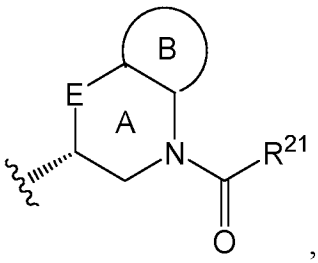
В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–2}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –($C_{1–2}$-алкилен)– или –O–($C_{1–2}$-алкилен)–, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, –NH–C_{1-2}-алкила, –N(C_{1-2}-алкила)$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –W–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из -F , и –OH.

Следует понимать, что указанное кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



,

где в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкенил, где указанный необязательный заместитель указанного циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, -

галогена, -оксо, -NR*R*, -OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила. В другом предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного циклоалкила или указанного гетероциклоалкила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, -галогена, –оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила. В другом предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный моноциклический циклоалкил или необязательно замещенный моноциклический гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного моноциклического циклоалкила или указанного моноциклического гетероциклоалкила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, –галогена, –оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из –галогена, –OH, =O, C_{1-4}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или несколькими OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из –галогена, –OH, =O, $C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила и $C_{1–3}$-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. H. В другом предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила и C_{1-2}-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила и C_1-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CHF_2. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CF_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой этил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой метил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного карбоциклила).

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероарила) и -(необязательно замещенного арила), и где

указанный, предпочтительно один или два, необязательный заместитель указанного гетероарила или указанного арила, предпочтительно фенила, независимо выбран из –(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, –CN, –NO_2, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–$S(O)_2$R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –$S(O)_2$R*, –$S(O)_2$–NR*R*, –N(R*)–$S(O)_2$–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R*, соединенные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероарила) и -(необязательно замещенного фенила), где указанный гетероарил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 10-12-членную конденсированную кольцевую систему, содержащую один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце необязательно окислены, и где указанный, предпочтительно один или два, необязательный заместитель указанного гетероарила или указанного фенила независимо выбран из –C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, –галогена, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –OR*; и карбоциклила и гетероциклила, каждый из которых независимо необязательно замещен, предпочтительно одним или двумя, галогеном или C_{1-4}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –OH, –C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, –O–(C_{1-6}-алкила), –O–(C_{1-6}-галогеналкила), –C(O)–C_{1-6}-алкила, –C(O)–C_{1-6}-галогеналкила, –NH–C(O)–C_{1-6}-алкила, –NH–C(O)–C_{1-6}-галогеналкила и –C(O)–NH–C_{1-6}-алкила, –C(O)–NH–C_{1-6}-галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –OH, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила, –NH–C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –NH–C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила и –C(O)–NH–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–NH–$C_{1–2}$-галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из галогена, –OH, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила, –NH–C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –NH–C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила и –C(O)–NH–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–NH–$C_{1–2}$-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой 3-пиридил.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно 1-5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –$C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, –O–($C_{1–6}$-алкила), –O–($C_{1–6}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)$N(R^{\circ\circ})_2$, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила,

–O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно 1-5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно 1-5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), -$OCHF_2$, -$OCHF_3$, -OH, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, –O–(C_{1-2}-алкилен)–$C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно 1-4, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, где один или два, предпочтительно один, атом углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или

несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), -$OCHF_2$, - $OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего 1-5, предпочтительно 1-4 атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, где один или два, предпочтительно один, атом углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-

галогеналкила), –OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего 1-5, предпочтительно 1-4 атомо азота в качестве кольцевых гетероатомов, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителем, независимо выбранным из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилена)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителелями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

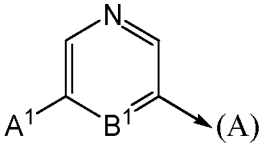
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил,

азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

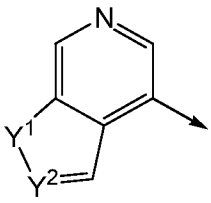
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилена)–OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил

независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$-алкила, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



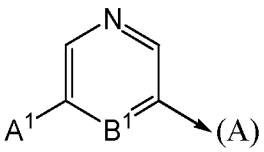
(A)

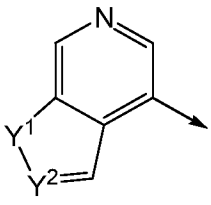


(B), где

Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-3}$-алкил), $N(C_{1-2}$-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-3}$-алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, –O–(C_{1-2}-алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, –OH, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

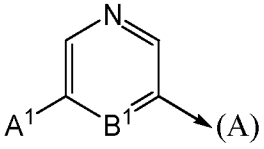
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиразолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиразолил независимо необязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)

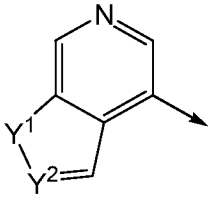

(A)


(B), где

Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-3}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода , –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)

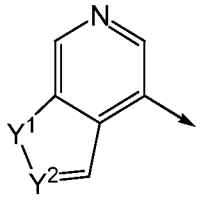

(A)


(B), где

Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо

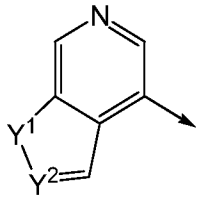
выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



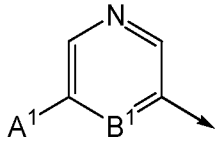
(B), где Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-3}$-алкил), $N(C_{1-2}$-алкилен)-$O-(C_{1-2}$-алкил) или CH_2, а Y^2 представляет собой N или CH, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



(B), где Y^1 представляет собой NH или $N(C_{1-3}$-алкил), предпочтительно Y^1 представляет собой NH или $N(CH_3)$, а Y^2 представляет собой CH, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

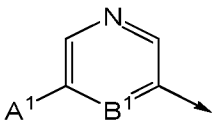
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, -OH, =O, и представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-O-(C_{1-2}$-

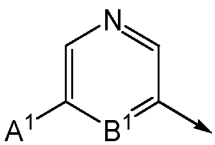
галогеналкила), -OH, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-N($R^{\circ\circ}$)$_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой CH, а A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, -OH, =O, и представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-N($R^{\circ\circ}$)$_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

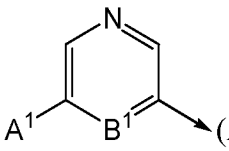
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где B^1 представляет собой CH, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в

еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

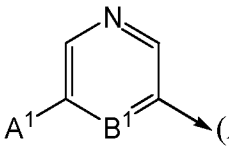
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $–C_{1–2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, $-O-C_{1-6}$-алкила и $–O–C_{1–6}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, $-O-C_{1-2}$-алкила и $–O–C_{1–3}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, $-C_{1-2}$-алкила, C_1-галогеналкила, $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых

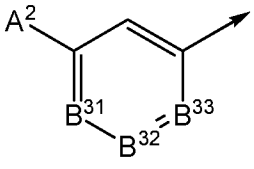
необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, –CH_3 и –OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила). Предпочтительно R^3 представляет собой -(необязательно замещенный карбоциклил). Более предпочтительно, R^3 представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими F) и -O-(C_{1-6}-алкил, который необязательно замещен одним или несколькими F). Кроме того, предпочтительными являются соединения, в которых R^3 представляет собой пиридинил, который может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил. В других предпочтительных соединениях R^3 представляет собой хиназолин или циннолин, каждый из которых может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил.

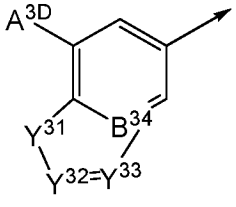
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического

гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, обычно 1-5, предпочтительно 1-4, кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, обычно и предпочтительно 1-5, более предпочтительно 1-4 и еще более предпочтительно 1-3 заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-(C_{1-6}-алкила), -O-(C_{1-6}-галогеналкила), -(C_{1-6}-алкилен)-OR*, -(C_{1-6}-алкилен)-NR*R*, -O–(C_{1-6}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-6}-алкилен)–NR*R*, –OH, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R**)–C(O)R*, –N(R**)–C(O)–OR*, –N(R**)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SO_2R*, –SO_2OR*, –SO_2 NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, циклопропила, циклобутил, оксетанила, -C_{1-2}-алкилен-OH, -C_{1-2}-алкилен-O(C_{1-2}-алкила), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, такого как -CH_2-CH_2- и -CH_2-CH_2-CH_2-, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

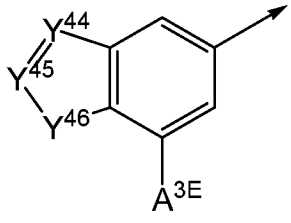
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G).



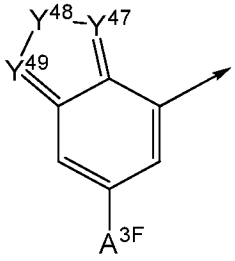
(C)



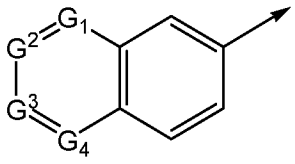
(D)



(E)



(F)



(G)

где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -F, -Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), -OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен$–O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-4}$-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, $-O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен$–O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $–C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–

OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила.

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), -C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N, CH или $C(A^{33})$, где A^{33} выбран из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила);

A^2 выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил, независимо, необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O–(C_{1-4}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного 1-4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -

NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $–C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галоалкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1-2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

и где

Y^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из метила и этила; Y^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из метила и этила; Y^{33} представляет собой N, CH или $C(A^{33})$, где A^{33} выбран из метила и этила; и где B^{34} представляет собой N;

A^{3D} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила). В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3D} выбирают из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, $N(A^{44})$, C(O), CH или $C(A^{44})$, где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, $N(A^{45})$, C(O), CH или $C(A^{45})$, где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, $N(A^{46})$, O, C(O), CH или $C(A^{46})$, где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей

мере один из указанных Y^{44}, Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$; и где

A^{3E} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(фенила). В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

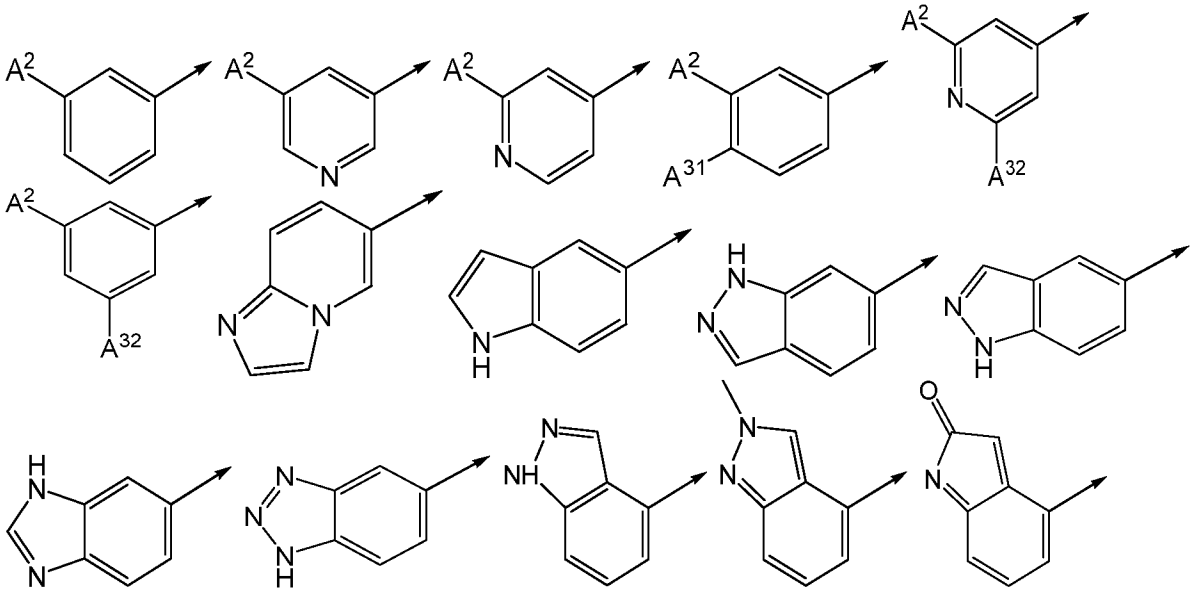
Y^{47} представляет собой N, NH, $N(A^{47})$, C(O), CH или $C(A^{47})$, где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, $N(A^{48})$, C(O), CH или $C(A^{48})$, где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, $N(A^{49})$, O, C(O), CH или $C(A^{49})$, где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47}, Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

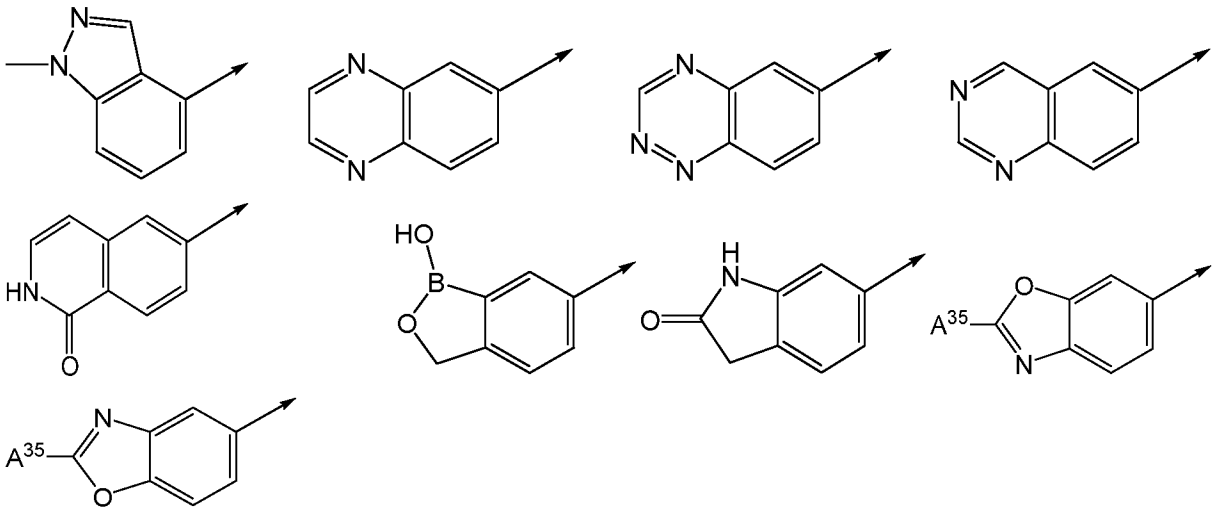
A^{3F} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(фенила). В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбирают из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

G^1, G^2, G^3, G^4 независимо выбирают из N, CH, C(O), NH или $N(C_{1-2}$-алкила); и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбирают из следующих формул:





где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из

галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

A^{31} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила);

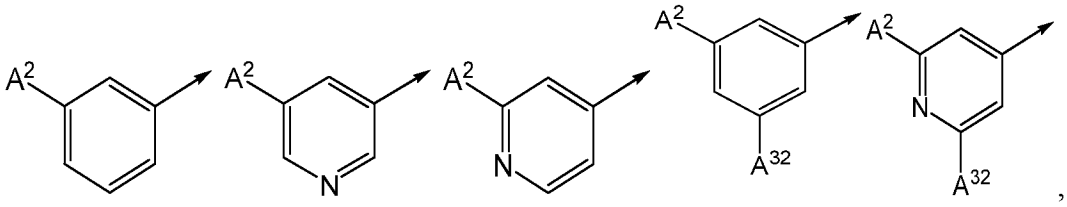
A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH , =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, – C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{35} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:



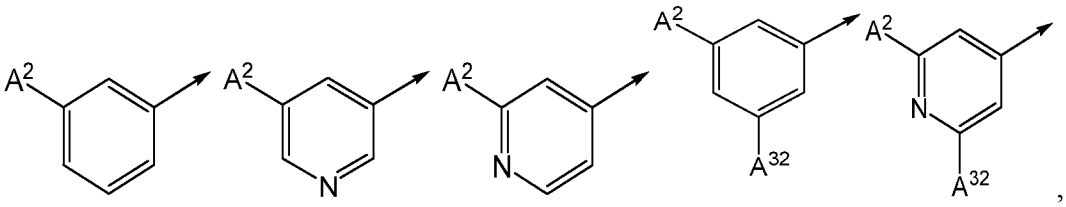
,

где

A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –

NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и

в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



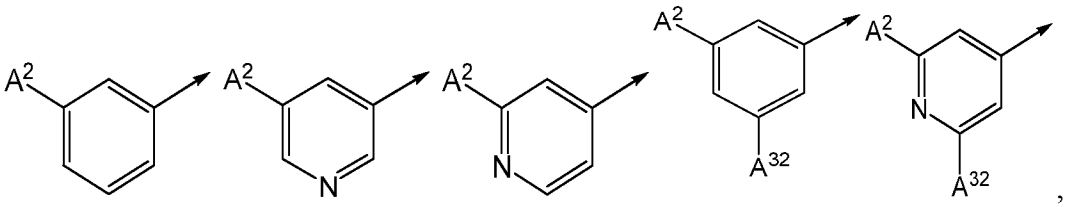
,

где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR* , –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:



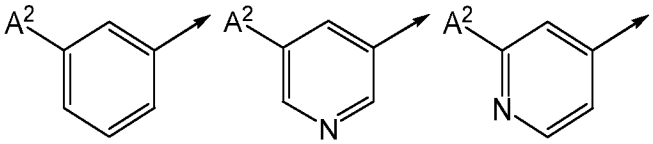
,

где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

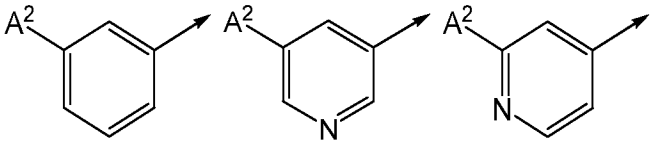
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

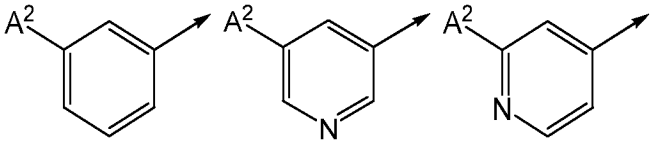
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:

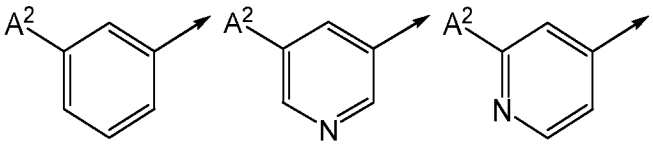


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо

необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

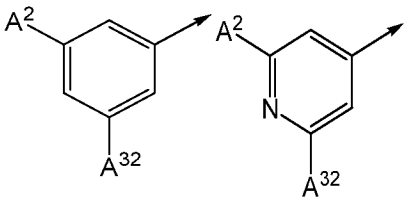
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –$C_{1–3}$-алкилен-OH.

В еще одном очень предпочтительном варианте указанный R^3 выбран из формул:



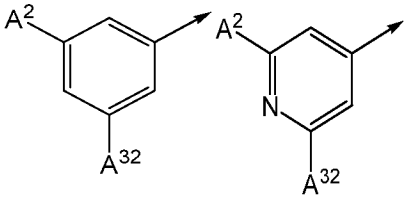
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического

гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:

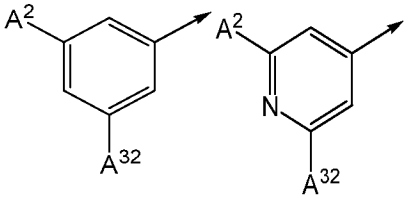


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –C_{1-3}-алкила, –C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-3}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, тиадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:

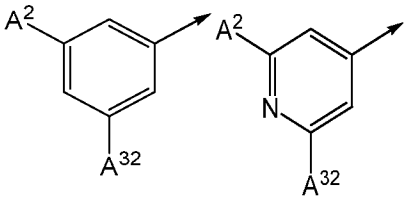


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:



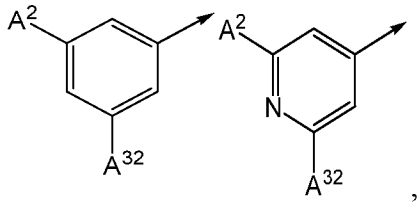
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из

O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–(C_{1-3}-алкила) и –C_{1-3}-алкилен-OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:

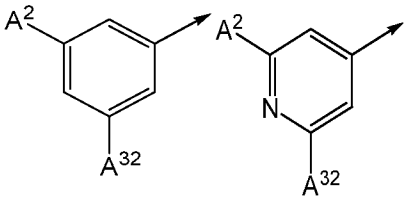


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR* , –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:

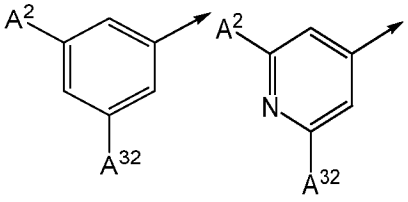


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:



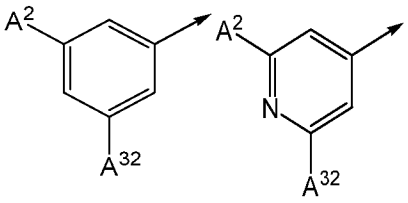
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо

необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:

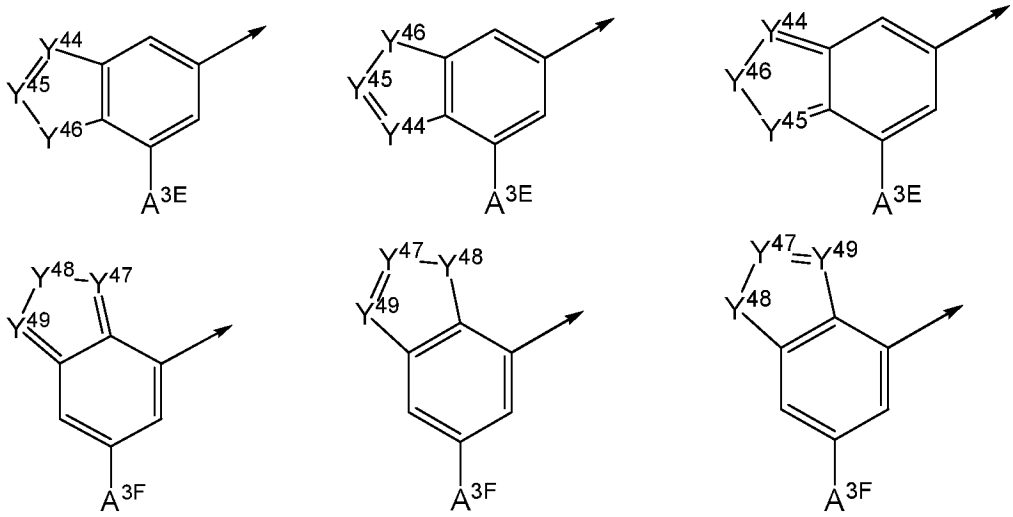


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O-($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –C_{1-3}-алкилен–OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:



где

Y^{44} представляет собой N, CH или $C(A^{44})$, где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, CH или $C(A^{45})$, где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой NH, $N(A^{46})$, O, C(O), CH_2 или $CH(A^{46})$, где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44} и Y^{45} представляет собой N, или Y^{46} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$; и где

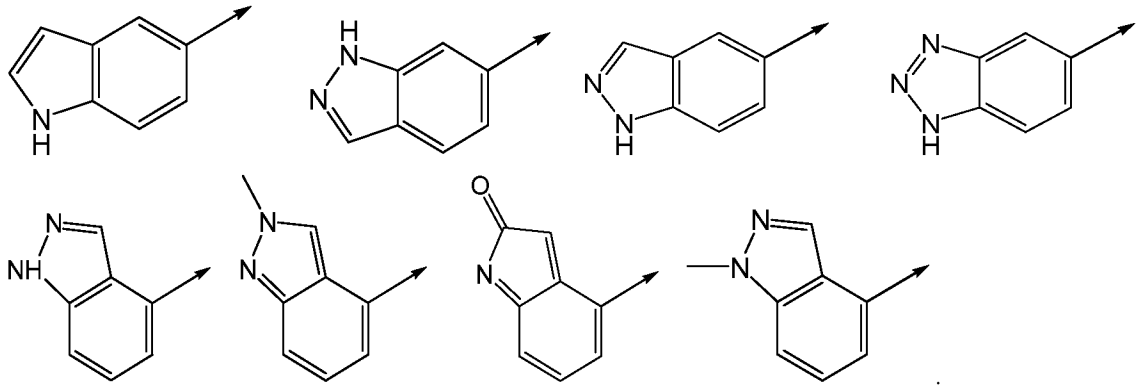
A^{3E} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(фенила). В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, и более предпочтительно A^{3E} представляет собой водород;

и где

Y^{47} представляет собой N, CH или $C(A^{47})$, где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой NH, $N(A^{48})$, O, C(O), CH_2 или $CH(A^{48})$, где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, CH или $C(A^{49})$, где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47} и Y^{49} представляет собой N, или Y^{48} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

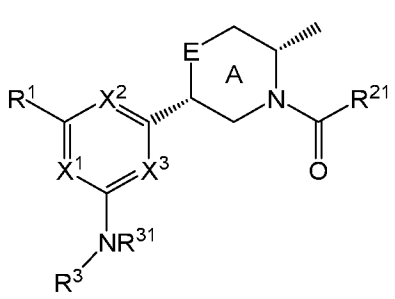
A^{3F} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(фенила). В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбирают из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH; и более предпочтительно A^{3F} представляет собой водород.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул:

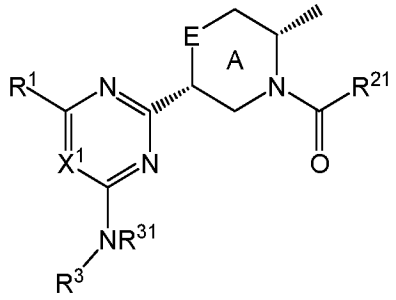


В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (V) представляет собой соединение, выбранное из соединения формулы (VI), (VIa) и (IVb). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (VI). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (VIa). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (VIb).

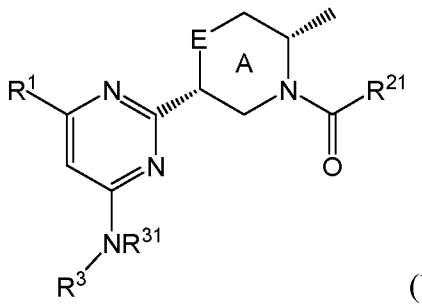
Таким образом, в еще одном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VI), предпочтительно формулы (VIa) и еще более предпочтительно формулы (VIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(VI)



(VIa)



(VIb), где

R^1 выбран из галогена и -(необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S);

R^{21} выбран из водорода, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и -(необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила);

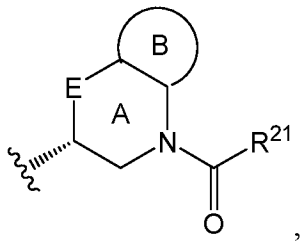
R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила);

каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x, где предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^1, X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и X^1 представляет собой CH;

R^{31} выбран из –водорода, $–C_{1-6}$-алкила и –(C_{1-6}-алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E либо отсутствует, либо выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x_2–$, –NH–, $–NR^x–$ и –O–, $–L^1–L^2–$ и $–L^2–L^1–$, где L^1 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x_2–$, –NH–, $–NR^x–$ и –O– , и L^2 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$ и $–CR^x_2–$;

где кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x в кольце A могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A может быть необязательно связана с R^2; и/или где кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x, таким образом, что вместе с указанной метильной замещающей группой кольца A образует бициклический фрагмент, имеющий следующую частичную структуру:



,

где

кольцо B представляет собой -(необязательно замещенный гетероцикл) или -(необязательно замещенный карбоцикл);

каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), –NH–(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), –N(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила)$_2$, =O, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила) и -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоцикла и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, -CN, -NO_2, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–S(O)$_2$R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –S(O)$_2$R*, –S(O)$_2$–NR*R*, –N(R*)–S(O)$_2$–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R*, соединенные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

где необязательный заместитель необязательно замещенного C_{1-6}-алкила и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -галогена, -CN, -NO_2,

оксо, –C(O)R**, –COOR**, –C(O)NR**R**, –NR**R**, –N(R**)–C(O)R**, –N(R**)–C(O)–OR**, –N(R**)–C(O)–NR**R**, –N(R**)–$S(O)_2$R**, –OR**, –O–C(O)R**, –O–C(O)–NR**R**, –SR**, –S(O)R**, –$S(O)_2$R**, –$S(O)_2$–NR**R** и –N(R**)–$S(O)_2$–NR**R**; где R** независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R**, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны. В еще одном предпочтительном варианте осуществления как X^2, так и X^3 представляют собой азот. В еще одном предпочтительном варианте осуществления X^1 представляет собой CH.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода, –C_{1-4}-алкила и –C_{1-2}-фторалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода, –C_{1-2}-алкила и –C_1-фторалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода и метила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{31} представляет собой –водород.

В предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и -OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил.

Следует понимать, что кольцо A может быть замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}; число групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2, или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если это кольцо A замещено одной или несколькими группами R^x, и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

Следует понимать, что кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}; количество групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2, или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо A замещено одной или несколькими группами R^x, и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно смежные группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x, где любые две группы R^x,

предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная группа R^x представляет собой –F, и где предпочтительно указанная группа R^x, представляющая собой –F, находится в положении 3 кольца A, причем указанное положение соединяет указанное кольцо A с кольцевой системой X^1, X^2, X^3.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный E выбран –CH_2–, –$CHCH_3$–, –$C(CH_3)_2$–, –NH–, –$N(CH_3)$–, –O–, –L^1–L^2– и –L^2–L^1, где L^1 выбран из–CH_2–, –$CHCH_3$–, –$C(CH_3)_2$–, –NH–, –$N(CH_3)$– и –O–, и L^2 выбран из –CH_2–, –$CHCH_3$–, –$C(CH_3)_2$–. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный E представляет собой –CH_2–, –$CHCH_3$–, –NH–, –$N(CH_3)$–, –O–, –L^1–L^2– и –L^2–L^1–, где L^1 выбран из –CH_2–, –$CHCH_3$–, –NH–, –$N(CH_3)$– и –O– , и L^2 выбран из –CH_2– и –$CHCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления E выбран из –CH_2–, –NH–, –O–, –CH_2–O–, –O–CH_2–, –CH_2–NH–, –NH–CH_2– и –CH_2–CH_2–. Предпочтительно E выбран из CH_2–, –O–, –CH_2–O–, –O–CH_2– и –CH_2–CH_2–. Более предпочтительно E выбран из CH_2–, –O–, –CH_2–O– и –CH_2–CH_2–. Даже более предпочтительно E представляет собой CH_2.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, - F и –OH.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, - F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–2}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или

несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N ($C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–2}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или

несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

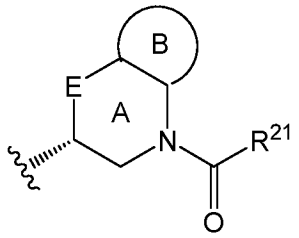
В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –($C_{1–2}$-алкилен)– или –O–($C_{1–2}$-алкилен)–, и где указанный R^{xa} выбран независимо из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –($C_{1–2}$-алкилен)– или –O–($C_{1–2}$-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, –NH–$C_{1–2}$-алкила, –N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, =O, $C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –W–(моноциклического карбоциклила, необязательно

замещенного одним R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из -F и –OH.

Следует понимать, что указанное кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x, таким образом, чтобы вместе с указанной метильной замещающей группой кольца A образовать бициклический фрагмент, имеющий следующую частичную структуру:



где в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкенил, где указанный необязательный заместитель указанного циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, -галогена, -оксо, -NR*R*, -OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила. В другом предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного циклоалкила или указанного гетероциклоалкила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, -галогена, –оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила. В другом предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо B представляет собой необязательно замещенный моноциклический циклоалкил или необязательно замещенный моноциклический гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного моноциклического циклоалкила или указанного моноциклического гетероциклоалкила независимо выбран из -C_{1-4}-алкила, -C_{1-2}-галогеналкила, –галогена, –оксо, –NR*R*, –OR*; где каждый R* независимо выбран из H и C_{1-4}-алкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного карбоциклила).

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероарила) и -(необязательно замещенного арила), и где указанный, предпочтительно один или два, необязательный заместитель указанного гетероарила или указанного арила, предпочтительно фенил, независимо выбран из –(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, -CN, -NO_2, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–$S(O)_2$R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –$S(O)_2$R*, –$S(O)_2$–NR*R*, –N(R*)–$S(O)_2$–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R*, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероарила) и -(необязательно замещенного фенила), где указанный гетероарил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, или 10-12-членную конденсированную кольцевую систему, содержащую один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце необязательно окислены, и где указанный, предпочтительно один или два, необязательный заместитель указанного гетероарила или указанного фенила независимо выбран из –C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, –галогена, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –OR*; и карбоциклила и гетероциклила, при этом каждый независимо необязательно замещен, предпочтительно одним или двумя, галогеном или C_{1-4}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно

замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –OH, –$C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, –O–($C_{1–6}$-алкила), –O–($C_{1–6}$-галогеналкила), –C(O)–$C_{1–6}$-алкила, –C(O)–$C_{1–6}$-галогеналкила, –NH–C(O)–$C_{1–6}$-алкила, –NH–C(O)–$C_{1–6}$-галогеналкила и –C(O)–NH–$C_{1–6}$-алкила, –C(O)–NH–$C_{1–6}$-галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –OH, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила, –NH–C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –NH–C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила и –C(O)–NH–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–NH–$C_{1–2}$-галогеналкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из галогена, –OH, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила, –NH–C(O)–$C_{1–3}$-алкила, –NH–C(O)–$C_{1–2}$-галогеналкила и –C(O)–NH–$C_{1–3}$-алкила, –C(O)–NH–$C_{1–2}$-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой 3-пиридил.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –$C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, –O–($C_{1–6}$-алкила), –O–($C_{1–6}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N($R^{\circ\circ}$)$_2$, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*,

–N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, – $C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, -O-(C_{1-2}-алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, -OH, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–(C_{1-2}-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического

гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), -$OCHF_2$, - $OCHF_3$, –OH, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, –O–(C_{1-2}-алкилен)–$C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из –C_{1-2}-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–(C_{1-2}-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, –O–(C_{1-2}-

алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –C$_{1–2}$-алкила, C$_{1–2}$-галогеналкила, –O–(C$_{1–2}$-алкила), –O–(C$_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C$_{1-2}$-алкила, C$_{1-2}$-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C$_{1-2}$-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C$_{1-3}$-алкилена, C$_{1-3}$-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH$_2$-O-CH$_2$- и -CH$_2$-NH-CH$_2$-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –C$_{1–2}$-алкила, –CHF$_2$, –CF$_3$, –O–(C$_{1–2}$-алкила), –OCHF$_2$, –OCHF$_3$, –OH, –(C$_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–(C$_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–(C$_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–(C$_{1–2}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –C$_{1-2}$-алкила, C$_{1-2}$-галогеналкила, -O-(C$_{1-2}$-алкила), -O-(C$_{1-2}$-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C$_{1-2}$-алкила, C$_{1-2}$-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C$_{1-2}$-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где

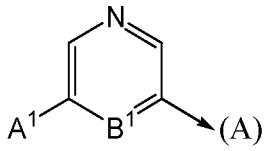
каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилена)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)$–N(R^{\circ\circ})_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-O-(C_{1-2}$-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

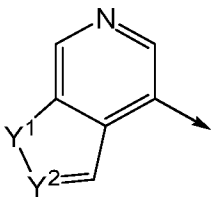
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $-O-(C_{1-2}$-алкилен)-OR*, $-O-(C_{1-2}$-алкилен)$-N(R^{\circ\circ})_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $–C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-O-(C_{1-2}$-

галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из – C_{1-2}-алкила, или R^1 выбран из формул (A) и (B)



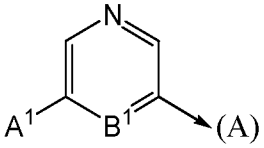
(A)

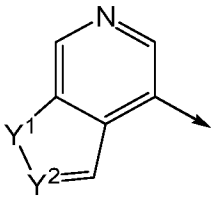


(B), где

Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-3}$-алкил), $N(C_{1-2}$-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –C_{1-3}-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, –O–(C_{1-2}-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–$N(R°°)_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

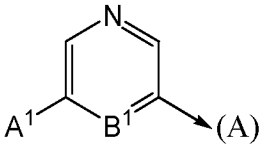
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиразолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиразолил независимо необязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)

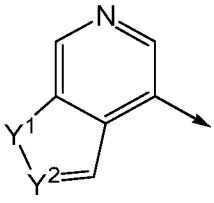

(A)


(B), где

Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)-N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)

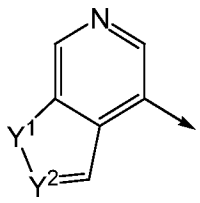

(A)


(B), где

Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)-N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный

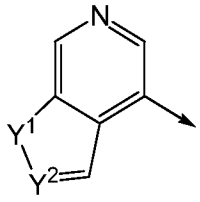
моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



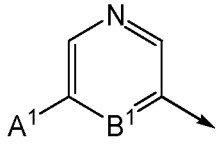
(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-2}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



(B), где Y^1 представляет собой NH или N(C_{1-2}-алкил), предпочтительно Y^1 представляет собой NH или N(CH_3), и Y^2 представляет собой CH, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)

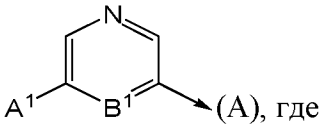


(A), где

B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-алкилена)–OR*, –$OCHF_2$, -$OCHF_3$, -OH, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O

и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

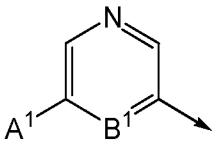
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

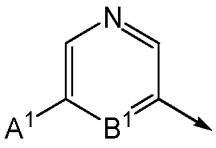
B^1 представляет собой CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, -OH, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где B^1 представляет собой CH, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

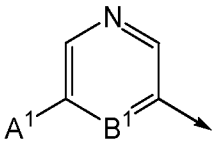
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $–C_{1–2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, $-O-C_{1-6}$-алкила и $–O–C_{1–6}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, $-O-C_{1-2}$-алкила и $–O–C_{1–3}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, $-C_{1-2}$-алкила, C_1-галогеналкила, $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3

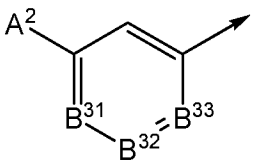
представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $–CH_3$ и $–OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила). Предпочтительно R^3 представляет собой -(необязательно замещенный карбоциклил). Более предпочтительно, R^3 представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими F) и -O-(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одной или несколькими F). Кроме того, предпочтительными являются соединения, в которых R^3 представляет собой пиридинил, который может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил. В других предпочтительных соединениях R^3 представляет собой хиназолин или циннолин,

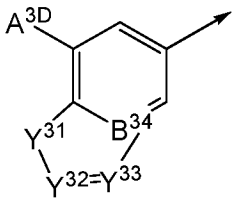
каждый из которых может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3 заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-(C_{1-6}-алкила), -O-(C_{1-6}-галогеналкила), -(C_{1-6}-алкилен)-OR*, -(C_{1-6}-алкилен)-NR*R*, -O–(C_{1-6}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-6}-алкилен)–NR*R*, –OH, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R**)–C(O)R*, –N(R**)–C(O)–OR*, –N(R**)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SO_2R*, –SO_2OR*, –SO_2 NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–(C_{1-4}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, -C_{1-2}-алкилен-OH, -C_{1-2}-алкилен-O(C_{1-2}-алкила), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, такого как -CH_2-CH_2- и -CH_2-CH_2-CH_2-, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

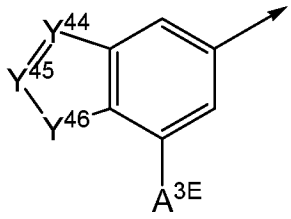
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G)



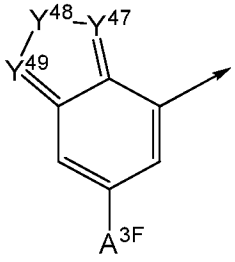
(C)



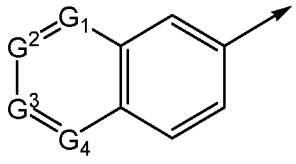
(D)



(E)



(F)



(G),

где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -F, -Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), -OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен$–O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-4}$-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, $-O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2$.

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем

каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила.

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или C(A^{32}), где A^{32} выбран из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкил, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N, CH или C(A^{33}), где A^{33} выбран из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила);

A^2 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галоалкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галоалкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

и где

Y^{31} представляет собой N, CH или C(A^{41}), где A^{31} выбран из метила и этила; Y^{32} представляет собой N, CH или C(A^{32}), где A^{32} выбран из метила и этила; Y^{33} представляет собой N, CH или C(A^{33}), где A^{33} выбран из метила и этила; и где B^{34} представляет собой N;

A^{3D} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C (O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила). В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3D} выбирают из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, N(A^{44}), C(O), CH или C(A^{44}), где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, N(A^{45}), C(O), CH или C(A^{45}), где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, N(A^{46}), O, C(O), CH или C(A^{46}), где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44}, Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5); и где

A^{3E} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C (O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила). В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH;

и где

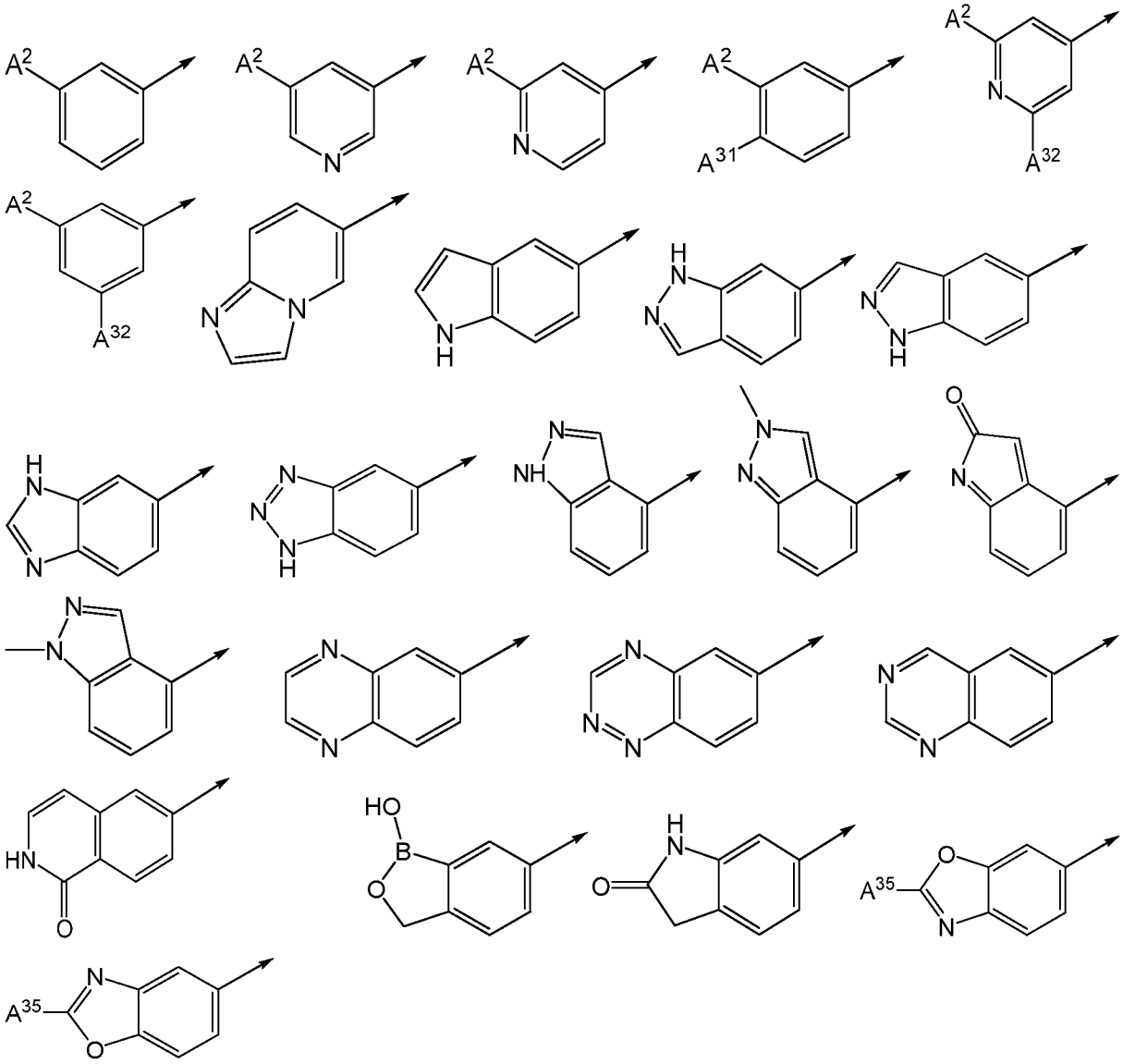
Y^{47} представляет собой N, NH, N(A^{47}), C(O), CH или C(A^{47}), где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, N(A^{48}), C(O), CH или C(A^{48}), где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, N(A^{49}), O, C(O), CH или C(A^{49}), где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47}, Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5);

A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила). В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH;

и где

G^1, G^2, G^3, G^4 независимо выбирают из N, CH, C(O), NH или N(C_{1-2}-алкила); и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбирают из следующих формул:



где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-}

$_4$-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), =O, –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-4}$-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$-алкила), $-O-(C_{1-4}$-галогеналкила), –OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), =O, –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$-алкила), $-O-(C_{1-3}$-галогеналкила), –OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

A^{31} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила);

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), =O, –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4

гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH , =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

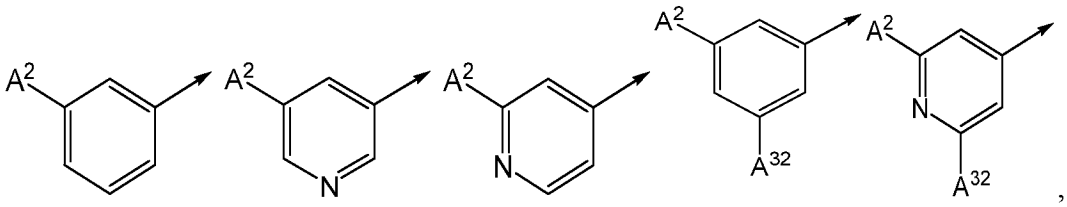
В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, –O–(C_{1-4}-алкила), –O–(C_{1-4}-галогеналкила), –OH, =O, – C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила.

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{35} независимо выбирают для каждой формулы из –C_{1-2}-алкила; и

где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

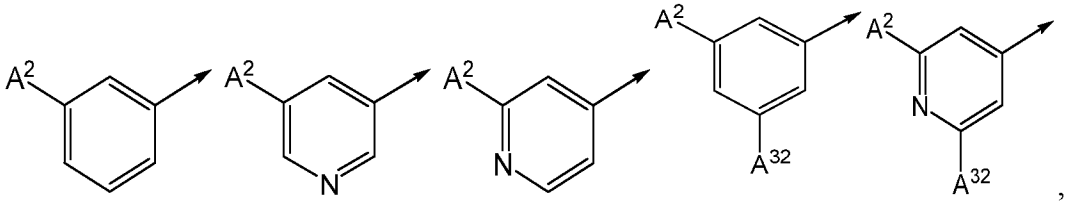


,

где

A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и

в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



,

где

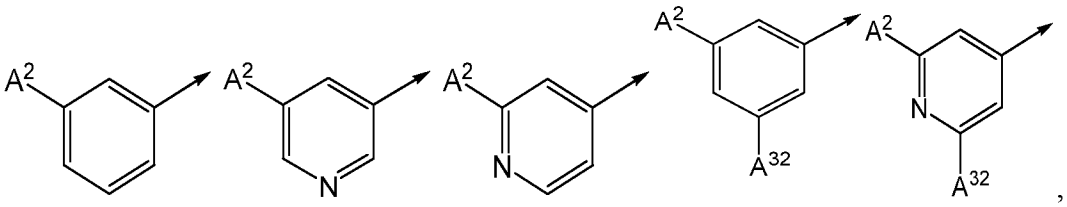
A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо

выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR* , –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

До этого момента исправить точку на ;

В еще одном очень предпочтительном варианте указанный R^3 выбран из формул



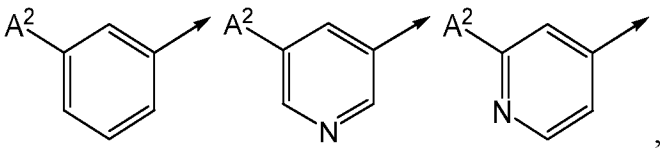
,

где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилена–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

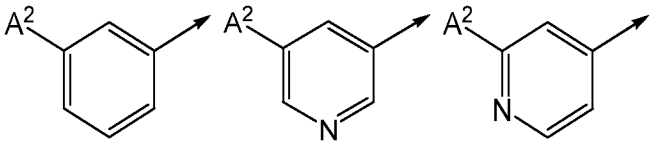


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где

каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

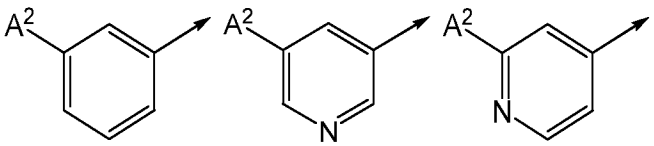
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

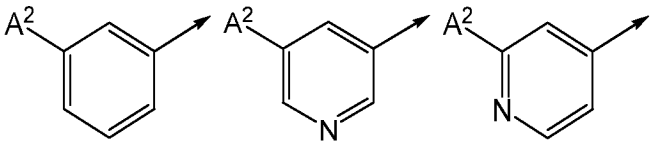
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –C1–3-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

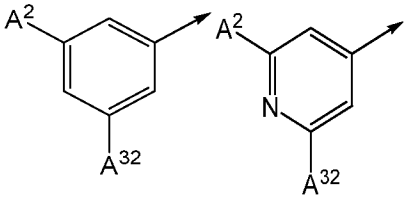


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N , где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, -C_{1-3}-алкила,

C_{1-3}-галогеналкила, -O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–(C_{1-3}-алкила) и –C_{1-3}-алкилен-OH.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

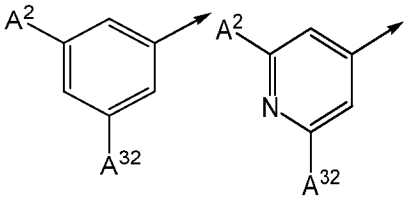


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-3}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



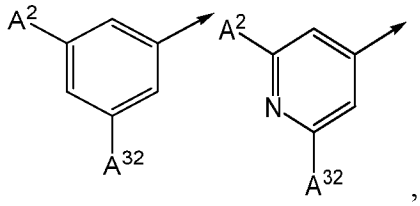
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –C_{1-3}-алкила, –C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-3}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей

из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$-алкила), $-O-(C_{1-3}$-галогеналкила), –OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



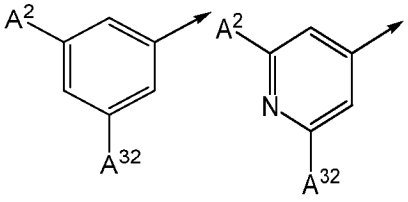
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-3}$-алкила, $-C_{1-2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-3}$-алкила), –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$-алкила), $-O-(C_{1-3}$-

галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

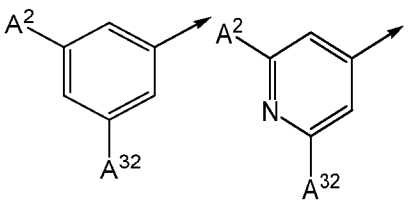


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –C_{1-3}-алкила, –C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-3}-алкила), –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–(C_{1-3}-алкила) и –C_{1-3}-алкилен-OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

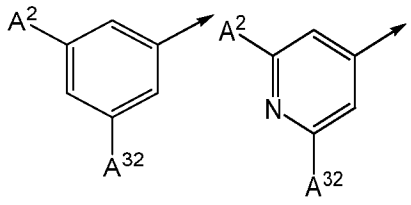


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–OR* , –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

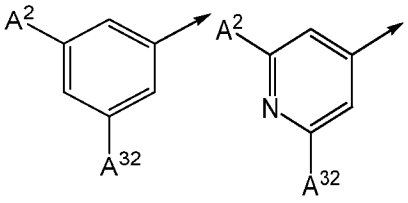


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

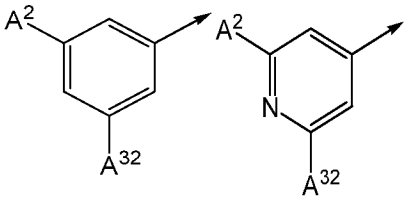


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



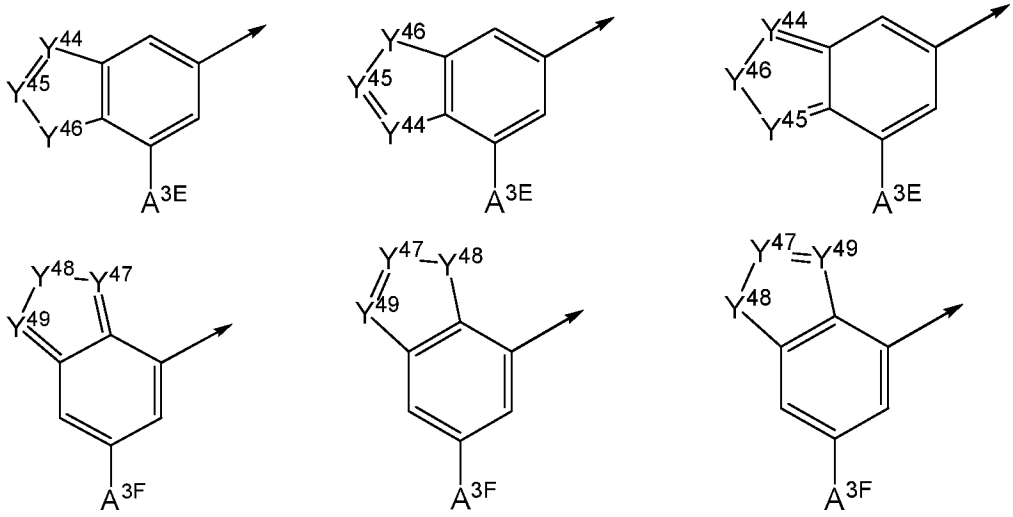
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из

галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –C_{1-3}-алкилен–OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



где

Y^{44} представляет собой N, CH или C(A^{44}), где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, CH или C(A^{45}), где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой NH, N(A^{46}), O, C(O), CH_2 или CH(A^{46}), где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44} и Y^{45} представляет собой N, или Y^{46} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5); и где

A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, и более предпочтительно A^{3E} представляет собой водород;

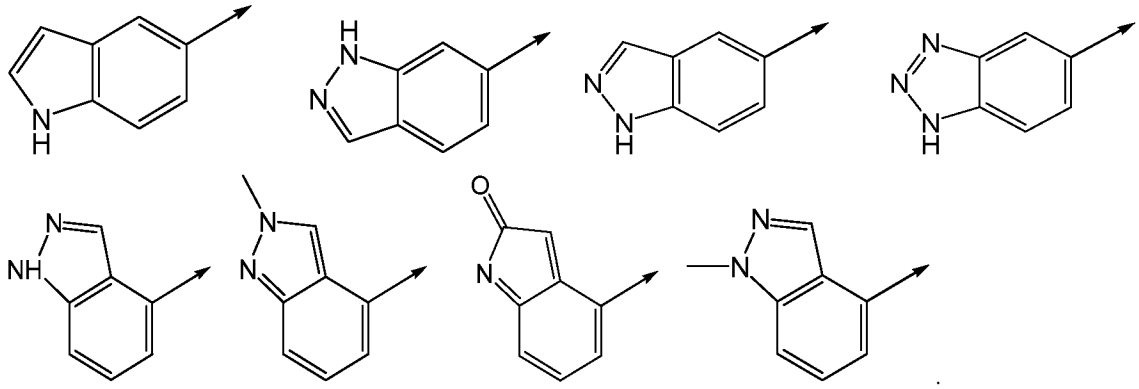
и где

Y^{47} представляет собой N, CH или C(A^{47}), где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой NH, N(A^{48}), O, C(O), CH_2 или CH(A^{48}), где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, CH или C(A^{49}), где

A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47} и Y^{49} представляет собой N, или Y^{48} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

A^{3F} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбирают из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH; и более предпочтительно A^{3F} представляет собой водород.

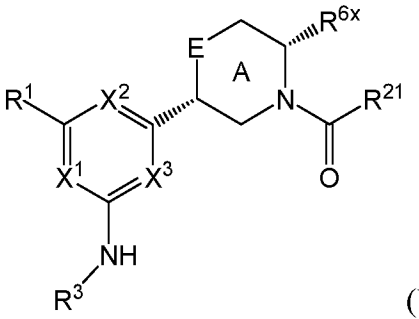
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



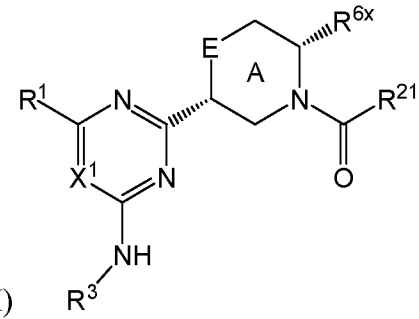
В наиболее предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение, выбранное из соединения формулы (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa), (IIIb), (IX), (IXa) и (IXb). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы (VII). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы (VIIa). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы (VIIb). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы (VIII). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы (VIIIa). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы и (VIIIb). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы (IX). В очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы (IXa). В

очень предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (VI) представляет собой соединение формулы (IXb).

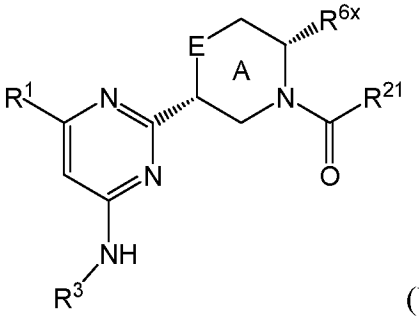
Таким образом, в дополнительном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VII), предпочтительно формулы (VIIa) и еще более предпочтительно формулы (VIIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



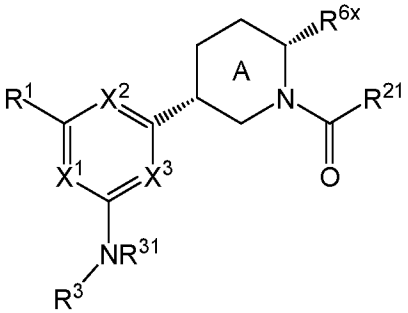
(VII)



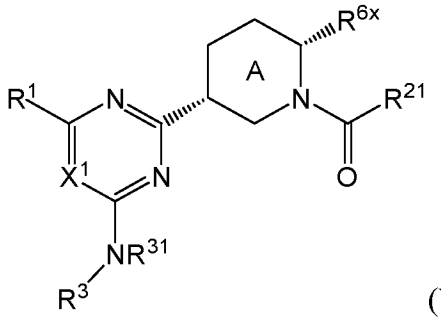
(VIIa)



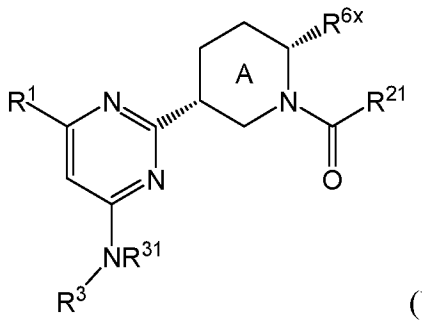
(VIIb); и в другом аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VIII), предпочтительно формулы (VIIIa) и еще более предпочтительно формулы (VIIIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



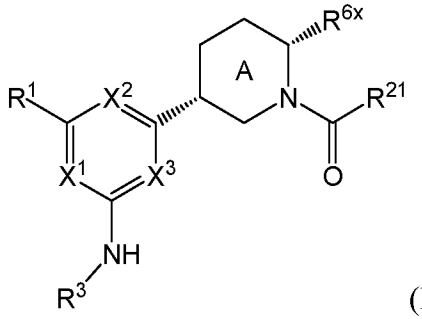
(VIII)



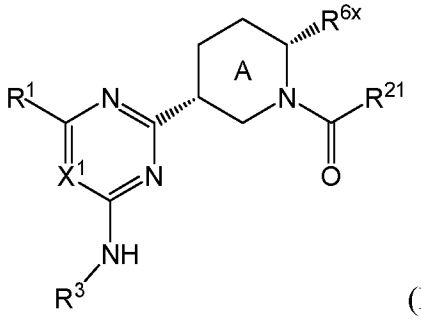
(VIIIa)



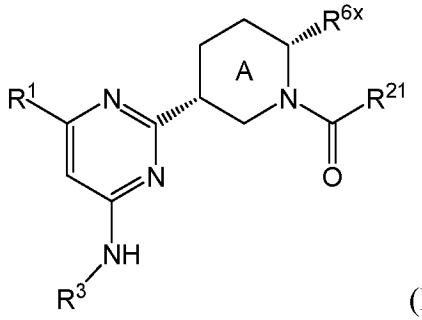
(VIIIb); и еще в одном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IX), предпочтительно формулы (IXa) и еще более предпочтительно формулы (IXb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(IX)



(IXa)



(IXb), где

R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного карбоциклила).

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним

или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –$C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, –O–($C_{1–6}$-алкила), –O–($C_{1–6}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, – $C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического

гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), -$OCHF_2$, -$OCHF_3$, -OH, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$, –O–(C_{1-2}-алкилен)–C(O)N($R^{\circ\circ}$)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический

гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атомов углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, $-C_{1-3}$-алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, –OH, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце

указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилена)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)$–N(R°°)_2$, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)$–C(O)N(R°°)_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)$–N(R°°)_2$, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)$–C(O)N(R°°)_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно

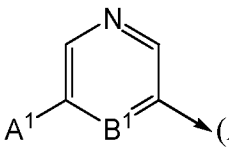
замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

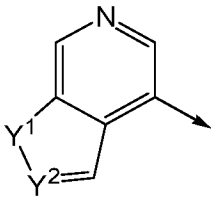
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо

выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из – $C_{1–2}$-алкила, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



(A)

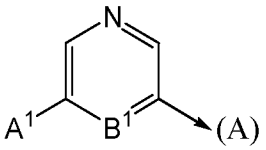


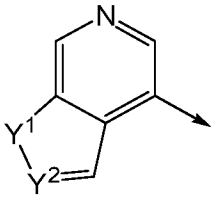
(B), где

Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R* ; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены,

образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ and $-CH_2-NH-CH_2-$.

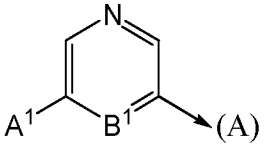
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиразолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиразолил независимо необязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)

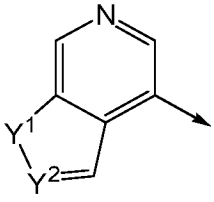

(A)


(B), где

Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, –O–($C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)-N($R^{\circ\circ}$)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

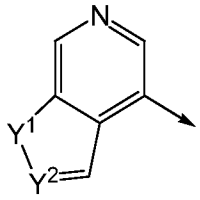
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)


(A)


(B), где

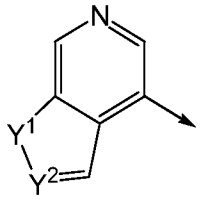
Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)-N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



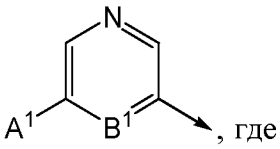
(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-2}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



(B), где Y^1 представляет собой NH или N(C_{1-2}-алкил), предпочтительно Y^1 представляет собой NH или N(CH_3), и Y^2 представляет собой CH, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

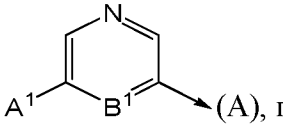
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



, где

B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-алкилена)–OR*, $–OCHF_2$, $-OCHF_3$, -OH, =O и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)

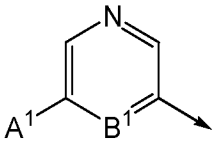


(A), где

B^1 представляет собой CH, и A^1 выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, -OH, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным

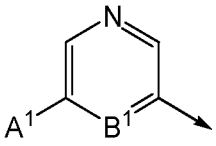
из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где B^1 представляет собой CH, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

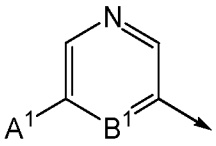
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $-C_{1-2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном

предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C1-6-алкилен)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила). Предпочтительно R^3 представляет собой -(необязательно замещенный карбоциклил). Более предпочтительно, R^3 представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими F) и -O-(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одной или несколькими F). Кроме того, предпочтительными являются соединения, в которых R^3 представляет собой пиридинил, который может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил. В других предпочтительных соединениях R^3 представляет собой хиназолин или циннолин, каждый из которых может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил.

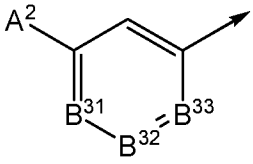
В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-C_{1-6}-алкила и –O–$C_{1–6}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-C_{1-2}-алкила и –O–$C_{1–3}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, -C_{1-2}-алкила, C_1-галогеналкила, -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен

одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $–CH_3$ и $–OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

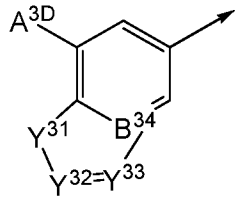
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-C_{1-6}$-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-(C_{1-6}-алкила), -O-(C_{1-6}-галогеналкила), -(C_{1-6}-алкилен)-OR*, -(C_{1-6}-алкилен)-NR*R*, -O–($C_{1–6}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–6}$-алкилен)–NR*R*, –OH,

–CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R**)–C(O)R*, –N(R**)–C(O)–OR*, –N(R**)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, $–SO_2R$*, $–SO_2OR$*, $–SO_2$ NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, циклопропила, циклобутил, оксетанила, -C_{1-2}-алкилен-OH, -C_{1-2}-алкилен-O(C_{1-2}-алкила), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, такого как -CH_2-CH_2- и -CH_2-CH_2-CH_2-, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

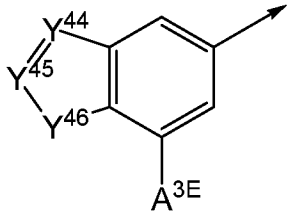
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G).



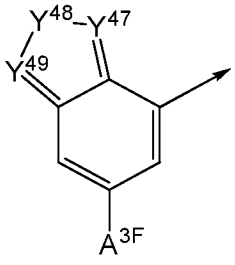
(C)



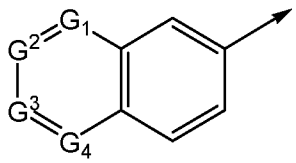
(D)



(E)



(F)



(G)

где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), где A^{31} выбран из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -F, -Cl, -O(C_{1-2}-алкила), -OH, -NHC(O)(C_{1-2}-алкила);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, $-O-(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкил), $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $–C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо

выбранными из галогена, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N, CH или C(A^{33}), где A^{33} выбран из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила);

A^2 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O) N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-

алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галоалкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

и где

Y^{31} представляет собой N, CH или C(A^{31}), где A^{31} выбран из метила и этила; Y^{32} представляет собой N, CH или C(A^{32}), где A^{32} выбран из метила и этила; Y^{33} представляет собой N, CH или C(A^{33}), где A^{33} выбран из метила и этила; и где B^{34} представляет собой N;

A^{3D} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3D} выбирают из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, N(A^{44}), C(O), CH или C(A^{44}), где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, N(A^{45}), C(O), CH или C(A^{45}), где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, N(A^{46}), O, C(O), CH или C(A^{46}), где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44}, Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5); и где

A^{3E} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH;

и где

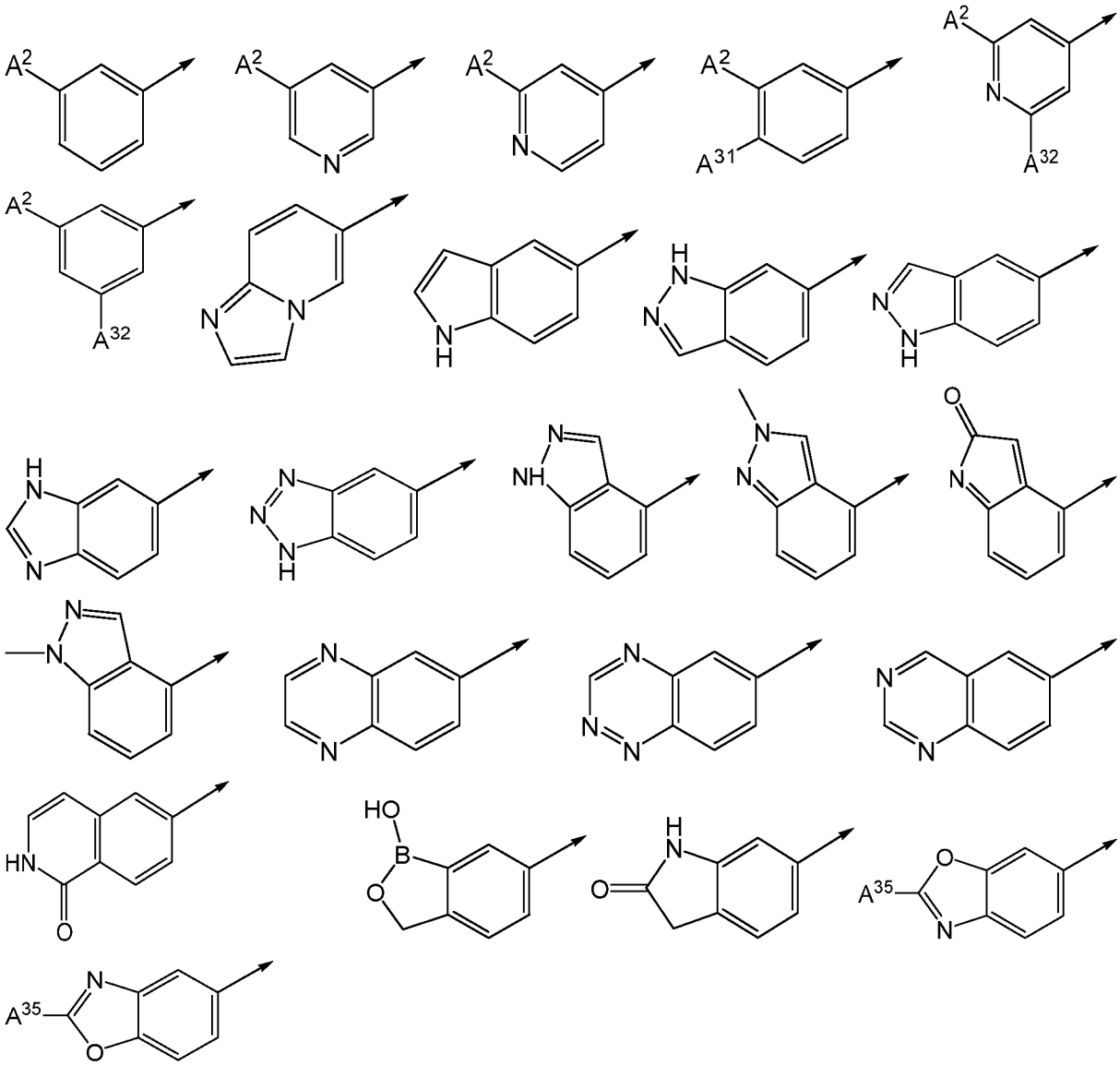
Y^{47} представляет собой N, NH, N(A^{47}), C(O), CH или C(A^{47}), где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, N(A^{48}), C(O), CH или C(A^{48}), где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, N(A^{49}), O, C(O), CH или C(A^{49}), где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47}, Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5);

A^{3F} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

G^1, G^2, G^3, G^4 независимо выбран из N, CH, C(O), NH или N(C_{1-2}-алкила); и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из следующих формул



где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–

OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C1-3-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

A^{31} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила);

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического

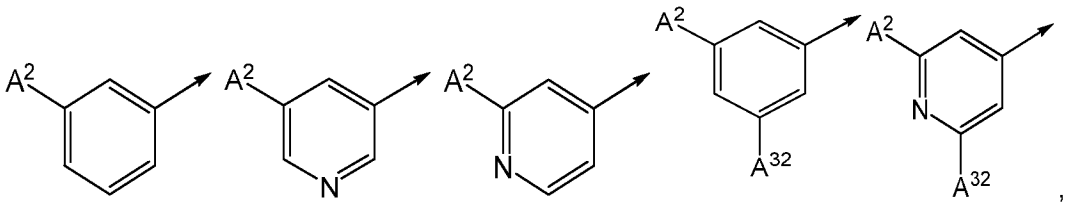
карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH , =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, – C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, – C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{35} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

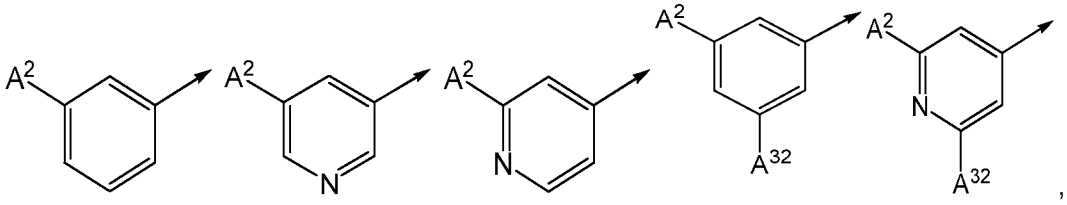


,

где

A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



,

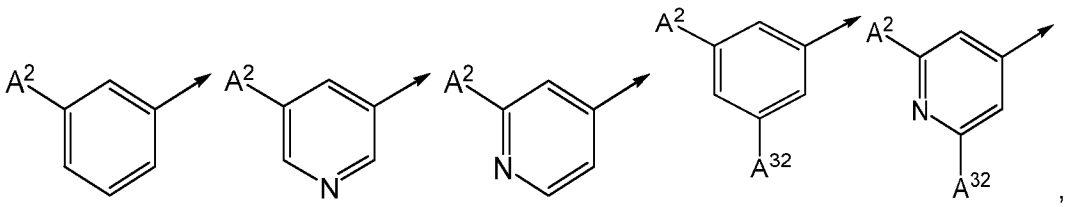
где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо

выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR* , –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



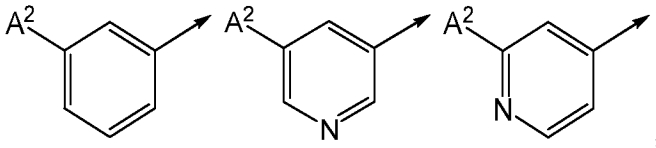
,

где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

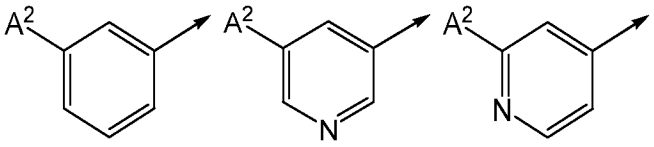


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или

несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C1- 3-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

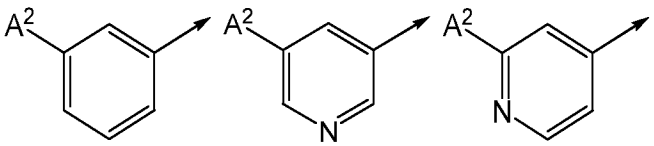
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила) , –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкил, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

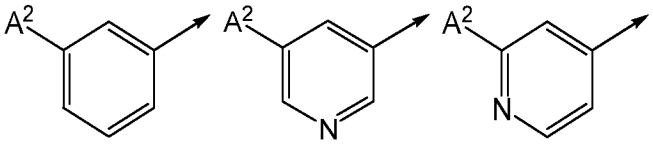
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

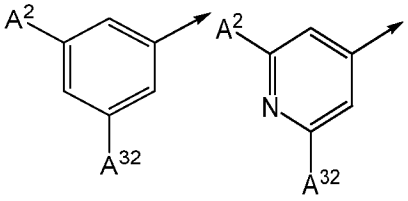


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-

алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –C_{1-3}-алкилен–OH.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

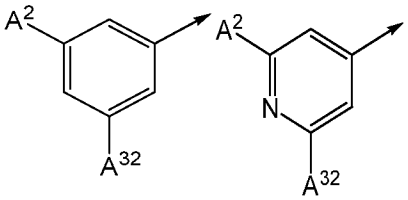


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



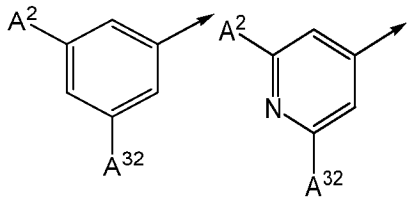
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила,

пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

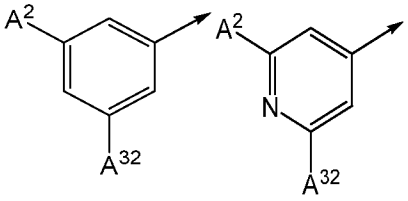


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

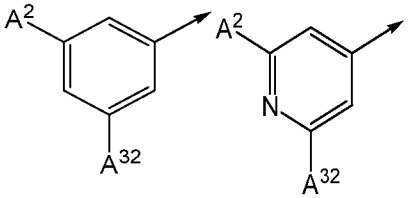


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –$C_{1–3}$-алкилен–OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



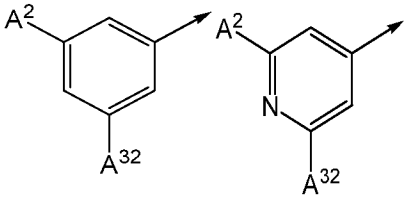
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где

каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

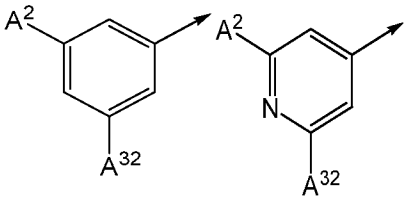


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

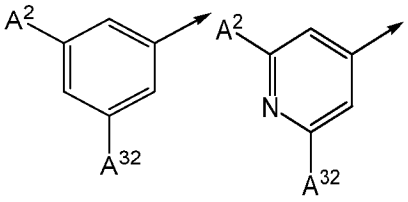


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), – OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



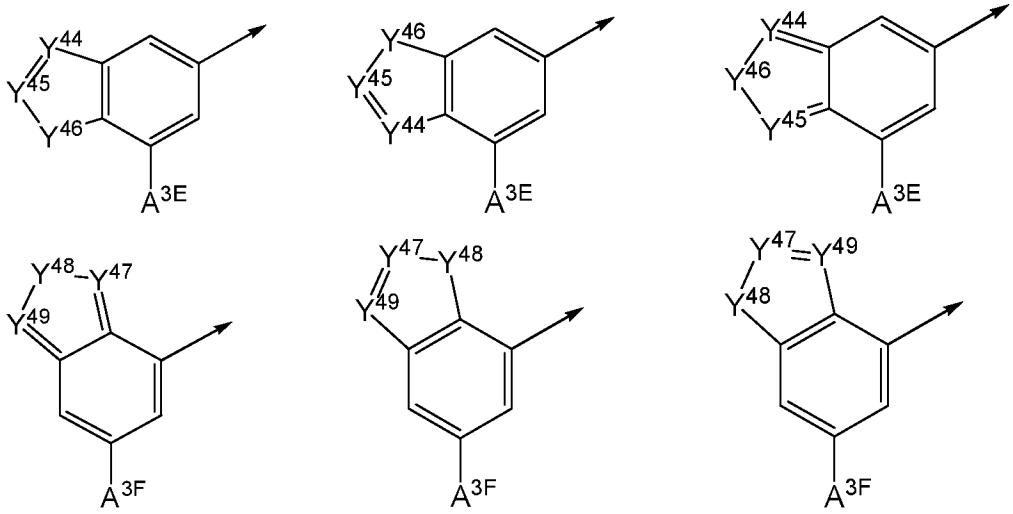
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из

галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –C_{1-3}-алкилен–OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



где

Y^{44} представляет собой N, CH или C(A^{44}), где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, CH или C(A^{45}), где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой NH, N(A^{46}), O, C(O), CH_2 или CH(A^{46}), где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44} и Y^{45} представляет собой N или Y^{46} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5); и где

A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, и более предпочтительно A^{3E} представляет собой водород;

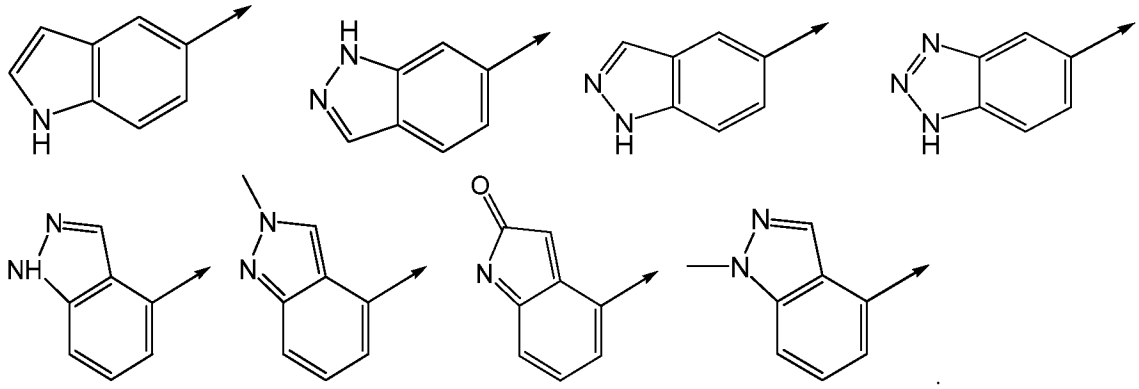
и где

Y^{47} представляет собой N, CH или C(A^{47}), где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой NH, N(A^{48}), O, C(O), CH_2 или CH(A^{48}), где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, CH или C(A^{49}), где

A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47} и Y^{49} представляет собой N или Y^{48} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C (O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH; и более предпочтительно A^{3F} представляет собой водород.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



Каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x, где предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^1, X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, а X^1 представляет собой CH.

E выбран из –CH_2–, –CHR^x–, –CR^x_2–, –NH–, –NR^x– и –O–, –L^1–L^2– и –L^2–L^1–, где L^1 выбран из –CH_2–, –CHR^x–, –CR^x_2–, –NH–, –NR^x– и –O–, и L^2 выбран из –CH_2–, –CHR^x– и –CR^x_2–. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный E выбран из –CH_2–, –NH–, –O–, –CH_2–O–, –O–CH_2–, –CH_2–NH–, –NH–CH_2– и –CH_2–CH_2–. Предпочтительно E выбран из CH_2–, –O–, –CH_2–O–, –O–CH_2– и –CH_2–CH_2–. Более предпочтительно E выбран из CH_2–, –O–, –CH_2–O– и –CH_2–CH_2–. В очень предпочтительном варианте осуществления E представляет собой CH_2.

R^{6x} представляет собой –галоген, –OH, =O, C_{1-6}-алкил, C_{1-6}-галогеналкил, C_{1-6}-алкил, замещенный одним или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический

циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, где указанный R^{xb} независимо выбран из –галогена, –OH, =O, $C_{1–4}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $C_{1–2}$-алкила, замещенного одной или двумя OH;

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из –галогена, –OH, =O, C_{1-4}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или несколькими OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из –галогена, –OH, =O, $C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила и $C_{1–3}$-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. H. В другом предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила и C_{1-2}-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила и C_1-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CHF_2. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CF_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой этил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой метил.

Следует понимать, что кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}; количество групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2, или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо A замещено одной или несколькими группами R^x, и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x, где любые две группы R^x,

предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с P^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная группа R^x представляет собой –F, и где предпочтительно указанная группа R^x, представляющая собой –F, находится в положении 3 кольца A, причем указанное положение соединяет указанное кольцо A с системой колец X^1, X^2, X^3.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x.

В предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одной или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), - O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, - F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или

несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N ($C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–2}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

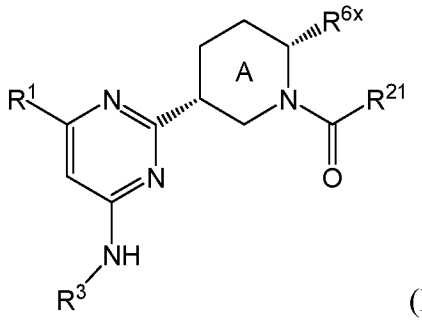
В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –($C_{1–2}$-алкилен)– или –O–($C_{1–2}$-алкилен)–, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –($C_{1–2}$-алкилен)– или –O–($C_{1–2}$-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран

из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, –NH–C_{1-2}-алкила, –N(C_{1-2}-алкила)$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –W–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из -F и –OH.

В еще одном очень предпочтительном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IXb) необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(IXb), где

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, –O–(C_{1-6}-алкила), –O–(C_{1-6}-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*,

-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, – $C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из

галогена, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), -$OCHF_2$, -$OCHF_3$, -OH, –(C1–2-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–(C_{1-2}-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), -$OCHF_2$, - $OCHF_3$, –OH, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$, –O–(C_{1-2}-алкилен)–C(O)N($R^{\circ\circ}$)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклический гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкил), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атом углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил

независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–C(O)N($R^{\circ\circ}$)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 циклических гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–C(O)N($R^{\circ\circ}$)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый

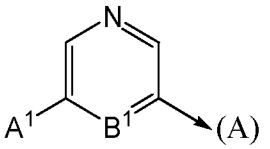
R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилена)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

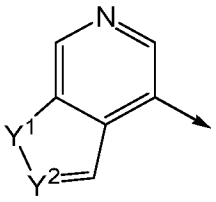
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома,

выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из – $C_{1–2}$-алкила, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



(A)

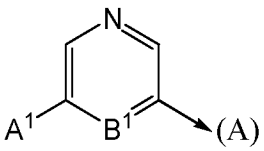


(B), где

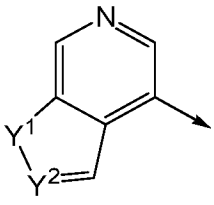
Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкил), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем,

выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиразолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиразолил независимо необязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



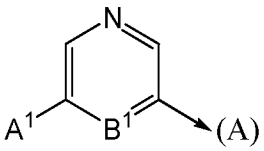
(A)



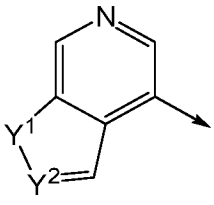
(B), где

Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-3}$-алкил), $N(C_{1-2}$-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-3}$-алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, –OH, $-O-(C_{1-2}$-алкилен)–OR*, $-O-(C_{1-2}$-алкилен)-$N(R^{\circ\circ})_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-O-(C_{1-2}$-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)



(A)

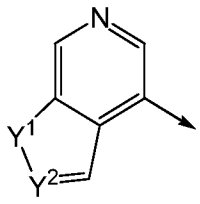


(B), где

Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-3}$-алкил), $N(C_{1-2}$-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-3}$-алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, –OH, $-O-$

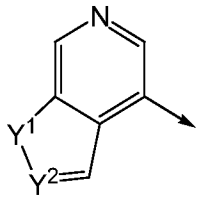
(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



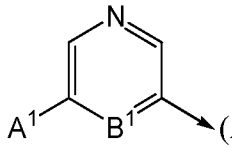
(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-2}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, а Y^2 представляет собой N или CH, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



(B), где Y^1 представляет собой NH или N(C_{1-2}-алкил), предпочтительно Y^1 представляет собой NH или N(CH_3), и Y^2 представляет собой CH, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

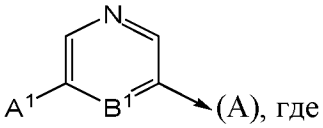
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, –CHF2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –$OCHF_2$, -$OCHF_3$, -OH, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)–N(R°°)$_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

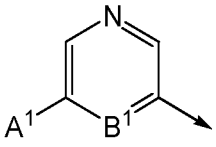
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

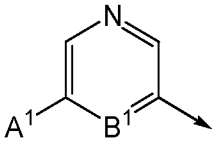
B^1 представляет собой CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, -OH, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкил, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где B^1 представляет собой CH, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

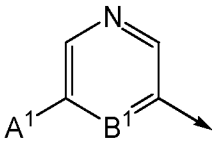
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $–C_{1–2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте

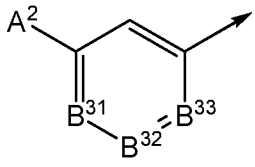
осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-C_{1-6}-алкила и –O–C_{1-6}-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-C_{1-2}-алкила и –O–C_{1-3}-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -F, -Cl, -C_{1-2}-алкила, C_1-галогеналкила, -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, –CH_3 и –OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-

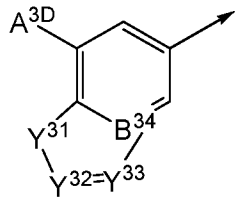
пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, еще более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-(C_{1-6}-алкила), -O-(C_{1-6}-галогеналкила), -(C_{1-6}-алкилен)-OR*, -(C_{1-6}-алкилен)-NR*R*, -O–(C_{1-6}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-6}-алкилен)–NR*R*, –OH, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R**)–C(O)R*, –N(R**)–C(O)–OR*, –N(R**)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, $–SO_2R$*, $–SO_2OR$*, $–SO_2$ NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–(C_{1-4}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, циклопропила, циклобутил, оксетанила, -C_{1-2}-алкилен-OH, -C_{1-2}-алкилен-O(C_{1-2}-алкил), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, такого как $-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-$, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

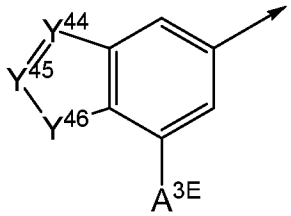
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G).



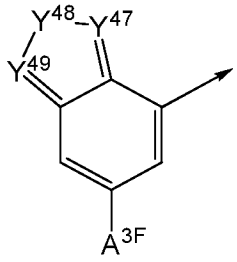
(C)



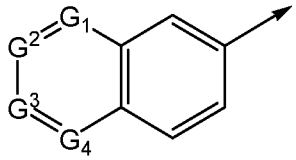
(D)



(E)



(F)



(G)

где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила**, –F, –Cl,** –O(C_{1-2}-алкила), **–OH,** –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), **где A^{31} выбран из** -C_{1-2}-алкила**,** C_{1-2}-галогеналкила**, -F, -Cl,** -O(C_{1-2}-алкила)**, -OH,** -NHC(O)(C_{1-2}-алкила)**;**

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O–(C_{1-4}-алкила), –O–(C_{1-4}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-

алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или C(A^{32}), где A^{32} выбран из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N, CH или C(A^{33}), где A^{33} выбран из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила);

A^2 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*,

–C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галоалкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

и где

Y^{31} представляет собой N, CH или C(A^{31}), где A^{41} выбран из метила и этила; Y^{32} представляет собой N, CH или C(A^{32}), где A^{32} выбран из метила и этила; Y^{33} представляет собой N, CH или C(A^{33}), где A^{33} выбран из метила и этила; и где B^{34} представляет собой N;

A^{3D} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3D} выбирают из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, N(A^{44}), C(O), CH или C(A^{44}), где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, N(A^{45}), C(O), CH или C(A^{45}), где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, N(A^{46}), O, C(O), CH или C(A^{46}), где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44}, Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5); и где

A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

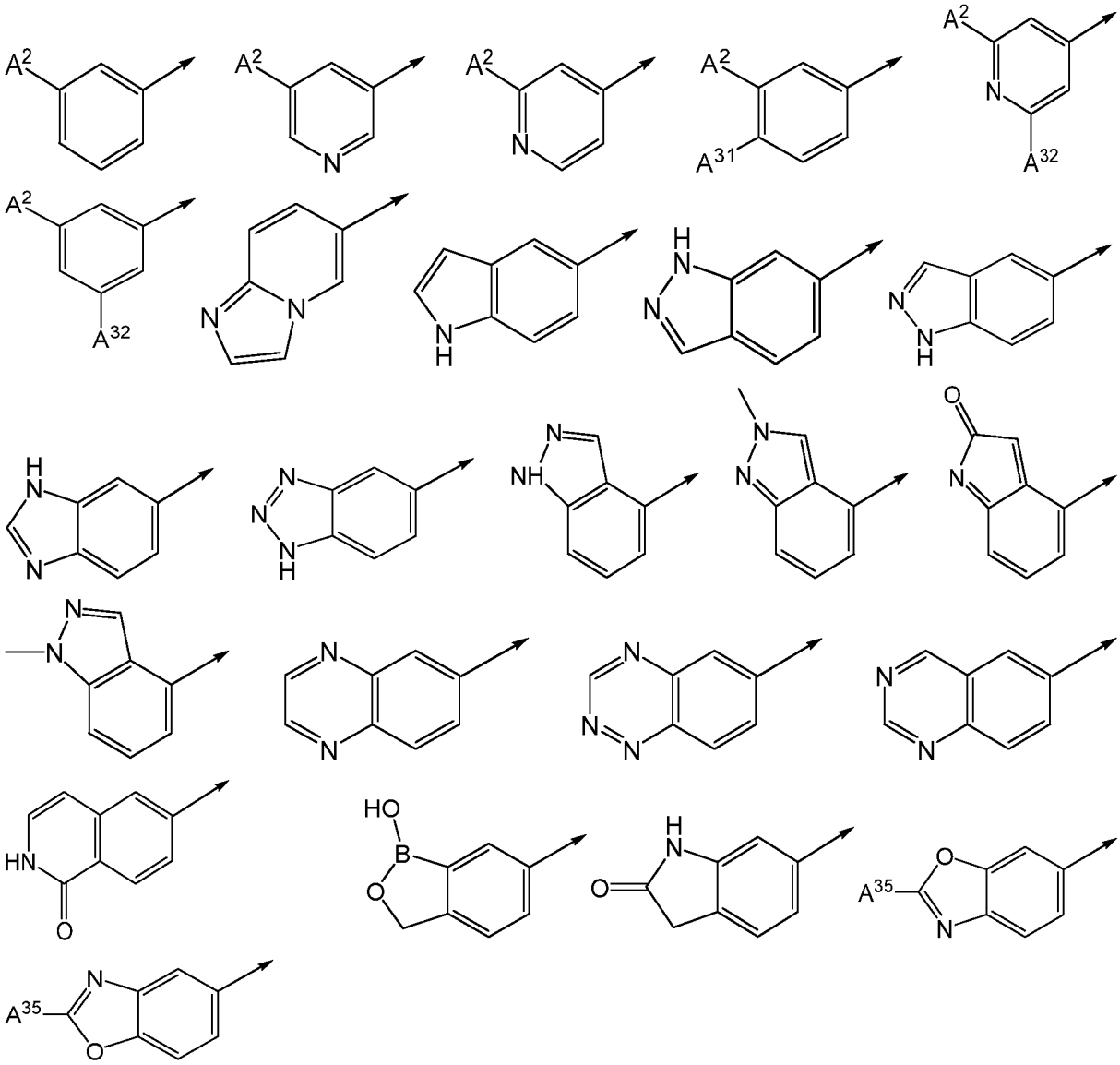
Y^{47} представляет собой N, NH, N(A^{47}), C(O), CH или C(A^{47}), где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, N(A^{48}), C(O), CH или C(A^{48}), где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, N(A^{49}), O, C(O), CH или C(A^{49}), где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47}, Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5);

A^{3F} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

G^1, G^2, G^3, G^4 независимо выбран из N, CH, C(O), NH или N(C_{1-2}-алкила); и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из следующих формул



где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-}

$_4$-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), =O, –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-4}$-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$-алкила), $-O-(C_{1-4}$-галогеналкила), –OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), =O, –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$-алкила), $-O-(C_{1-3}$-галогеналкила), –OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

A^{31} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила);

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), =O, –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4

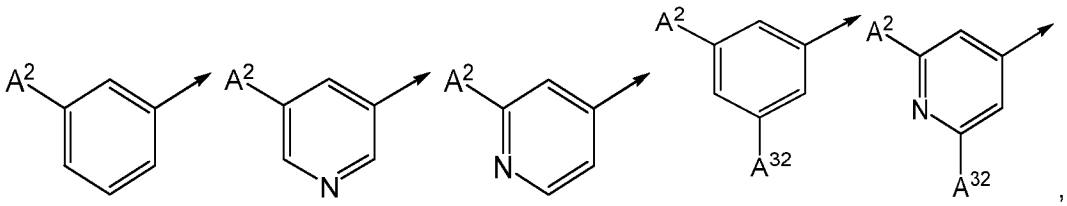
гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH , =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, –O–(C_{1-4}-алкила), –O–(C_{1-4}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{35} независимо выбран для каждой формулы из –C_{1-2}-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

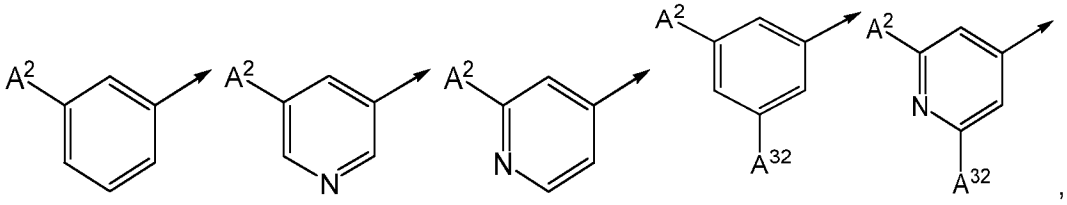


,

где

A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен$–O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропилп), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$-алкила), $-O-(C_{1-3}$-галогеналкила), -OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



,

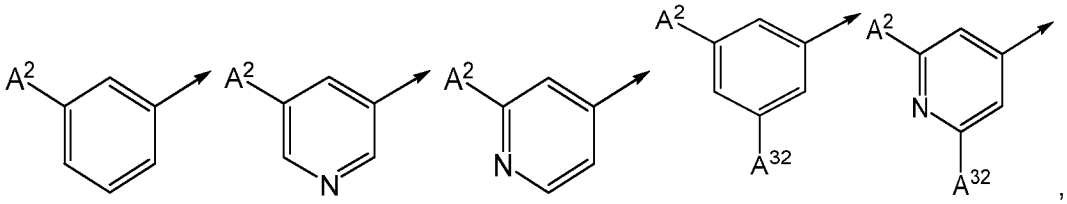
где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен$–O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропилв), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или

несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR* , –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



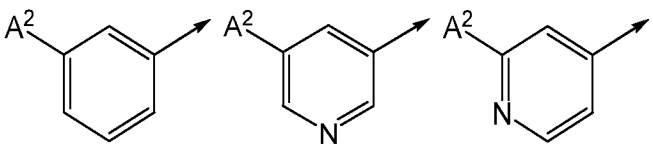
,

где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F; и где

A^{32} независимо выбирают для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

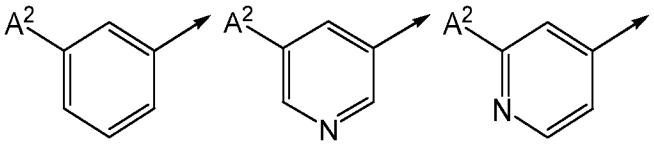


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где

каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

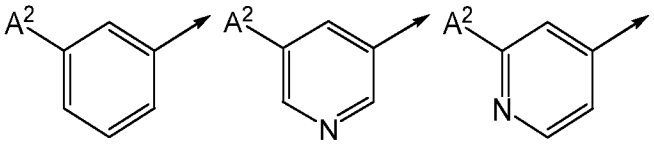
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

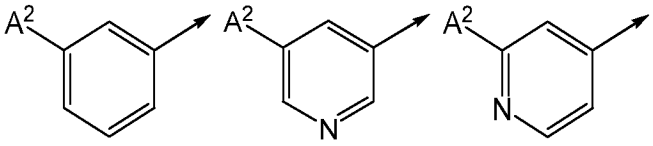
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–3}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

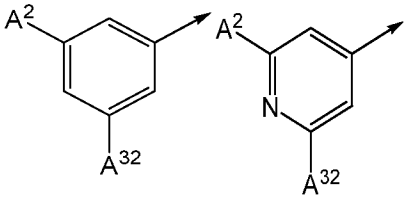


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–3}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N , где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $-C_{1-3}$-алкила,

C_{1-3}-галогеналкила, -O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–(C_{1-3}-алкила) и –C_{1-3}-алкилен-OH.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

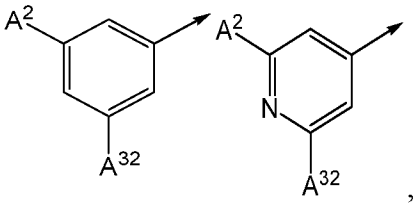


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-3}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



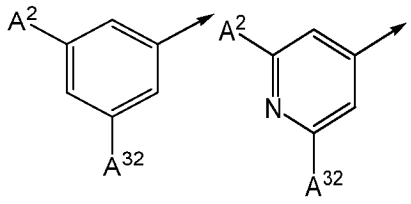
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –C_{1-3}-алкила, –C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-3}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила,

пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

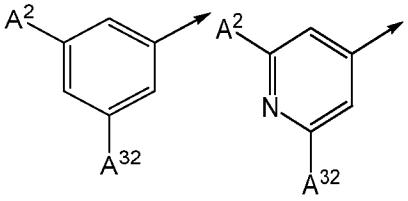


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

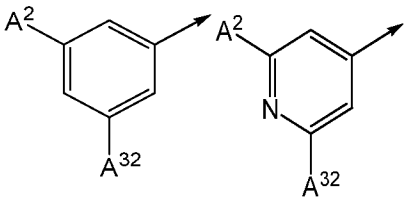


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –$C_{1–3}$-алкилен-OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



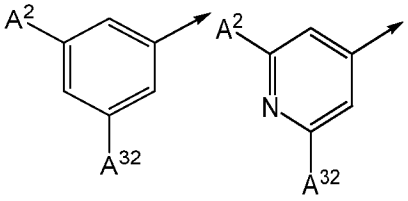
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или

несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

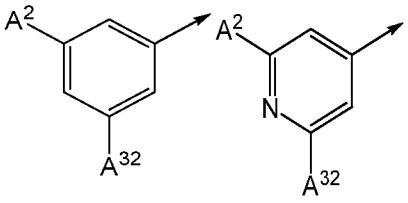


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

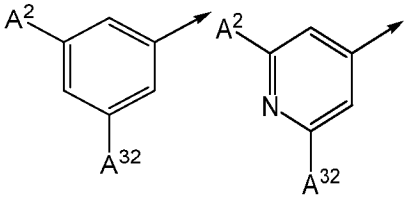


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), – OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



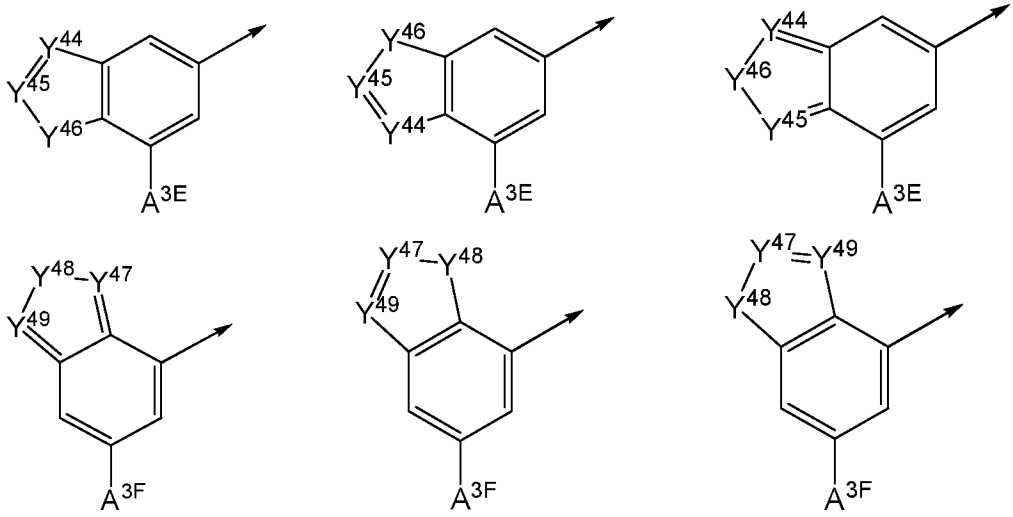
, где

A2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из

галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –C_{1-3}-алкилен–OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



где

Y^{44} представляет собой N, CH или C(A^{44}), где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, CH или C(A^{45}), где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой NH, N(A^{46}), O, C(O), CH_2 или CH(A^{46}), где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44} и Y^{45} представляет собой N или Y^{46} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5); и где

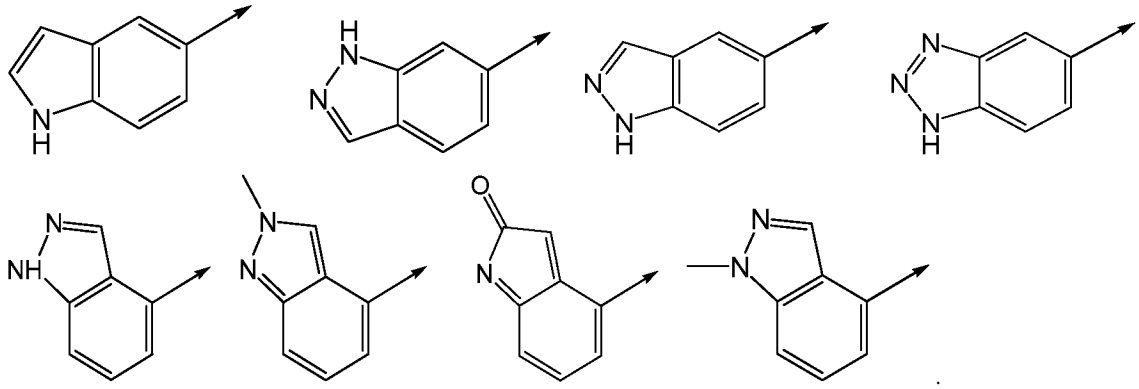
A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В другом предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, и более предпочтительно A^{3E} представляет собой водород;

и где Y^{47} представляет собой N, CH или C(A^{47}), где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой NH, N(A^{48}), O, C(O), CH_2 или CH(A^{48}), где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, CH или C(A^{49}), где

A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47} и Y^{49} представляет собой N или Y^{48} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

A^{3F} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH; и более предпочтительно A^{3F} представляет собой водород.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



R^{6x} выбран из -галогена, -OH, =O, C_{1-4}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одним или несколькими OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из –галогена, –OH, =O, $C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила и $C_{1–3}$-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{1-3}-алкила, замещенного одной или двумя OH. H. В другом предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3}-алкила и C_{1-2}-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2}-алкила и C_1-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CHF_2. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой CF_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой этил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления R^{6x} представляет собой метил.

Следует понимать, что кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние

группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}; количество групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2, или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо A может быть замещено одной или несколькими группами R^x, и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с P^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная группа R^x представляет собой –F, и где предпочтительно указанная группа R^x, представляющая собой –F, находится в положении 3 кольца A, причем указанное положение соединяет указанное кольцо A с системой колец X^1, X^2, X^3.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x.

В предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, $C_{1\text{-}6}$-алкила, $C_{1\text{-}6}$-галогеналкила, $C_{1\text{-}6}$-алкила, необязательно замещенного одной или несколькими OH, $C_{1\text{-}6}$-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и $C_{3\text{-}6}$-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, $C_{1\text{-}2}$-алкила, $C_{1\text{-}2}$-галогеналкила, $C_{1\text{-}2}$-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и $C_{3\text{-}4}$-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из $C_{1\text{-}2}$-алкила, $C_{1\text{-}2}$-галогеналкила и $C_{3\text{-}4}$-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из $C_{1\text{-}2}$-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно

замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, - F и –OH.

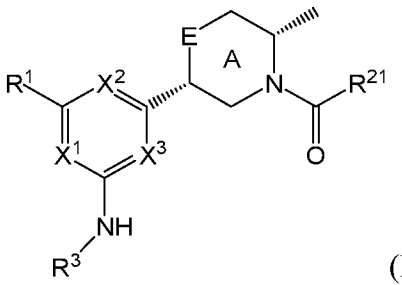
В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–2}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N (C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –($C_{1–2}$-алкилен)– или –O–($C_{1–2}$-алкилен)–, и где указанный R^{xa} выбран независимо из –Cl, -F и –OH.

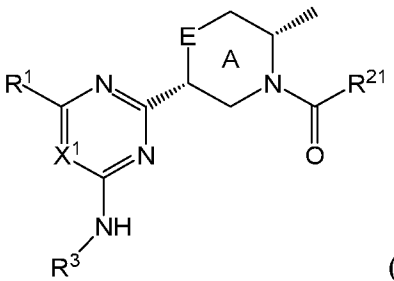
В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой–(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, –NH–C_{1-2}-алкила, –N(C_{1-2}-алкила)$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –W–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из -F и –OH.

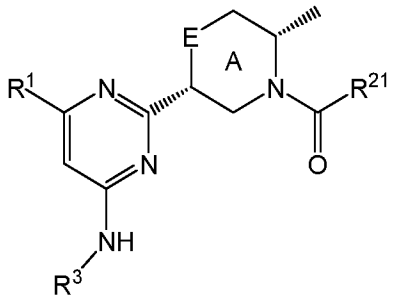
В другом аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (X), предпочтительно формулы (Xa) и еще более предпочтительно формулы (Xb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



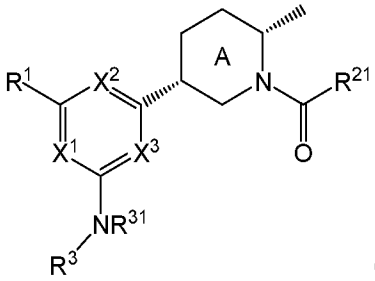
(X)



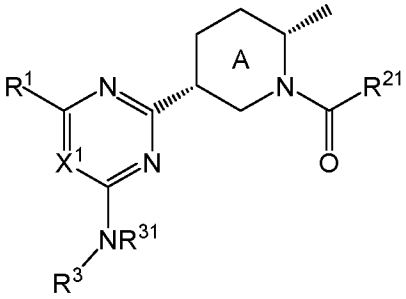
(Xa)



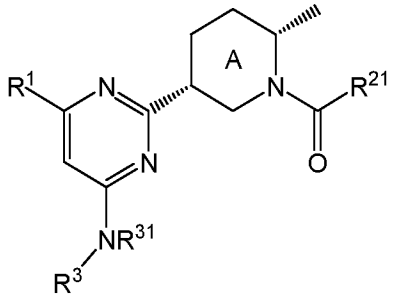
(Xb); и в еще одном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XI), предпочтительно формулы (XIa) и еще более предпочтительно формулы (XIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



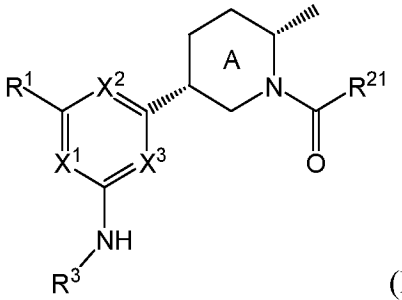
(XI)



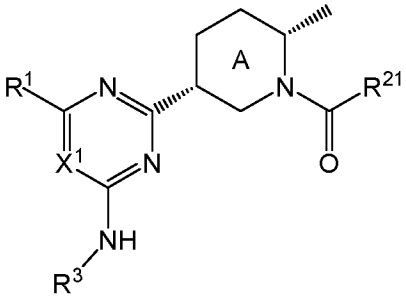
(XIa)



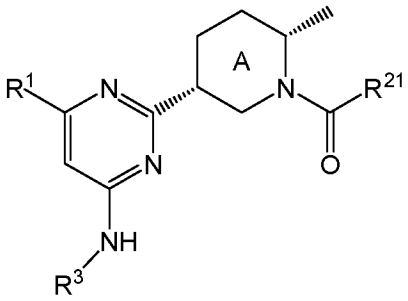
(XIb), и еще в одном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XII), предпочтительно формулы (XIIa), и более предпочтительно формулы (XIIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(XII)



(XIIa)



(XIIb), где

R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного карбоциклила).

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $–C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–6}$-алкила), $–O–(C_{1–6}$-галогеналкила), –OH, $–(C_{1-2}$-алкилен)-O-$(C_{1-4}$-алкилен)-OR*, -$(C_{1-4}$-алкилен)-OR*, -O-$(C_{1-4}$-алкилен)-OR*, -$(C_{1-2}$-алкилен)-O-$(C_{1-4}$-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, $–O–(C_{1–4}$-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, $–O–(C_{1–4}$-алкилен)–$C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, $–C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галогеналкила)–OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR *P*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил

независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, $–C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, $–(C_{1-2}$-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-($C_{1–4}$-алкилен)–$N(R°°)_2$, $–O–(C_{1–4}$-алкилен)–$N(R°°)_2$, $–O–(C_{1–4}$-алкилен)–$C(O)N(R°°)_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила

необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), -$OCHF_2$, -$OCHF_3$, -OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкил), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), -$OCHF_2$, -$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–(C1–2алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-

членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атомов углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$N(R°°)_2$, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$C(O)N(R°°)_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический

гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 циклических гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)$–N(R^{\circ\circ})_2$, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)$–C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $–C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-O-(C_{1-2}$-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

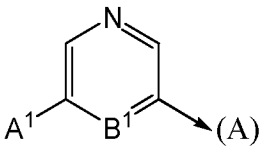
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)$–N(R^{\circ\circ})_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*,

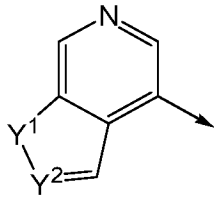
–N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил

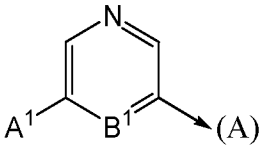
необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из – $C_{1–2}$-алкила, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)

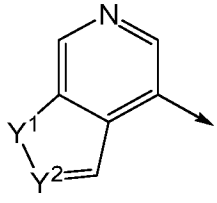

(A)


(B), где

Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиразолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиразолил независимо необязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)

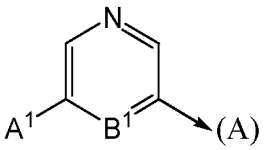

(A)


(B), где

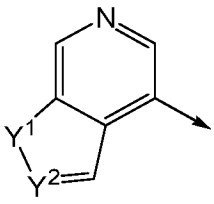
Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–

($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)-N($R^{°°}$)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{°°}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)



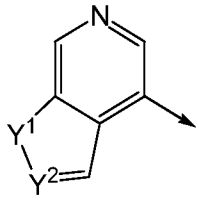
(A)



(B), где

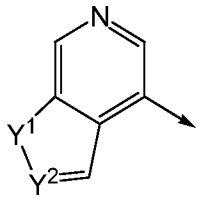
Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N($R^{°°}$)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{°°}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



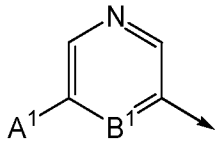
(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-2}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, а Y^2 представляет собой N или CH, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



(B), где Y^1 представляет собой NH или N(C_{1-2}-алкил), предпочтительно Y^1 представляет собой NH или N(CH_3), и Y^2 представляет собой CH, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)

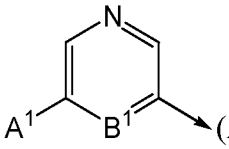


(A), где

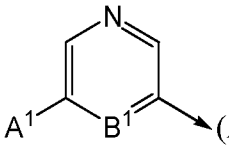
B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –$OCHF_2$, -$OCHF_3$, -OH, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)–N($R^{\circ\circ}$)$_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным

из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)

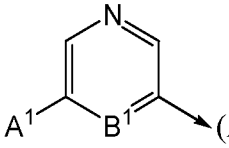

(A), где B^1 представляет собой CH, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)


(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $-C_{1-2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)


(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном

предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила). Предпочтительно R^3 представляет собой -(необязательно замещенный карбоциклил). Более предпочтительно R^3 представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими F) и -O-(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими F). Кроме того, предпочтительными являются соединения, в которых R^3 представляет собой пиридинил, который может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил. В других предпочтительных соединениях R^3 представляет собой хиназолин или циннолин, каждый из которых может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил.

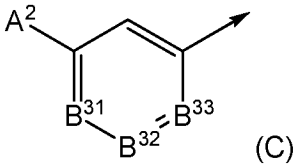
В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-C_{1-6}-алкила и –O–$C_{1–6}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-C_{1-2}-алкила и –O–$C_{1–3}$-галогеналкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, -C_{1-2}-алкила, C_1-галогеналкила, -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен

одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $–CH_3$ и $–OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

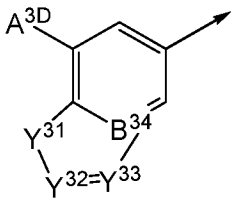
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, еще более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-(C_{1-6}-алкила), -O-(C_{1-6}-галогеналкила), -(C_{1-6}-алкилен)-OR*, -(C_{1-6}-алкилен)-NR*R*, -O–($C_{1–6}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–6}$-алкилен)–

NR*R*, –OH, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R**)–C(O)R*, –N(R**)–C(O)–OR*, –N(R**)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, $–SO_2R$*, $–SO_2OR$*, $–SO_2$ NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $–C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1-4}$-галогеналкила), -OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, $-C_{1-2}$-алкилен-OH, $-C_{1-2}$-алкилен-O(C_{1-2}-алкила), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, такого как $-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-$, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

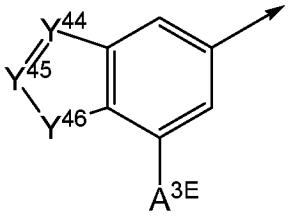
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G).



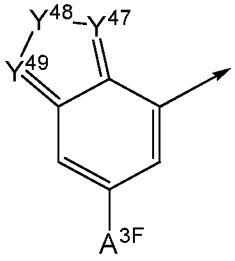
(C)



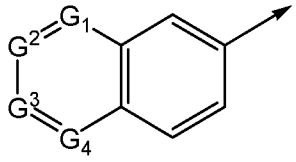
(D)



(E)



(F)



(G)

где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -F, -Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), -OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1–}$

$_2$-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O–(C_{1-4}-алкила), –O–(C_{1-4}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или C(A^{32}), где A^{32} выбран из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, –O–(C_{1-4}-алкила), –O–(C_{1-4}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или C(A^{32}), где A^{32} выбран из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–

OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N, CH или $C(A^{33})$, где A^{33} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила);

A^2 выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC (O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-4}$-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$-алкила), $-O–(C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1-2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $–C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галоалкила)–OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1-2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -

NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галоалкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

и где

Y^{31} представляет собой N, CH или C(A^{41}), где A^{31} выбран из метила и этила; Y^{32} представляет собой N, CH или C(A^{32}), где A^{32} выбран из метила и этила; Y^{33} представляет собой N, CH или C(A^{33}), где A^{33} выбран из метила и этила; и где B^{34} представляет собой N;

A^{3D} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3D} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, N(A^{44}), C(O), CH или C(A^{44}), где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, N(A^{45}), C(O), CH или C(A^{45}), где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, N(A^{46}), O, C(O), CH или C(A^{46}), где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44}, Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5); и где

A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH;

и где

Y^{47} представляет собой N, NH, N(A^{47}), C(O), CH или C(A^{47}), где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, N(A^{48}), C(O), CH или C(A^{48}), где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, N(A^{49}), O,

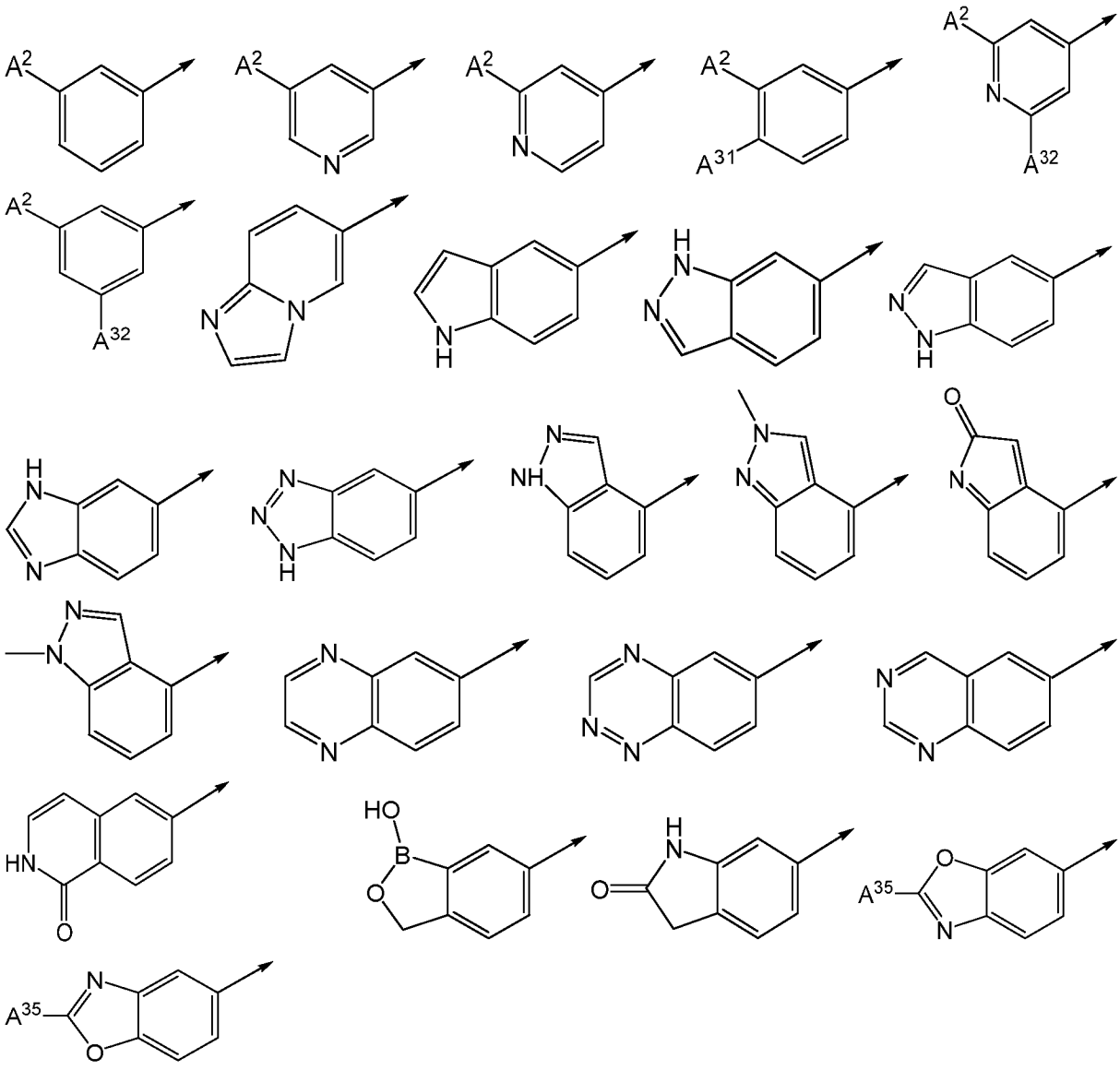
C(O), CH или C(A^{49}), где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47}, Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5);

A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH;

и где

G^1, G^2, G^3, G^4 независимо выбран из N, CH, C(O), NH или N(C_{1-2}-алкила); и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из следующих формул



где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими,

предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

A^{31} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила);

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

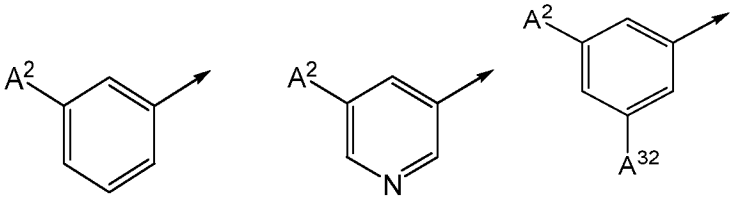
В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O,

–OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, – C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{35} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

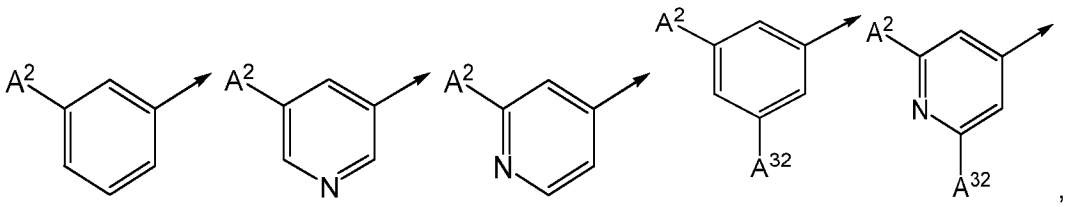
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C1- 3-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

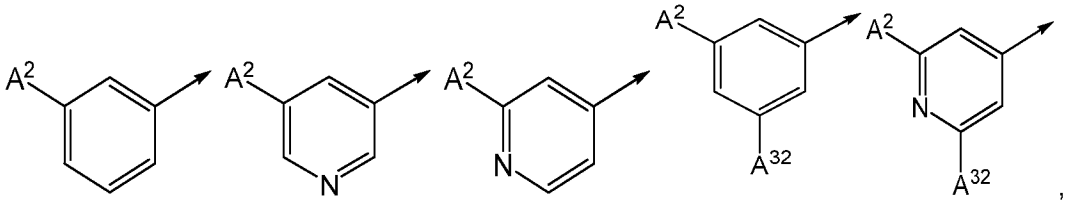


,

где

A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



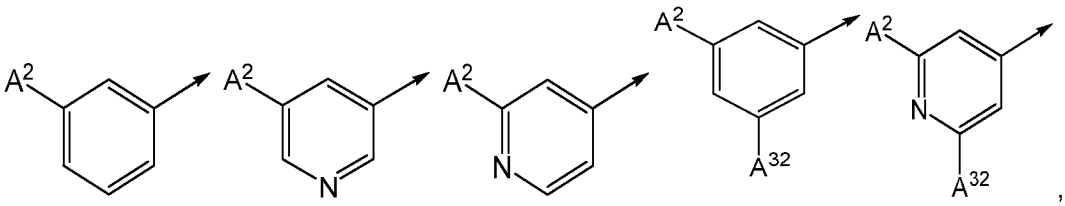
,

где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

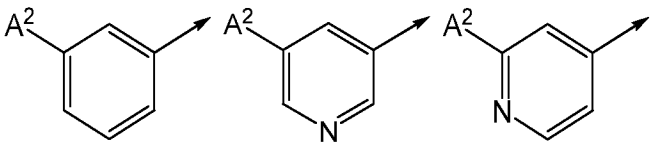


где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

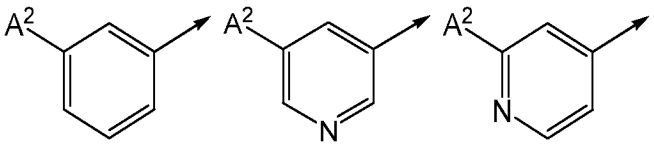


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*,

–C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

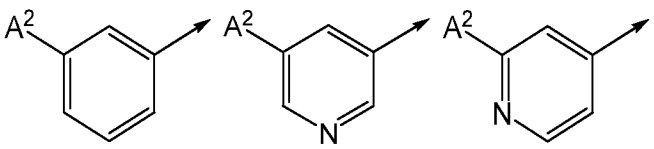
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

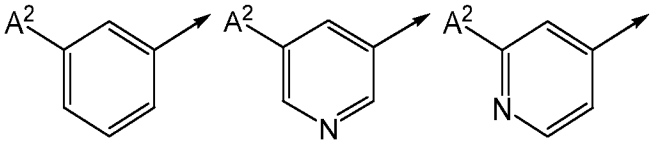


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–3}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где

указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

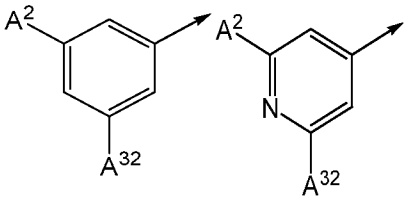
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–3}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–$O–(C_{1–3}$-алкила) и $–C_{1–3}$-алкилен-OH.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

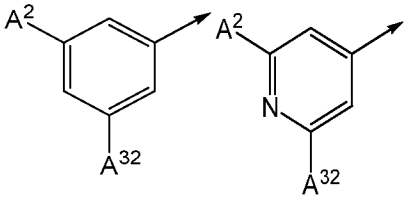


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$-алкила), $-O-(C_{1-3}$-галогеналкила), -OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



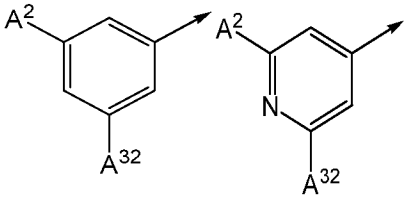
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где

каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

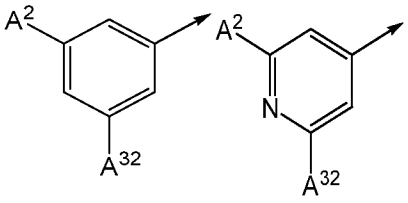


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

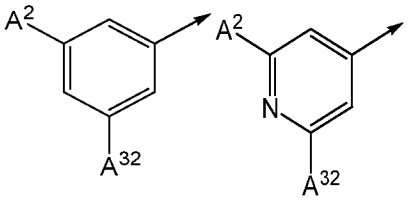


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –$C_{1–3}$-алкилен-OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



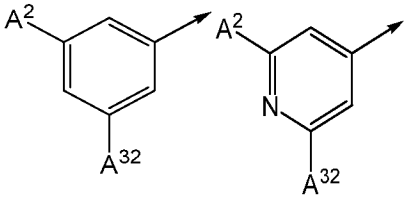
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галоген, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–

OR* , –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

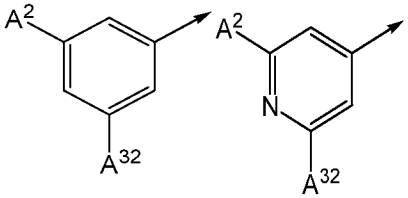


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



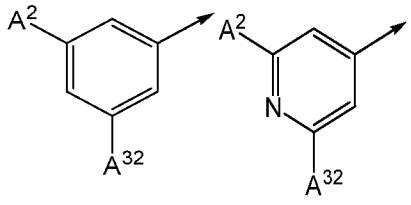
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где

указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$-алкила), $-O-(C_{1-3}$-галогеналкила), –OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

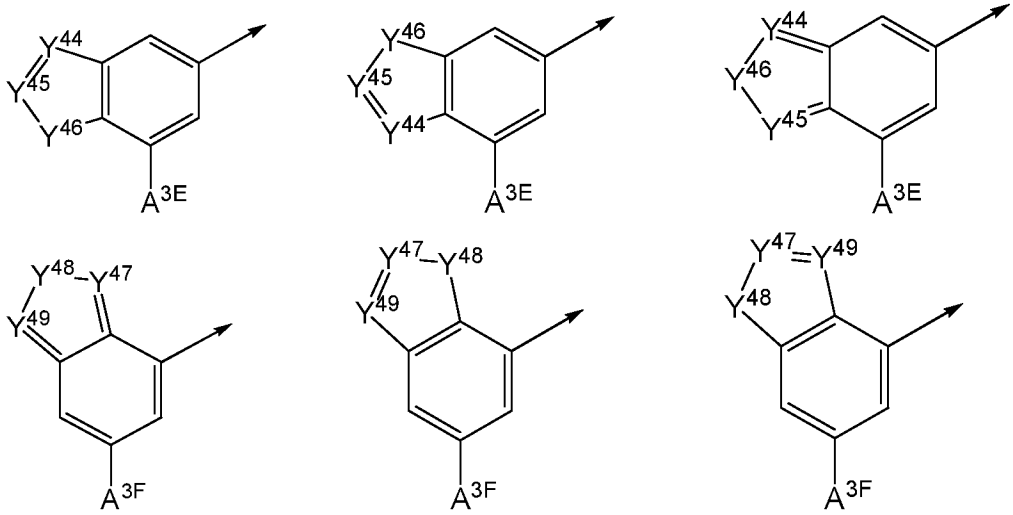


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$-алкила), $-O-(C_{1-3}$-галогеналкила), –OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–O–(C_{1-3}-алкила) и $-C_{1-3}$-алкилен–OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, –F, –Cl, $-OCH_3$.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



где

Y^{44} представляет собой N, CH или $C(A^{44})$, где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, CH или $C(A^{45})$, где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой NH, $N(A^{46})$, O, C(O), CH_2 или $CH(A^{46})$, где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44} и Y^{45} представляет собой N или Y^{46} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$; и где

A^{3E} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(фенила); В другом предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, и более предпочтительно A^{3E} представляет собой водород;

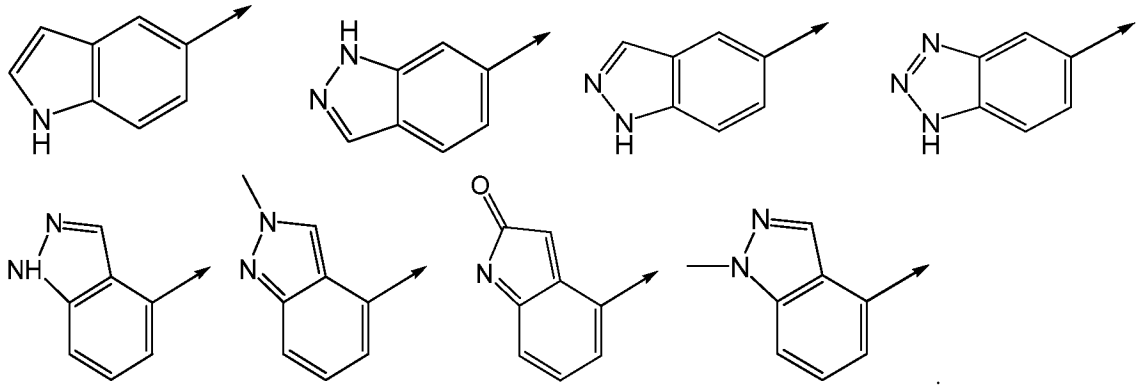
и где

Y^{47} представляет собой N, CH или $C(A^{47})$, где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой NH, $N(A^{48})$, O, C(O), CH_2 или $CH(A^{48})$, где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, CH или $C(A^{49})$, где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47} и Y^{49} представляет собой N или Y^{48} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

A^{3F} выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F}

выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH; и более предпочтительно A^{3F} представляет собой водород.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



Каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x, где предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^1, X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно по меньшей мере один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и X^1 представляет собой CH.

E выбран из –CH_2–, –CHR^x–, –CR^x_2–, –NH–, –NR^x– и –O–, –L^1–L^2– и –L^2–L^1–, где L^1 выбран из –CH_2–, –CHR^x–, –CR^x_2–, –NH–, –NR^x– и –O–, и L^2 выбран из –CH_2–, –CHR^x– и –CR^x_2–. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный E выбран из –CH_2–, –NH–, –O–, –CH_2–O–, –O–CH_2–, –CH_2–NH–, –NH–CH_2– и –CH_2–CH_2–. Предпочтительно E выбран из CH_2–, –O–, –CH_2–O–, –O–CH_2– и –CH_2–CH_2–. Более предпочтительно E выбран из CH_2–, –O–, –CH_2–O– и –CH_2–CH_2–. В очень предпочтительном варианте осуществления E представляет собой CH_2.

Следует понимать, что кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}; количество групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2, или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо A замещено одной или несколькими группами R^x, и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная группа R^x представляет собой –F, и где предпочтительно указанная группа R^x, представляющая

собой –F, находится в положении 3 кольца A, причем указанное положение соединяет указанное кольцо A с системой колец X^1, X^2, X^3.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x.

В предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одной или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, – (C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

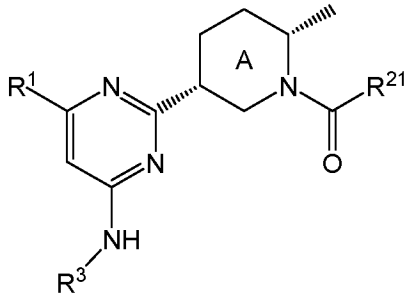
В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где указанный R^{xa} выбран независимо из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно

замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенил и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–C_{1-2}-алкила, –NH–C_{1-2}-алкила, –N(C_{1-2}-алкила)$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –W–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –(C_{1-2}-алкилен)– или –O–(C_{1-2}-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из -F , и –OH.

В еще одном очень предпочтительном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XIIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(XIIb), где

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила,

–O–($C_{1–6}$-алкила), –O–($C_{1–6}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3 -6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-4}-алкилен)-OR*, -(C_{1-2}-алкилен)-O-($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–($C_{1–4}$-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем

каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C_{1-3}-алкила, -CHF_2, -CF_3, -O-(C_{1-2}-алкила), -$OCHF_2$, -$OCHF_3$, -OH, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-2}-алкилен)–N(R°°)$_2$, –O–(C_{1-2}-алкилен)–C(O)N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –O–(C_{1-2}-алкила), –O–(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем,

выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, $-C_{1-3}$-алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 циклических гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического

гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4 циклтческих гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, –OH, $–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–$C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –

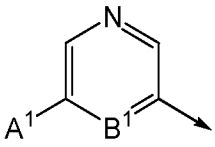
C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

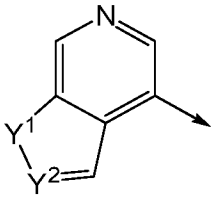
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –

($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)-N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из – $C_{1–2}$-алкила, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



(A)

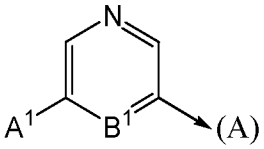


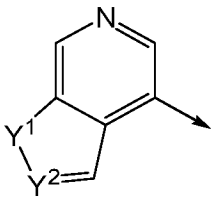
(B), где

Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, а A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R* ; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный

из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

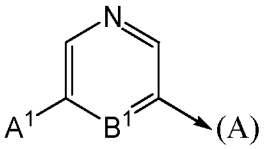
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиразолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиразолил независимо необязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)

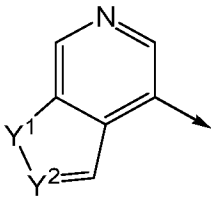

(A)


(B), где

Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-3}$-алкил), $N(C_{1-2}$-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-3}$-алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, –OH, $-O-(C_{1-2}$-алкилен)–OR*, $-O-(C_{1-2}$-алкилен)-$N(R^{\circ\circ})_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$-алкила), $-O-(C_{1-2}$-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

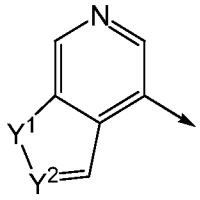
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)


(A)


(B), где

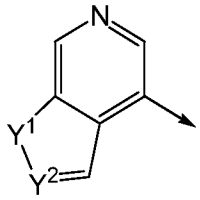
Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-3}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –CHF_2, –CF_3, –O–($C_{1–2}$-алкила), –$OCHF_2$, –$OCHF_3$, –OH, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–OR*, –O–($C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –O–($C_{1–2}$-алкила), –O–($C_{1–2}$-галогеналкила), –OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



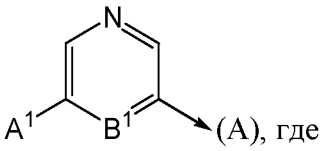
(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-2}-алкил), N(C_{1-2}-алкилен)-O-(C_{1-2}-алкил) или CH_2, и Y^2 представляет собой N или CH, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (B)



(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-2}-алкил), предпочтительно Y^1 представляет собой NH или N(CH_3), и Y^2 представляет собой CH, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

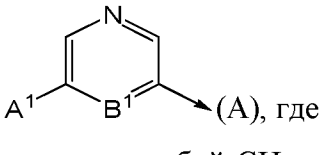
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–OCHF_2$, $-OCHF_3$, -OH, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-(C_{1-2}-алкила), -O-(C_{1-2}-галогеналкила), -OH, -O-(C_{1-2}-алкилен)-OR*, -O-(C_{1-2}-алкилен)–N(R°°)$_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)

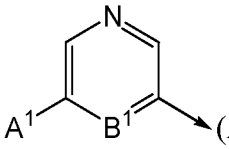


(A), где

B^1 представляет собой CH, и A^1 выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–OCHF_2$, $–OCHF_3$, -OH, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–2}$-алкила), $–O–(C_{1–2}$-галогеналкила), –OH, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–OR*, $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–N(R°°)$_2$ и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, и где каждый R°° независимо выбран из H, C_{1-2}-алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным

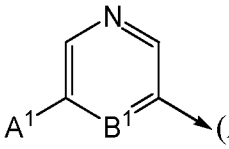
из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где B^1 представляет собой CH, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

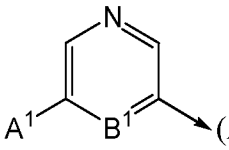
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $-C_{1-2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 имеет формулу (A)



(A), где

B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, в еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном

предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

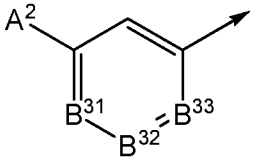
В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-C_{1-6}-алкила и –O–$C_{1–6}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-3}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -O-C_{1-2}-алкила и –O–$C_{1–3}$-галогеналкила. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, -C_{1-2}-алкила, C_1-галогеналкила, -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, –CH_3 и –OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH_3 и -OCH_3. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении

(положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой фенил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

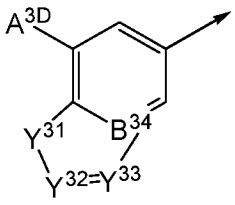
В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3, заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-(C_{1-6}-алкила), -O-(C_{1-6}-галогеналкила), -(C_{1-6}-алкилен)-OR*, -(C_{1-6}-алкилен)-NR*R*, -O–(C_{1-6}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-6}-алкилен)–NR*R*, –OH, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R**)–C(O)R*, –N(R**)–C(O)–OR*, –N(R**)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, $–SO_2R$*, $–SO_2OR$*, $–SO_2$ NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, циклопропила, циклобутил, оксетанила, -C_{1-2}-алкилен-OH, -C_{1-2}-алкилен-O(C_{1-2}-алкила), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-

алкилена, такого как -CH_2-CH_2- и -CH_2-CH_2-CH_2-, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

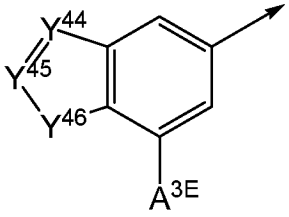
В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G).



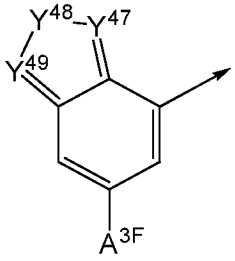
(C)



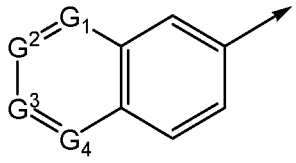
(D)



(E)



(F)



(G)

где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), где A^{31} выбран из -C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, -F, -Cl, -O(C_{1-2}-алкила), -OH, -NHC(O)(C_{1-2}-алкила);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O–(C_{1-4}-алкила), –O–(C_{1-4}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $–C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–4}$-алкила), $–O–(C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N, CH или $C(A^{33})$, где A^{33} выбран из $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила);

$ZZZA^2$ выбран из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–OH, $–NHC(O)–C_{1–2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо

выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O–(C_{1-4}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, -NHC(O)(циклопропила), -NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, –O–(C_{1-4}-алкила), –O–(C_{1-4}-галоалкила)–OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–OH, –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, –O–(C_{1-3}-алкила), –O–(C_{1-3}-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

и где

Y^{31} представляет собой N, CH или C(A^{41}), где A^{31} выбран из метила и этила; Y^{32} представляет собой N, CH или C(A^{32}), где A^{32} выбран из метила и этила; Y^{33} представляет собой N, CH или C(A^{33}), где A^{33} выбран из метила и этила; и где B^{34} представляет собой N;

A^{3D} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3D} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, N(A^{44}), C(O), CH или C(A^{44}), где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, N(A^{45}), C(O), CH или C(A^{45}), где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, N(A^{46}), O, C(O), CH или C(A^{46}), где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44}, Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5); и где

A^{3E} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH;

и где

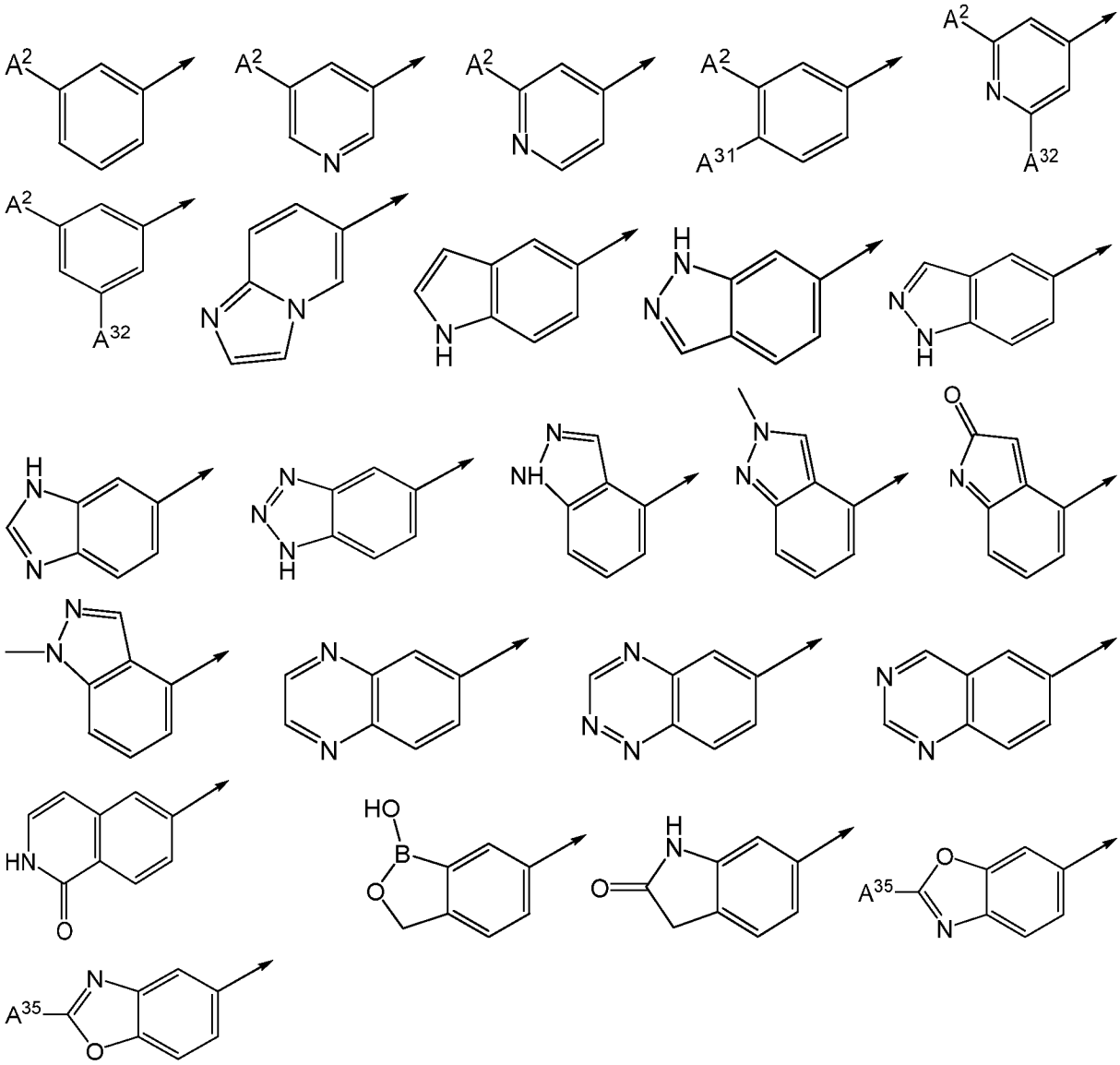
Y^{47} представляет собой N, NH, N(A^{47}), C(O), CH или C(A^{47}), где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, N(A^{48}), C(O), CH или C(A^{48}), где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, N(A^{49}), O, C(O), CH или C(A^{49}), где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47}, Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5);

A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH;

и где

G^1, G^2, G^3, G^4 независимо выбраны из N, CH, C(O), NH или N(C_{1-2}-алкила); и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из следующих формул



где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-}

$_4$-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), =O, –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-4}$-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$-алкила), $-O-(C_{1-4}$-галогеналкила), –OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), =O, –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$-алкила), $-O-(C_{1-3}$-галогеналкила), –OH, =O, $-C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила;

A^{31} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила);

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, $-O(C_{1-2}$-алкила), =O, –OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$-алкила), $-NHC(O)-C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$-алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4

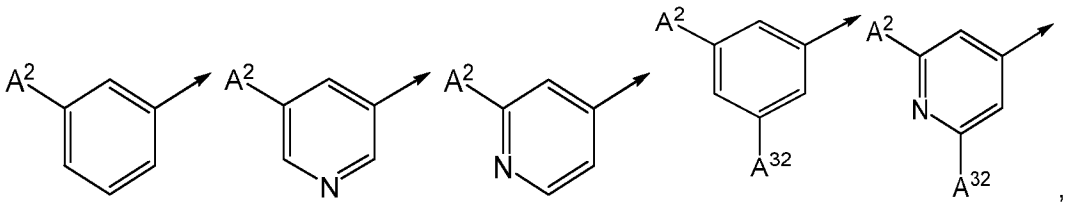
гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), -O-(C_{1-4}-галогеналкила), -OH , =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и фенила;

В другом предпочтительном варианте осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{35} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

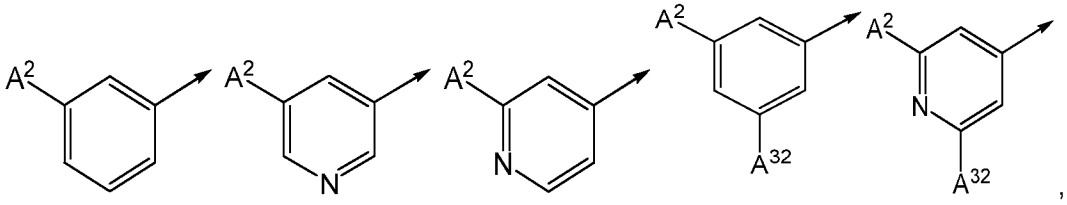


,

где

A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



,

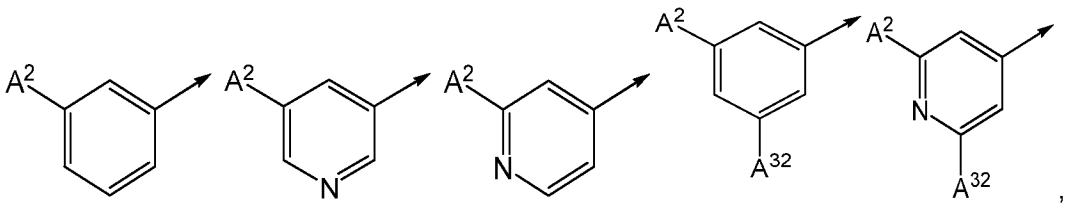
где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо

выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



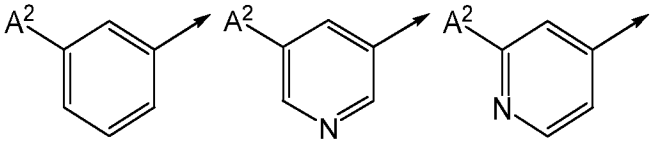
,

где

A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–$C_{1–2}$-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, при этом каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

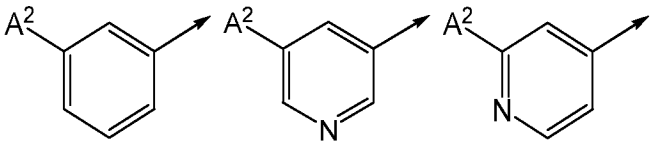


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или

несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

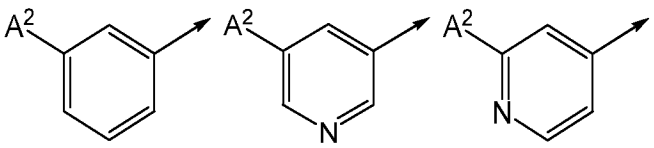
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолил, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

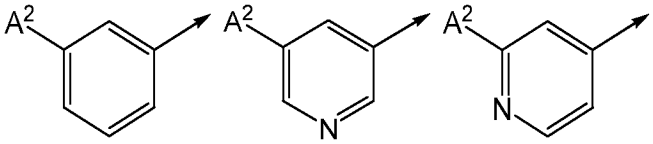


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-

алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила.

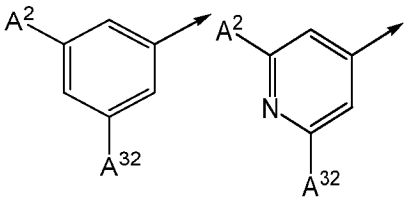
В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–O–($C_{1–3}$-алкила) и –$C_{1–3}$-алкилен-OH.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

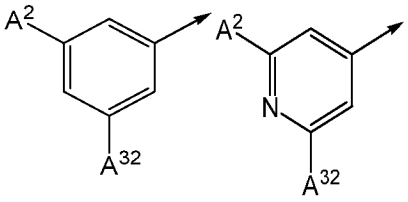


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, -C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, -O-(C_{1-3}-алкила), -O-(C_{1-3}-галогеналкила), -OH, =O, -C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



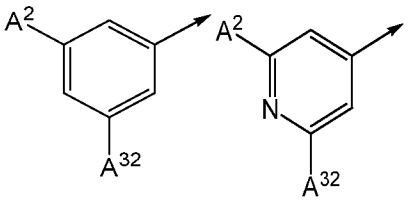
, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, –$C_{1–3}$-алкила, –$C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–3}$-алкила), =O, –OH, –NHC(O)($C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)–C_{1-2}-алкилен–O($C_{1–2}$-алкила), –C(O)NH($C_{1–2}$-алкила), –C(O)N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила,

пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

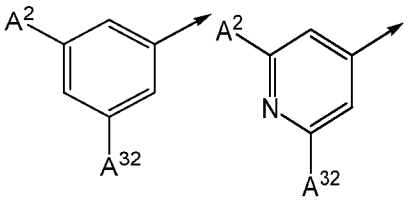


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–3}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)NH(C_{1–2}$-алкила), $–C(O)N(C_{1–2}$-алкила$)_2$, –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

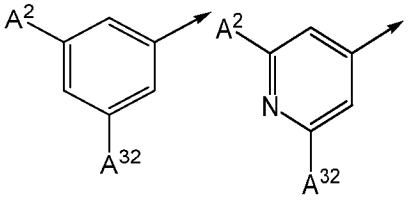


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $–C_{1–3}$-алкила, $–C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–3}$-алкила), –OH, $–NHC(O)(C_{1–2}$-алкила), $–NHC(O)–C_{1-2}$-алкилен–$O(C_{1–2}$-алкила), –NHC(O)(циклопропила), –NHC(O)(фенила), и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолил, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $-C_{1-3}$-алкила, C_{1-3}-галогеналкила, $-O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1–3}$-алкилен–$O–(C_{1–3}$-алкила) и $–C_{1–3}$-алкилен-OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–CH_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, –F, –Cl, $–OCH_3$.

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



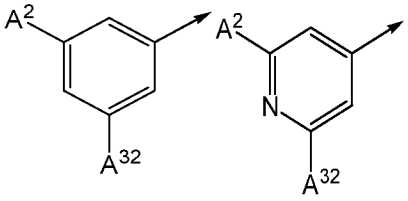
, где

A2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, тетрагидропиранила, циклопропила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-

галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

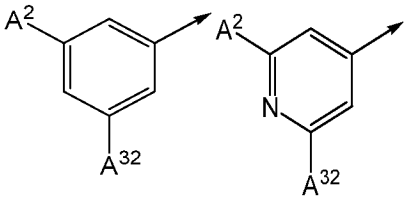


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, тиофенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксазолила, тиазолила, оксадиазолил, тиадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, –$C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, –O–($C_{1–3}$-алкила), –O–($C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, –$C_{1–3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –$C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, –O($C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

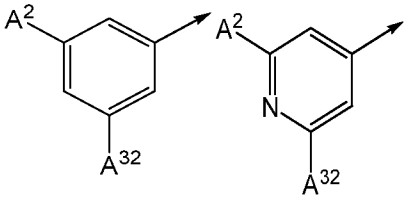


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), – OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-галогеналкила и фенила; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $–C_{1–2}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –F, –Cl, $–O(C_{1–2}$-алкила).

В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул

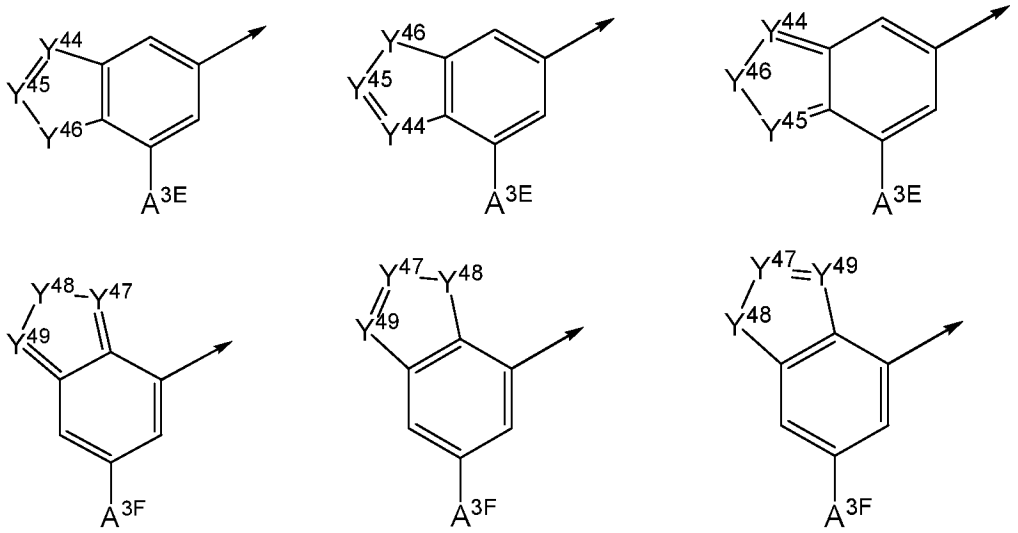


, где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил выбран из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, фуранила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила и тетразолила, и где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, тетрагидропиранила, $–C_{1–3}$-алкила, $C_{1–3}$-галогеналкила, $–O–(C_{1–3}$-алкила), $–O–(C_{1–3}$-галогеналкила), –OH, =O, $–C_{1-3}$-алкилен–O–$(C_{1–3}$-алкила) и $–C_{1-3}$-алкилен–OH; и где

A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), и где предпочтительно A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, –CH_3, –CHF_2, –CF_3, –F, –Cl, –OCH_3.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



где

Y^{44} представляет собой N, CH или C(A^{44}), где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, CH или C(A^{45}), где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой NH, N(A^{46}), O, C(O), CH_2 или CH(A^{46}), где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{44} и Y^{45} представляет собой N или Y^{46} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5); и где

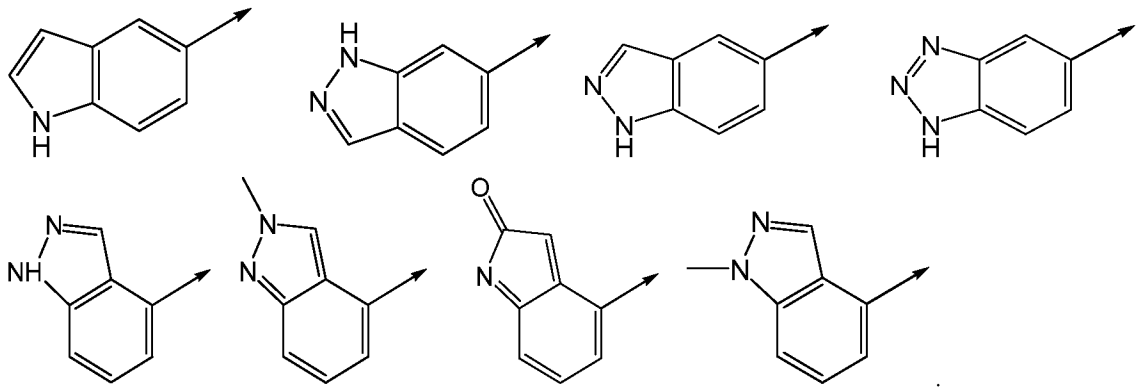
A^{3E} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3E} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, и более предпочтительно A^{3E} представляет собой водород;

и где

Y^{47} представляет собой N, CH или C(A^{47}), где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой NH, N(A^{48}), O, C(O), CH_2 или CH(A^{48}), где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, CH или C(A^{49}), где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где по меньшей мере один из указанных Y^{47} и Y^{49} представляет собой N или Y^{48} представляет собой NH, N(CH_3) или N(C_2H_5);

A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH, –NHC(O)(C_{1-2}-алкила), –C(O)NH(C_{1-2}-алкила), –C(O)N(C_{1-2}-алкила)$_2$, –NHC(O)(фенила); В еще одном предпочтительном варианте осуществления A^{3F} выбран из водорода, –C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, –F, –Cl, –O(C_{1-2}-алкила), =O, –OH; и более предпочтительно A^{3F} представляет собой водород.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^3 выбран из формул



Следует понимать, что кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}; количество групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2, или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо A замещено одной или несколькими группами R^x, и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая

группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x, где любые две группы R^x, предпочтительно соседние группы R^x, в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}. В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21}, тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21}, является заместителем в положении 2 кольца A.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x, где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21}. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанная группа R^x представляет собой –F, и где предпочтительно указанная группа R^x, представляющая собой –F, находится в положении 3 кольца A, причем указанное положение соединяет указанное кольцо A с системой колец X^1, X^2, X^3.

В предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x.

В предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одной или несколькими OH, C_{1-6}-алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH. В другом предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из

водорода, C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила, C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одной или двумя OH, и C_{3-4}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22}, где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила, C_{1-2}-галогеналкила и C_{3-4}-циклоалкила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2}-алкила и циклопропила. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. В еще одном очень предпочтительном варианте осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–4}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–4}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2}-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклила), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N($C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, $C_{1–3}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $C_{1–2}$-галогеналкила, –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного

одним или несколькими R^{xa}), –O–($C_{1–2}$-алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –($C_{1–2}$-алкилен)– или –O–($C_{1–2}$-алкилен)–, и где указанный R^{xa} выбран независимо из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –NH–$C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, –N(C_{1-2}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})$_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –($C_{1–2}$-алкилен)– или –O–($C_{1–2}$-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R^{x} независимо выбран из –галогена, –OH, –O–$C_{1–2}$-алкила, –NH–$C_{1–2}$-алкила, –N($C_{1–2}$-алкила)$_2$, =O, $C_{1–3}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, –W–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой –($C_{1–2}$-алкилен)– или –O–($C_{1–2}$-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и $C_{3–6}$-

циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из -F и –OH.

Конкретными примерами, а также очень предпочтительными соединениями и вариантами осуществления настоящего изобретения являются любые соединения с 00001 по 00168. Таким образом, в еще одном предпочтительном варианте осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из любого из соединений с 00001 по 00168.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что соединения по настоящему изобретению связываются с p300 (также называемым EP300 или E1A-связывающим белком p300) и CBP (также известным как CREB-связывающий белок или CREBBP), которые представляют собой два структурно очень сходных белка, коактивирующих транскрипцию. Не желая ограничиваться теорией, считается, что это связывание является основной причиной активности соединений по настоящему изобретению, как указано в настоящем документе. Кроме того, полагают, что соединения по настоящему изобретению связываются с бромодоменами p300 и CBP.

Поэтому предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению связывались с бромодоменом p300 и/или бромодоменом CBP, и были активны при EC50 10000 нМ или менее, предпочтительно 2000 нМ или менее, более предпочтительно 1000 нМ или менее, даже более предпочтительно 500 нМ или менее, еще более предпочтительно 200 нМ или менее, еще более предпочтительно 100 нМ или менее, еще более предпочтительно 50 нМ или менее, еще более предпочтительно 20 нМ или менее, еще более предпочтительно 10 нМ или менее.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси, и необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или носителей.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси, при этом соединение предназначено для применения в лечении, облегчении течения или профилактике рака.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или облегчения течения рака, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или облегчения течения рака путем предотвращения или замедления развития лекарственной устойчивости, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения, имеющего формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси, для изготовления лекарственного средства для лечения или облегчения течения рака.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения, имеющего формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси, для изготовления лекарственного средства для лечения или облегчения течения рака путем предотвращения или замедления развития устойчивости к лекарственным средствам.

Тип рака, который можно лечить с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению, как правило, выбирают из немеланомного рака кожи, аденокарциномы пищевода, глиобластомы, рака мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, рака пищевода и желудка, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака эндометрия, аденокарциномы шейки матки, плоскоклеточного рака пищевода, рака молочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи, герминогенной опухоли, мелкоклеточного рака легкого, рака яичников, саркомы мягких тканей, гепатоцеллюлярной карциномы, колоректальной аденокарциномы, плоскоклеточного рака шейки матки, холангиокарциномы, рака предстательной железы, уротелиальной карциномы верхних отделов мочевыводящих путей, диффузной глиомы, колоректального рака, ампулярной карциномы, адренокортикальной карциномы, рака головы и шеи, почечной светлоклеточной карциномы,

гепатобилиарного рака, глиомы, неходжкинской лимфомы, мезотелиомы, рака слюнных желез, почечной несветлоклеточной карциномы, разных нейроэпителиальных опухолей, феохромоцитомы, опухоли тимуса, множественной миеломы, почечно-клеточного рака, рака кости, рака поджелудочной железы, лейкемии, опухолей периферической нервной системы, рака щитовидной железы, В-лимфобластного лейкоза, моноклонального В-клеточного лимфоцитоза, лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, опухоли Вильмса, в частности, меланомы и немелкоклеточного рака легкого, в частности, меланомы и немелкоклеточного рака легкого. Вышеуказанные заболевания обычно демонстрируют частоту мутаций более 3% RTK (EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, KIT, FGF1, FGFR1, IGF1, IGFR, VEGFA, VEGFB, KDR) и/или членов пути MAPK (KRAS, HRAS, BRAF, RAF1, MAP3K1/2/3/4/5, MAP2K1/2/3/4/5, MAPK1/3/4/6/7/8/9/12/14, DAB, RASSF1, RAB25).

В другом варианте осуществления опухоль может представлять собой адренокортикальную карциному, астроцитому, базально-клеточную карциному, карциноидную карциному, карциному сердца, холангиокарциному, хордому, хронические миелопролиферативные новообразования, краниофарингиому, протоковую карциному in situ, эпендимому, внутриглазную меланому, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), гестационную трофобластическую болезнь, глиому, гистиоцитоз, лейкоз {например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз), лимфому (например, лимфому Беркитта [неходжкинскую лимфому], кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, грибовидный микоз, синдром Сезари, лимфому, связанную со СПИДом, фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому), меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, миелому (например, множественную миелому), миелодиспластический синдром, папилломатоз, параганглиому, феохромоцитому, плевролегочную бластому, ретинобластому, саркому (например, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому, рабдомиосаркому, саркому матки, сосудистую саркому), опухоль Вильмса, и/или рак коры надпочечников, заднего прохода, аппендикса, желчного протока, мочевого пузыря, кости, головного мозга, молочной железы, бронхов, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаз, маточной трубы, желчного

пузыря, желудочно-кишечного тракта, зародышевых клеток, головы и шеи, сердца, кишечника, почки (например, опухоль Вильмса), гортани, печени, легкого (например, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого), рта, полости носа, полость рта, яичника, поджелудочной железы, прямой кишки, кожи, желудка, яичек, горла, щитовидной железы, полового члена, глотки, брюшины, гипофиза, предстательной железы, прямой кишки, слюнной железы, мочеточника, уретры, матки, влагалища, вульвы, или невриному слухового нерва, острый лейкоз, острый лимфолейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый Т-клеточный лейкоз, базально-клеточную карциному, карциному желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, бронхогенную карциному, рак шейки матки, хондросаркому, хордому, хориокарциному, хронический лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, цистаденокарциному, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, диспролиферативные изменения, эмбриональный рак, рак эндометрия, эндотелиосаркому, эпендимому, эпителиальную карциному, эритролейкемию, рак пищевода, эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы, эссенциальную тромбоцитемию, опухоль Юинга, фибросаркому, фолликулярную лимфому, герминогенный рак яичка, глиому, глиобластому, глиосаркому, болезнь тяжелых цепей, рак головы и шеи, гемангиобластому, гепатому, гепатоцеллюлярный рак, гормононечувствительный рак предстательной железы, лейомиосаркому, лейкемию, липосаркому, рак легкого, лимфагиоэндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфобластный лейкоз, лимфому, лимфоидные злокачественные новообразования Т- или В-клеточного происхождения, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, мезотелиому, множественную миелому, миелолейкоз, миелому, миксосаркому, нейробластому, срединную карциному NUT (NMC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), олигодендроглиому, рак полости рта, остеогенную саркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папиллярную аденокарциному, папиллярную карциному, пинеалому, истинную полицитемию, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак кишечника, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому, рак сальных желез, семиному, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, солидную опухоль (карциному и саркому), мелкоклеточный рак легкого, рак желудка, плоскоклеточный рак, s)movioma, карциному потовой железы, рак щитовидной железы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль яичек, рак матки или опухоль Вильмса.

Опухоль также может представлять собой опухоль, которая зависит от передачи сигналов андрогенового рецептора (AR) или которая сверхэкспрессирует c-Myc, или опухоль, при которой происходит активация функции CBP и/или p300. Поддающиеся лечению виды рака включают те, которые экспрессируют AR или иным образом связаны с AR, те, которые несут мутации с потерей функции в CBP или p300, и те, которые имеют активированный CBP и/или p300. Рак, который можно лечить, включает, но без ограничения, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак легких, лимфому и лейкемию. Рак предстательной железы может представлять собой, например, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC). Рак легкого может представлять собой, например, немелкоклеточный рак легкого или мелкоклеточный рак легкого.

Соединения, обеспеченные в настоящем документе, можно вводить в виде соединений как таковых или они могут быть составлены в виде лекарственных средств. Лекарственные средства/фармацевтические композиции могут необязательно содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как носители, разбавители, наполнители, дезинтегрирующие вещества, смазывающие вещества, связующие вещества, красители, пигменты, стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты и/или усилители растворимости, или любую их комбинацию.

В частности, фармацевтические композиции могут содержать один или несколько усилителей растворимости, таких как, например, полиэтиленгликоль, включая полиэтиленгликоль с молекулярной массой в диапазоне от около 200 до около 5000 Да, этиленгликоль, пропиленгликоль, неионогенные поверхностно-активные вещества, тилоксапол, полисорбат 80, макрогол-15-гидроксистеарат, фосфолипиды, лецитин, димиристоилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилхолин, циклодекстрины, α-циклодекстрин, β-циклодекстрин, γ-циклодекстрин, гидроксиэтил-β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, гидроксиэтил-γ-циклодекстрин, гидроксипропил-γ-циклодекстрин, дигидроксипропил-β-циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина, сульфобутиловый эфир γ-циклодекстрина, глюкозил-α-циклодекстрин, глюкозил-β-циклодекстрин, диглюкозил-β-циклодекстрин, мальтозил-α-циклодекстрин, мальтозил-β-циклодекстрин, мальтозил-γ-циклодекстрин, мальтотриозил-β-циклодекстрин, мальтотриозил-γ-циклодекстрин, димальтозил-β-циклодекстрин, метил-β-циклодекстрин, карбоксиалкилтиоэфиры, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон,

сополимеры винилацетата, винилпирролидон, лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия или любую их комбинацию.

Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или крахмал тапиоки), натрия гликолят крахмала, кроскармеллоза натрия и некоторые сложные силикаты, и связывающие вещества для грануляции, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, могут быть включены смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей желатиновых капсул. В указанном случае предпочтительные вспомогательные вещества включают лактозу, крахмал, целлюлозу или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. В случае водных суспензий и/или эликсиров агент можно объединять с различными подсластителями или ароматизаторами, окрашивающими веществами или красителями, с эмульгаторами и/или суспендирующими агентами и разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, а также с комбинациями указанных веществ.

Фармацевтические композиции могут быть составлены способами, известными специалистам в данной области, такими как способы, опубликованные в "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Pharmaceutical Press, 22-е издание. Фармацевтические композиции могут быть составлены в виде дозированных форм для перорального, парентерального, такого как внутримышечного, внутривенного, подкожного, интрадермального, внутриартериального, внутрисердечного, ректального, назального, наружного, пульмонального или вагинального введения. Дозированные формы для перорального введения включают таблетки, покрытые оболочкой и не покрытые оболочкой, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, леденцы, пастилки, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки и гранулы для растворения, диспергируемые порошки и гранулы, лекарственные жевательные резинки, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Дозированные формы для парентерального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, дисперсии, а также порошки и гранулы для растворения. Эмульсии являются предпочтительной дозированной формой для парентерального введения. Дозированные

формы для ректального и вагинального введения включают суппозитории и овулы. Дозированные формы для пульмонального введения можно вводить путем ингаляции и инсуффляции, например, с помощью ингалятора отмеренных доз. Дозированные формы для наружного применения включают кремы, гели, мази, мази, пластыри и трансдермальные системы доставки.

Соединения формулы (I) или вышеописанные фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), могут быть введены субъекту любым удобным способом введения, либо системно/периферически, либо в участок желаемого действия, включая, но без ограничения, один или несколько из: перорального (например, в виде таблетки, капсулы или применяемого внутрь раствора), местного (например, трансдермально, интраназально, окулярно, буккально и сублингвально), парентерального (например, методом инъекций или инфузий, включая к примеру подкожное, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, интракардиальное, интратекальное, внутрипозвоночное, внутрикапсулярное, подкапсулярное, интраорбитальное, интраперитонеальное, интратрахеальное, под кутикулу, внутрисуставное, субарахноидальное или подложечное введение с помощью, например, импланта депо, например, подкожно или внутримышечно), легочного (например, путем ингаляции или инсуффляции препарата, используя, например, аэрозоль, например, через рот или нос), гастроинтестинального, внутриматочного, внутриглазного, подкожного, глазного (включая интравитреальное или межкамерное), ректального и вагинального введения.

Если указанные соединения или фармацевтические композиции вводят парентерально, тогда примеры такого введения включают одно или несколько из: внутривенного, внутриартериального, интраперитонеального, интратекального, интравентрикулярного, интрауретального, интрастернального, внутрисердечного, интракраниального, внутримышечного или подкожного введения соединений или фармацевтических композиций, и /или используя методы инфузии. В случае парентерального введения соединения лучше всего использовать в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество солей или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоническим по отношению к крови. Водные растворы при необходимости должны быть соответствующе забуферены (предпочтительно до pH от 3 до 9). Приготовление подходящих парентеральных составов в стерильных условиях может быть легко достигнуто путем

стандартных фармацевтических методов, хорошо известных специалистам в данной области.

Указанные соединения или фармацевтические композиции можно также вводить перорально в виде таблеток, капсул, овул, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать вкусовые или окрашивающие вещества для немедленного, замедленного, модифицированного, пролонгированного, прерывистого или контролируемого высвобождения.

Альтернативно, указанные соединения или фармацевтические композиции могут применяться в виде суппозитория или пессария, или применяться наружно в форме геля, гидрогеля, лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Соединения по настоящему изобретению могут также применяться дермально или трансдермально, например, при использовании кожного пластыря.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить с помощью систем с замедленным высвобождением. Подходящие примеры композиций с замедленным высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в форме формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Матрицы замедленного высвобождения включают, например, полилактиды (см., например, US 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman, U. et al., Biopolymers 22:547-556 (1983)), поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (R. Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 (1981), и R. Langer, Chem. Tech. 12:98-105 (1982)), этиленвинилацетат (R. Langer et al., Id.) или поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту (EP 133988). Фармацевтические композиции с замедленным высвобождением также включают липосомально захваченные соединения. Липосомы, содержащие соединение по настоящему изобретению, могут быть получены способами, известными в данной области, такими как, например, способы, описанные в любом из: DE3218121; Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 82:3688-3692 (1985); Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 77:4030-4034 (1980); EP0052322; EP0036676; EP088046; EP0143949; EP0142641; JP 83-118008; US 4,485,045; US 4,544,545; и EP0102324.

Указанные соединения или фармацевтические композиции можно также вводить пульмональным путем, ректальным путем или окулярным путем. При офтальмологическом применении они могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, с отрегулированным pH, стерильном солевом раствое или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, с отрегулированным pH, стерильном солевом растворе, необязательно в комбинации с

консервантом, таким как хлорид бензалкония. В качестве альтернативы композиции могут быть составлены в виде мази, такой как петролатум.

Предусмотрено также изготовление сухих порошкообразных составов соединений формулы (I) для легочного введения, в частности, ингаляции. Такие сухие порошки могут быть изготовлены путем распылительной сушки в условиях, которые обеспечивают по существу аморфный стекловидный или по существу кристаллический биоактивный порошок. Соответственно, сухие порошки соединений по настоящему изобретению могут быть изготовлены в соответствии с процессом эмульгирования/распылительной сушки, раскрытым в WO 99/16419 или WO 01/85136. Распылительную сушку составов растворов соединений по настоящему изобретению можно проводить, например, как в целом описано в "Spray Drying Handbook", 5th ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY (1991), и в WO 97/41833 или WO 03/053411.

Для нанесения местно на кожу указанные соединения или фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или несколькими из следующих веществ: минеральное масло, жидкая нефть, белый вазелин, пропиленгликоль, эмульгирующий воск и вода. В качестве альтернативы они могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, суспендированного или растворенного, например, в смеси одного или нескольких из следующих веществ: минеральное масло, сорбитана моностеарат, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск цетиловых сложных эфиров, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям или фармацевтическим композициям, обеспеченным в настоящем документе, где соответствующее соединение или фармацевтическую композицию следуют вводить любым из следующих путей: пероральным путем; местным путем, в том числе трансдермальным, интраназальным, глазным, буккальным или сублингвальным путем; парентеральным путем с использованием инъекционных методов или инфузионных методов, в том числе подкожным, интрадермальным, внутримышечным, внутривенным, внутриартериальным, внутрисердечным, интратекальным, интраспинальным, интракапсулярным, субкапсулярным, интраорбитальным, интраперитонеальным, интратрахеальным, субкутикулярным, внутрисуставным, субарахноидальным, интрастернальным, интравентрикулярным, интрауретральным или внутричерепным путем; легочным путем, в том числе путем ингаляционной или

инсуффляционной терапии; гастроинтестинальным путем; внутриматочным путем; внутриглазным путем; подкожным путем; офтальмологическим путем, в том числе интравитреальным или внутрикамерным путем; ректальным путем; или вагинальным путем. Особенно предпочтительными путями введения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению являются пероральные формы введения.

Как правило, врач определяет дозировку, которая будет наиболее подходящей для отдельного субъекта. Конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного субъекта могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и индивидуального субъекта, проходящего терапию.

Предлагаемая, но не ограничивающая доза соединений по изобретению для введения человеку (с массой тела приблизительно 70 кг) может составлять от 0,05 до 2000 мг, предпочтительно от 0,1 до 1000 мг активного ингредиента на единицу дозы. Единичную дозу можно вводить, например, 1, 2, 3 или более раз в сутки. Стандартную дозу также можно вводить от 1 до 7 раз в неделю, например, один, два или более раз в сутки. Следует иметь в виду, что может оказаться необходимым внести рутинные изменения в дозировку в зависимости от возраста и веса пациента/субъекта, а также тяжести состояния, подлежащего лечению. Точная доза, а также способ введения в конечном итоге будут на усмотрении лечащего врача.

Соединения формулы (I) можно применять в комбинации с другими терапевтическими агентами, включая, в частности, другие противораковые агенты. Когда соединение по изобретению применяют в комбинации со вторым терапевтическим средством, активным против того же заболевания, доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда соединение применяют отдельно. Комбинация соединения по настоящему изобретению со вторым терапевтическим агентом может включать введение второго терапевтического агента одновременно/совместно или последовательно/отдельно с соединением по настоящему изобретению.

Предпочтительно второй терапевтический агент, который следует вводить в комбинации с соединением по настоящему изобретению, представляет собой противораковое лекарственное средство. Противораковое лекарственное средство, которое следует вводить в комбинации с соединением формулы (I) по настоящему

изобретению, может, например, представлять собой антагонисты рецептора андогена (AR), ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK), ингибитор киназы MAP, ингибитор киназы контрольной точки и/или, как правило, агент, используемый в иммунотерапии рака.

Например, известно, что многие виды рака связаны с экспрессией AR, BRAF, MEK, ERK и/или EGFR. Таким образом, в рамках настоящего изобретения второе терапевтическое средство, которое следует вводить в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой ингибитор AR, BRAF, MEK, ERK и/или EGFR. В частности, не ограничивающие варианты осуществления:

i) указанный антагонист рецептора андогрена представляет собой энзалутамид или комплементарный ингибитор CYP17A1 (17альфа-гидроксилаза/C17,20-лиаза) абиратерон,

ii) указанный BRAFi представляет собой вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, LGX818, PLX4720, TAK-632, MLN2480, SB590885, XL281, BMS-908662, PLX3603, RO5185426, GSK2118436 или RAF265,

iii) указанный MEKi представляет собой AZD6244, траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, MEK162, RO5126766, GDC-0623, PD 0325901, CI-1040, PD-035901, гипотемицин или TAK-733,

iv) указанный ERKi представляет собой уликсертиниб, кориноксеин, SCH772984, XMD8-92, FR 180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, DEL-22379, BIX 02189, ингибитор ERK (CAS № 1049738-54-6), ингибитор ERK III (CAS № 331656-92-9), GDC-0994, хонокиол, LY3214996, CC-90003, дельтонин, VRT752271, TIC10, астрагалозид IV, XMD8-92, VX-11e, могрол или VTX11e, и/или

v) указанный EGFRi представляет собой цетуксимаб, панитумумаб, залутумумаб, нимотузумаб, матузумаб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, нератиниб, вандетаниб, нецитумумаб, осимертиниб, афатиниб, дакомитиниб, AP26113, ингибитор EGFR (CAS № 879127-07-8), ингибитор EGFR/ErbB-2/ErbB-4 (CAS № 881001-19-0), ингибитор EGFR/ErbB-2 (CAS № 179248-61-4), ингибитор EGFR II (BIBX 1382, CAS № 196612-93-8), ингибитор EGFR III (CAS № 733009-42-2), ингибитор EGFR/ErbB-2/ErbB-4 II (CAS № 944341-54-2) или ингибитор PKCβII/EGFR (CAS № 145915-60-2).

В конкретных вариантах осуществления изобретения второй терапевтический агент, вводимый в комбинации с соединением по изобретению, может представлять собой иммунотерапевтический агент, более конкретно иммуноонкологический агент, такой как, например, агент, нацеленный на CD52, PD-L1, CTLA4, CD20 или PD-1.

Агенты, которые могут быть использованы в комбинации с соединением по настоящему изобретению, включают, например, алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб, ритуксимаб.

Второй терапевтический агент может быть также выбран из: ингибитора ангиогенеза опухоли (например, ингибитора протеазы, ингибитора киназы рецептора эпидермального фактора роста или ингибитора киназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов); цитотоксического лекарственного средства (например, антиметаболита, такого как антиметаболиты аналогов пурина и пиримидина); антимитотического агента (например, лекарственное средство, стабилизирующее микротрубочки, или антимитотический алкалоид); координационный комплекс платины; противоопухолевый антибиотик; алкилирующий агент (например, азотистый иприт или нитрозомочевина); эндокринный агент (например, адренокортикостероид, андроген, антиандроген, эстроген, антиэстроген, ингибитор ароматазы, агонист гонадотропин-высвобождающего гормона или аналог соматостатина); или соединение, которое нацелено на фермент или рецептор, которые сверхэкспрессированы и/или иным образом вовлечены в специфический метаболический путь, который неправильно регулируется в опухолевой клетке (например, ингибиторы ATP и GTP фосфодиэстеразы, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы протеинкиназы (такие как серин, ингибиторы треонин- и тирозинкиназы (например, протеинтирозинкиназа Абельсона)) и различные факторы роста, их рецепторы и соответствующие ингибиторы киназы (такие как ингибиторы киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы киназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторы фактора роста фибробластов, ингибиторы рецептора инсулиноподобного фактора роста и ингибиторы киназы рецептора тромбоцитарного фактора роста)); метионин, ингибиторы аминопептидазы, ингибиторы протеасом, ингибиторы циклооксигеназы (например, ингибиторы циклооксигеназы-1 или циклооксигеназы-2), ингибиторы топоизомеразы (например, ингибиторы топоизомеразы I или ингибиторы топоизомеразы II) и ингибиторы полиАДФ-рибозополимеразы (ингибиторы PARP).

Алкилирующий агент, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в сочетании с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, азотистый иприт (такой как циклофосфамид, мехлорэтамин (хлорметин), урамустин, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин или трофосфамид), нитрозомочевину (такую как кармустин, стрептозоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, преднимустин, ранимустин или

семустин), алкилсульфонат (такой как бусульфан, манносульфан или треосульфан), азиридин (такой как гексаметилмеламин (альтретамин), триэтиленмеламин, тиоТЕПА (N,N'N'-триэтилентиофосфорамид), карбохон или триазиквон), гидразин (такой как прокарбазин), триазен (такой как дакарбазин) или имидазотетразины (такие как темозоломид).

Координационный комплекс платины, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в сочетании с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксалиплатин, сатраплатин или тетранитрат триплатина.

Цитотоксическое лекарственное средство, которое может быть использовано в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, антиметаболит, включая антиметаболиты аналоги фолиевой кислоты (такие как аминоптерин, метотрексат, пеметрексед или ралтитрексед), антиметаболиты аналоги пурина (такие как кладрибин, клофарабин, флударабин, 6-меркаптопурин (включая его пролекарственную форму азатиоприн), пентостатин или 6-тиогуанин) и антиметаболиты аналоги пиримидина (такие как цитарабин, децитабин, 5-фторурацил (включая его пролекарственные формы капецитабин и тегафур), флоксуридин, гемцитабин, эноцитабин или сапацитабин).

Антимитотический агент, который может быть использован в качестве противоракового лекарственного средства в сочетании с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, таксан (такой как доцетаксел, ларотаксел, ортатаксел, паклитаксел/таксол или тезетаксел), алкалоид барвинка (такой как как винбластин, винкристин, винфлюнин, виндезин или винорелбин), эпотилон (например, эпотилон A, эпотилон B, эпотилон C, эпотилон D, эпотилон E или эпотилон F) или аналог эпотилона B (например, иксабепилон/азаепотилон B).

Противоопухолевый антибиотик, который может быть использован в качестве противоракового лекарственного средства в сочетании с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, антрациклин (такой как акларубицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, амрубицин, пирарубицин, валрубицин или зорубицин), антрацендион (такой как митоксантрон или пиксантрон) или противоопухолевый антибиотик, выделенный из Streptomyces (такой как актиномицин (включая актиномицин D), блеомицин, митомицин (включая митомицин C) или пликамицин).

Ингибитор тирозинкиназы, который может быть использован в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, афатиниб, акалабрутиниб, алектиниб, апатиниб, акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, канертиниб, креноланиб, цедираниб, кризотиниб, дамнакантал, дазатиниб, дакомитиниб, энтосплетиниб, энтректиниб, эрлотиниб, форетиниб, фостаматиниб, гилтеритиниб, глесатиниб, гефитиниб, ибрутиниб, котиниб, иматиниб, линафаниб, лапатиниб, лестауртиниб, мотесаниб, мубритиниб, нинтеданиб, нилотинибзотиниб, паквитинибзотиниб, ONT-38 , регорафениб, роцилетиниб, радотиниб, саволитиниб, ситраватиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб, саволитиниб, ситраватиниг, тесеватиниб, ваталаниб, вемурафениб или вандетаниб.

Ингибитор топоизомеразы, который может быть использован в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, ингибитор топоизомеразы I (такой как иринотекан, топотекан, камптотецин, белотекан, рубитекан или ламелларин D) или ингибитор топоизомеразы II (например, амсакрин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид или доксорубицин).

Ингибитором PARP, который может быть использован в качестве противоракового лекарственного средства в сочетании с соединением по настоящему изобретению, может быть, например, BMN-673, олапариб, рукапариб, велипариб, CEP 9722, MK 4827, BGB-290 или 3-аминобензамид.

Дополнительные противораковые лекарственные средства также могут быть использованы в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Противораковые лекарственные средства могут содержать биологические или химические молекулы, такие как родственный TNF лиганд, индуцирующий апоптоз, (TRAIL), тамоксифен, амсакрин, бексаротен, эстрамустин, ирофульвен, трабектедин, цетуксимаб, панитумумаб, тозитумомаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб, гемтузумаб, альвоцидиб, селициклиб, аминолевулиновая кислота, метиламинолевулинат, эфапроксирал, порфимер натрия, талапорфин, темопорфин, вертепорфин, алитретиноин, третиноин, анагрелид, триоксид мышьяка, атрасентан, бортезомиб, кармофур, целекоксиб, демеколцин, элескломол, эльсамитруцин, этоглюцид, лонидамин, масолантон митобронитол, митогуазон, митотан, облимерсен, омацетаксин, ситимаген, цераденовек, тегафур, тестолактон, тиазофурин, типифарниб, вориностат или инипариб.

Также биологические препараты, такие как антитела, фрагменты антител, конструкции антител (например, одноцепочечные конструкции) и/или модифицированные антитела (такие как антитела с привитыми CDR, гуманизированные антитела, «полностью гуманизированные» антитела и т.д.), направленные против рака, или опухолевые маркеры/факторы/цитокины, участвующие в пролиферативных заболеваниях, могут быть использованы в комбинированной терапии с соединениями по изобретению. Антитела могут, например, представлять собой иммуноонкологические антитела, такие как адо-трастузумаб, алемтузумаб, атезолизумаб, авелумаб, бевацизумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, капромаб, цетуксимаб, ипилимумаб, нецитумумаб, ниволумаб, панитумумаб, пембролизумаб, пертузумаб, рамуцирумаб, трастузумаб. или ритуксимаб.

Упомянутые выше комбинации могут быть удобно представлены для применения в форме фармацевтического состава. Отдельные компоненты таких комбинаций можно вводить либо последовательно, либо одновременно/сопутствующе в виде отдельных или комбинированных фармацевтических составов любым удобным путем. При последовательном введении либо соединение по настоящему изобретению (т.е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, таутомер, рацемат, энантиомер или диастереомер, или их смесь), либо второй терапевтический агент может быть введены в первую очередь. При одновременном введении комбинацию можно вводить либо в одной и той же фармацевтической композиции, либо в разных фармацевтических композициях. Следует понимать, что при комбинировании в одном препарате два соединения должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и с другими компонентами препарата. При раздельном приготовлении они могут быть представлены в любой удобной форме.

Соединения формулы (I) можно также вводить в сочетании с физиотерапией, такой как лучевая терапия. Лучевую терапию можно начинать до, после или одновременно с введением соединений по изобретению. Например, лучевая терапия может начинаться через 1-10 минут, 1-10 часов или 24-72 часа после введения соединений. Тем не менее, эти временные рамки не следует рассматривать как ограничивающие. Субъект подвергается облучению, предпочтительно гамма-излучению, при этом облучение может быть обеспечено в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, которые вводят в течение нескольких часов, дней и/или недель.

Гамма-излучение может быть доставлено в соответствии со стандартными радиотерапевтическими протоколами с использованием стандартных дозировок и схем.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру, рацемату, энантиомеру или диастереомеру, или их смеси, или к фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеупомянутых соединений в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для применения в лечении или профилактике рака, где соединение или фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации с противораковым лекарственным средством и/или в комбинации с лучевой терапией.

Тем не менее, соединения формулы (I) также можно применять в монотерапии, в частности, при монотерапевтическом лечении или профилактике рака (т.е. без введения каких-либо других противораковых агентов до прекращения лечения соединением(ями) формулы (I). Соответственно, изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру, рацемату, энантиомеру или диастереомеру, или их смеси, или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеупомянутых соединений в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для применения в монотерапевтическом лечении или профилактике рака.

Субъект или пациент, такой как субъект, нуждающийся в лечении или профилактике, может представлять собой животное (например, животное, отличное от человека), позвоночное животное, млекопитающее, грызуна (например, морская свинка, хомяк, крыса), представителя семейства мышиных (например, мышь), представителя семейства псовых (например, собака), представителя семейства кошачьих (например, кошка), представителя семейства свинообразных (например, свинья), представителя семейства лошадиных (например, лошадь), примата, обезьянообразных (например, мартышка или человекообразная обезьяна), мартышек (например, мартышка, бабуин), человекообразных обезьян (например, горилла, шимпанзе, орангутан, гиббон) или человека. В контексте данного изобретения, в частности, предусматривается, что лечению должны подвергаться животных, которые имеют экономическое, агрономическое или научное значение. К научно важным организмам относятся, помимо прочего, мыши, крысы и кролики. Низшие организмы, такие как, например, плодовые мушки, такие как *Drosophila melagonaster*, и нематоды, такие как *Caenorhabditis elegans*, также могут быть использованы в научных подходах.

Неограничивающими примерами сельскохозяйственно важных животных являются овцы, крупный рогатый скот и свиньи, тогда как, например, кошки и собаки могут рассматриваться как экономически важные животные. Предпочтительно субъект/пациент представляет собой млекопитающее; более предпочтительно, субъект/пациент является человеком или отличным от человека млекопитающим (таким как, например, морская свинка, хомяк, крыса, мышь, кролик, собака, кошка, лошадь, обезьяна, человекообразная обезьяна, мартышка, бабуин, горилла, шимпанзе, орангутан, гиббон, овца, крупный рогатый скот или свинья); наиболее предпочтительно субъект/пациент представляет собой человека.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» нарушения или заболевания (например, «лечение» рака) хорошо известен в данной области. «Лечение» нарушения или заболевания подразумевает, что у пациента/субъекта подозревается или было диагностировано нарушение или заболевание. У пациента/субъекта, у которого подозревается нарушение или заболевание, обычно проявляются специфические клинические и/или патологические симптомы, которые квалифицированный специалист может легко отнести к конкретному патологическому состоянию (т.е. диагностировать нарушение или заболевание).

«Лечение» нарушения или заболевания может, например, привести к остановке прогрессирования нарушения или заболевания (например, отсутствие ухудшения симптомов) или задержке прогрессирования нарушения или заболевания (в случае, если прекращение прогрессирования носит только временный характер). «Лечение» нарушения или заболевания может также приводить к частичному ответу (например, облегчению симптомов) или полному ответу (например, исчезновению симптомов) у субъекта/пациента, страдающего нарушением или заболеванием. Соответственно, «лечение» нарушения или заболевания может также относиться к облегчению нарушения или заболевания, которое может, например, привести к прекращению прогрессирования нарушения или заболевания, или задержке прогрессирования нарушения или заболевания. За таким частичным или полным ответом может последовать рецидив. Следует понимать, что субъект/пациент может испытывать широкий спектр ответов на лечение (таких как типичные ответы, как описано выше). Лечение нарушения или заболевания может, среди прочего, включать радикальное лечение (предпочтительно приводящее к полному ответу и, в конечном счете, к излечению нарушения или заболевания) и паллиативное лечение (включая симптоматическое облегчение).

«Облегчение» нарушения или заболевания может, например, приводить к прекращению прогрессирования нарушения или заболевания, или задержке прогрессирования нарушения или заболевания.

Используемый в настоящем документе термин «профилактика» нарушения или заболевания (например, «профилактика» рака) также хорошо известен в данной области. Например, пациент/субъект, у которого подозревается предрасположенность к нарушению или заболеванию, может получить особую пользу от профилактики нарушения или заболевания. Субъект/пациент может быть подвержен или предрасположен к нарушению или заболеванию, включая, но без ограничения, наследственную предрасположенность. Такая предрасположенность может быть определена с помощью стандартных способов или анализов с использованием, например, генетических маркеров или фенотипических индикаторов. Следует понимать, что нарушение или заболевание, которое необходимо предотвратить в соответствии с настоящим изобретением, не было диагностировано или не может быть диагностировано у пациента/субъекта (например, у пациента/субъекта не проявляются какие-либо клинические или патологические симптомы). Таким образом, термин «профилактика» включает применение соединения по настоящему изобретению до того, как какие-либо клинические и/или патологические симптомы будут диагностированы или определены, или могут быть диагностированы или определены лечащим врачом.

Следует понимать, что настоящее изобретение конкретно относится к каждой комбинации признаков и вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, включая любую комбинацию общих и/или предпочтительных признаков/вариантов осуществления. В частности, изобретение конкретно относится к каждой комбинации значений (включая общие и/или предпочтительные значения) для различных групп и переменных, включенных в формулу (I).

В этом описании цитируется ряд документов, включая патентные заявки и научную литературу. Раскрытие этих документов, хотя и не считается относящимся к патентоспособности настоящего изобретения, полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Более конкретно, все ссылочные документы включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый отдельный документ был специально и индивидуально указан как включенный посредством ссылки.

Настоящее изобретение может быть лучше понято со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры предназначены для представления конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения.

ПРИМЕРЫ

Общие экспериментальные методы

Методы LCMS (Жидкостная хроматография – масс-спектрометрия):

Метод A: Прибор: Agilent 1260 бинарный насос: G1312B, дегазатор; автоматический пробоотборник, ColCom, DAD: Agilent G1315D, 220–320 нм, MSD: Agilent LC/MSD G6130B ESI, положительный/отрицательный 100–800, ELSD Alltech 3300 поток газа 1,5 мл/мин, температура газа: 40°C; колонка: Waters XSelect™ C18, 30x2,1 мм, 3,5 мкм, температура: 35°C, скорость потока: 1 мл/мин, градиент: t_0 = 5% A, $t_{1,6\ мин}$ = 98% A, $t_{3\ мин}$ = 98% A, время удерживания: 1,3 мин, элюент A: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле, элюент B: 0,1% муравьиная кислота в воде).

Метод B: Прибор: Agilent 1260 бинарный насос: G1312B, дегазатор; автоматический пробоотборник, ColCom, DAD: Agilent G1315D, 220–320 нм, MSD: Agilent LC/MSD G6130B ESI, положительный/отрицательный 100–800, ELSD Alltech 3300, поток газа 1,5 мл/мин, температура газа: 40°C; колонка: Waters XSelect™ C18, 50x2,1 мм, 3,5 мкм, температура: 35°C, скорость потока: 0,8 мл/мин, градиент: t_0 = 5% A, $t_{3,5\ мин}$ = 98% A, $t_{6\ мин}$ = 98% A, время удерживания: 2 мин; элюент A: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле, элюент B: 0,1% муравьиная кислота в воде).

Метод C: Прибор: Agilent 1260 бинарный насос: G1312B, дегазатор; автоматический пробоотборник, ColCom, DAD: Agilent G1315C, 220–320 нм, MSD: Agilent LC/MSD G6130B ESI, положительный/отрицательный 100–800; колонка: Waters XSelectTM CSH C18, 30x2,1 мм, 3,5 мкм, температура: 25°C, скорость потока: 1 мл/мин, градиент: t_0 = 5% A, $t_{1,6\ мин}$ = 98% A, $t_{3\ мин}$ = 98% A, время удерживания: 1,3 мин. Элюент A: 95% ацетонитрила + 5% 10 мМ раствора бикарбоната аммония в воде в ацетонитриле. Элюент B: 10 мМ раствор бикарбоната аммония в воде (pH=9,5).

Метод D: Прибор: Agilent 1260 бинарный насос: G1312B, дегазатор; автоматический пробоотборник, ColCom, DAD: Agilent G1315C, 220–320 нм, MSD: Agilent LC/MSD G6130B ESI, положительный/отрицательный 100–800; колонка: Waters XSelectTM CSH C18, 50x2,1 мм, 3,5 мкм, температура: 25°C, скорость потока: 0,8 мл/мин, градиент: t_0 = 5% A, $t_{3,5\ мин}$ = 98% A, $t_{6\ мин}$ = 98% A, время удерживания: 2 мин. Элюент A: 95% ацетонитрила + 5% 10 мМ раствора бикарбоната аммония в воде в ацетонитриле. Элюент B: 10 мМ раствор бикарбоната аммония в воде (pH=9,5).

Методы UPLC (Сверхэффективная жидкостная хроматография):

Метод A: Прибор: Agilent Infinty II; бинарный насос: G7120A, Multisampler, VTC, DAD: Agilent G7117B, 220–320 нм, PDA: 210–320 нм, MSD: Agilent G6135B ESI, положительный/отрицательный 100–1000, ELSD G7102A: Evap 40°C, Neb 50°C, поток газа 1,6 мл/мин, колонка: Waters XSelect CSH C18, 50x2,1 мм, 2,5 мкм, температура: 25°C, скорость потока: 0,6 мл/мин, градиент: t_0 = 5% B, $t_{2мин}$ = 98% B, $t_{2,7мин}$ = 98% B, время перерыва: 0,3 мин, элюент A: 10 мМ раствор бикарбоната аммония в воде (pH=9,5), элюент B: ацетонитрил.

Метод B: Прибор: Agilent Infinty II; бинарный насос: G7120A, Multisampler, VTC, DAD: Agilent G7117B, 220–320 нм, PDA: 210–320 нм, MSD: Agilent G6135B ESI, положительный/отрицательный 100–1000, ELSD G7102A: Evap 40°C, Neb 40°C, поток газа 1,6 мл/мин, колонка: Waters XSelect™ CSH C18, 50x2,1 мм, 2,5 мкм, температура: 40°C, скорость потока: 0,6 мл/мин, градиент: t_0 = 5% B, $t_{2мин}$ = 98% B, $t_{2,7мин}$ = 98% B, время перерыва: 0,3 мин, элюент A: 0,1% муравьиная кислота в воде, элюент B: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле.

Методы GCMS (Газовая хроматография/масс-спектроскопия):

Метод A: Прибор: GC: Agilent 6890N G1530N и MS: MSD 5973 G2577A, EI-положительный, Темп.дет.: 280°C, диапазон масс: 50–550; колонка: RXi-5MS 20 м, ID 180 мкм, df 0,18 мкм; средняя скорость: 50 см/с; объем введения: 1 мкл; температура инжектора: 250°C; деление потока: 100/1; газ-носитель: He; начальная температура: 100°C; начальное время: 1,5 мин; задержка на выход растворителя: 1,0 мин; скорость 75°C/мин; конечная температура 250°C; время удерживания 4,3 мин.

Хиральная LC (жидкостная хроматография):

Метод A: (прибор: Agilent 1260 насос Quart. Pump: G1311C, автоматический пробоотборник, ColCom, DAD: Agilent G4212B, 220–320 нм, колонка: Chiralcel® OD-H 250x4,6 мм, температура: 25°C, скорость потока: 1 мл/мин, изократический режим: 90/10, время: 30 мин, элюент A: гептан, элюент B: этанол).

Препаративная хроматография с обращенной фазой:

Метод A: Тип прибора: Prep MPLC Reveleris™; колонка: Phenomenex LUNA C18 (150x25 мм, 10 мкм); скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: комнатная температура; элюент A: 0,1% (об./об.) муравьиная кислота в воде, элюент B: 0,1%

(об./об.) муравьиная кислота в ацетонитриле; градиент: t=0 мин 5% B, t=1 мин 5% B, t=2 мин 30% B, t=17 мин 70% B, t=18 мин 100% B, t=23 мин 100% B; УФ-детекция: 220/254 нм. Соответствующие фракции объединяют и лиофилизируют.

Метод B: Тип прибора: Prep MPLC Reveleris™; колонка: Waters XSelect™ CSH C18 (145x25 мм, 10 мк); скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: комнатная температура; элюент A: 10 мМ раствор бикарбоната аммония в воде, pH = 9,0); элюент B: 99% ацетонитрила + 1% 10 мМ раствора бикарбоната аммония в воде; градиент: t=0 мин 5% B, t=1 мин 5% B, t=2 мин 30% B, t=17 мин 70% B, t=18 мин 100% B, t=23 мин 100% B; УФ-детекция: 220/254 нм. Соответствующие фракции объединяют и лиофилизируют.

Хиральная (препаративная) SFC

Метод A: (Колонка: модули прибора SFC: Waters Prep100q SFC System, PDA: Waters 2998, коллектор фракций: Waters 2767; колонка: Phenomenex Lux Amylose-1 (250x20 мм, 5 мкм), температура колонки: 35°C; скорость потока: 100 мл/мин; ABPR: 170 бар; элюент A: CO_2, элюент B: 20 мМ раствор аммиака в метаноле; изократический режим 10% B, время: 30 мин, детекция: PDA (210-320 нм); сбор фракций на основе PDA).

Метод B: (Колонка: модули прибора SFC: Waters Prep100q SFC System, PDA: Waters 2998, коллектор фракций: Waters 2767; колонка: Phenomenex Lux Celulose-1 (250x20 мм, 5 мкм), температура колонки: 35°C; скорость потока: 100 мл/мин; ABPR: 170 бар; элюент A: CO_2, элюент B: 20 мМ раствор аммиака в метаноле; изократический режим 10% B, время: 30 мин, детекция: PDA (210-320 нм); сбор фракций на основе PDA).

Метод C: (Колонка: модули прибора SFC: Waters Prep100q SFC System, PDA: Waters 2998; колонка: Chiralpak IC (100x4,6 мм, 5 мкм), температура колонки: 35°C; скорость потока: 2,5 мл/мин; ABPR: 170 бар, элюент A: CO_2, элюент B: метанол с 20 мМ аммиака, t=0 мин 5% B, t=5 мин 50% B, t=6 мин 50% B, детекция: PDA (210-320 нм); сбор фракций на основе PDA).

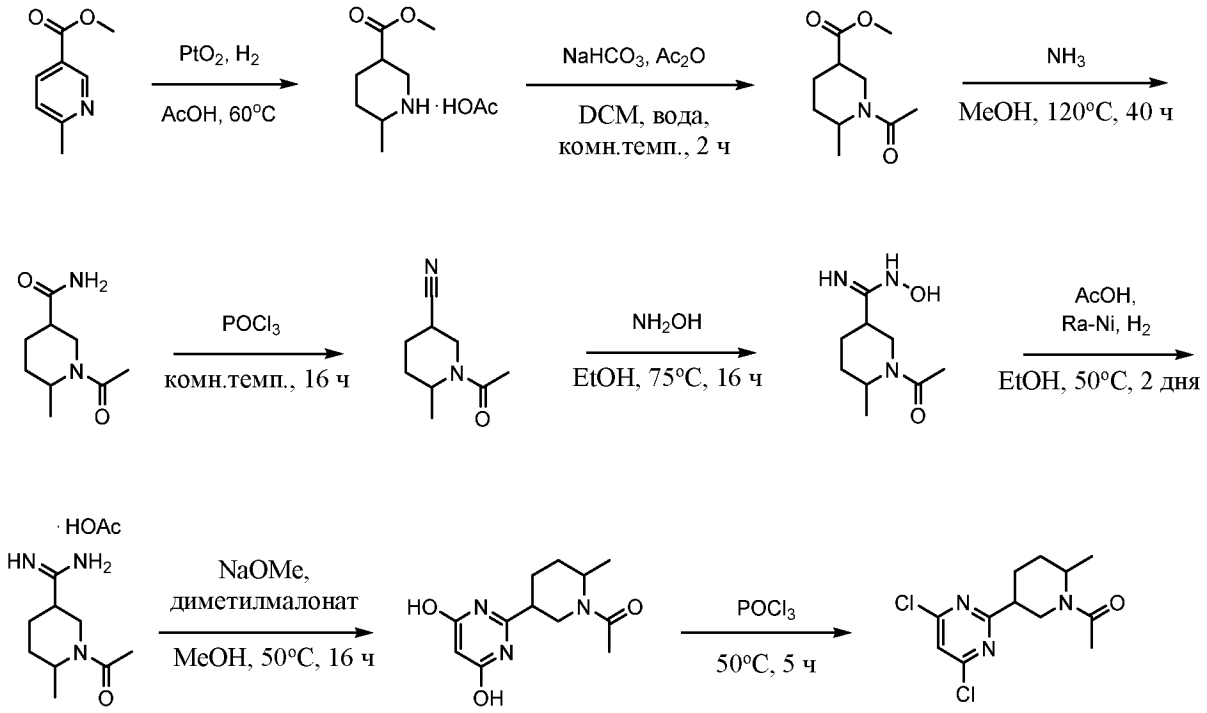
Исходные материалы

Получали стандартные реагенты и растворители, имеющие самую высокую степень коммерческой чистоты, и использовали их как таковые, конкретные приобретенные реагенты описаны ниже.

Название соединения	Поставщик	Чистота	CAS
трет-бутил 3-цианопиперидин-1-карбоксилат	Combi-Blocks	97%	91419-53-3
Raney®-Nickel, 50% суспензия в воде	Acros Organics	50%	7440-02-0
тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)	Sigma-Aldrich	98%	14221-01-3
трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)	Sigma-Aldrich	97%	51364-51-3
1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II) дихлорид	Sigma-Aldrich	-	72287-26-4
Xphos	Sigma-Aldrich	97%	564483-18-7
бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид	Fluorochem	98%	13965-03-2
2-(трибутил)-пиримидин	Sigma-Aldrich	95%	153435-63-3
10% палладий на активированном угле	ACROS	-	7440-05-3

Методики синтеза для ключевых промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1: синтез 1-(5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она



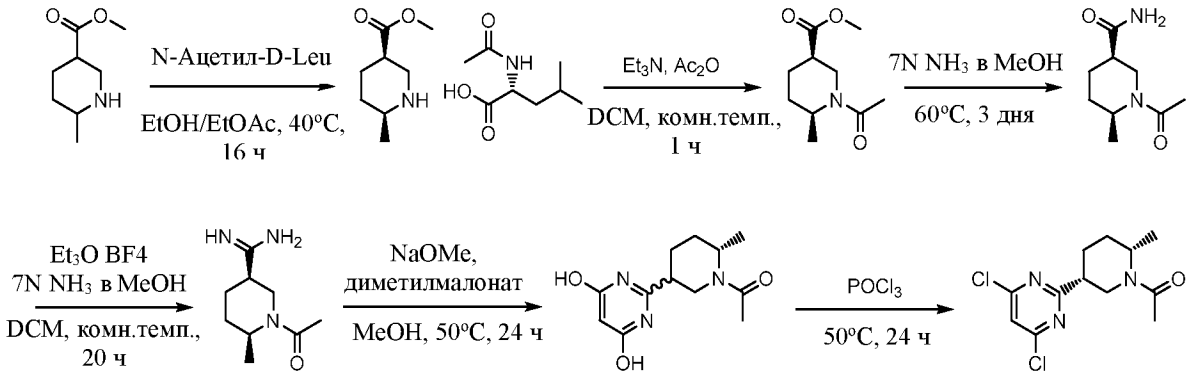
К раствору метил-6-метилникотината (100 г, 662 ммоль) в уксусной кислоте (250 мл) в стальном автоклаве объемом 1 л добавляли оксид платины(IV) (0,5 г, 2,202 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода 10 бар при

60°C. Наблюдали быстрое потребление водорода, и автоклав повторно заполняли несколько раз до прекращения потребления водорода и завершения восстановления. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением ацетата метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата в виде смеси диастереоизомеров (143,8 г, 100%), которую использовали как таковую на следующей стадии. GCMS (Метод A): t_R 2,40 (80%) и 2,48 мин (20%), MS (EI) 157,1 $(M)^+$, 142,1 $(M\text{-}Me)^+$. К раствору ацетата метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (53 г, 244 ммоль) в смеси воды (500 мл) и дихлорметана (500 мл) осторожно добавляли бикарбонат натрия (82 г, 976 ммоль) (вскипание !!), после чего медленно добавляли уксусный ангидрид (29,9 г, 293 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (49 г, 100%) в виде желтого масла. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) смесь диастереомеров и ротамеров δ 5.01 – 4.86 (m, 0.5H), 4.82 – 4.70 (m, 0.5H), 4.19 – 4.04 (m, 0.5H), 3.86 – 3.76 (m, 0.5H), 3.75 – 3.65 (m, 3H), 3.37 – 3.14 (m, 0.5H), 2.81 – 2.67 (m, 0.5H), 2.49 – 2.32 (m, 1H), 2.19 – 2.03 (m, 3H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.53 (m, 3H), 1.30 – 1.07 (m, 3H). Раствор метил 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (49 г, 246 ммоль) в аммиаке в метаноле (7 N, 500 мл, 3,5 моль) перемешивали в автоклаве при 120°C в течение 40 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением твердого вещества светло-желтого цвета. Это твердое вещество растворяли в дихлорметане и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали с получением 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамида в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали как таковое на следующей стадии. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь диастереоизомеров и ротамеров δ 12.32 – 11.66 (m, 1H), 11.53 – 10.91 (m, 1H), 4.44 – 4.21 (m, 1H), 4.06 – 3.81 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.14 – 2.92 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H). Раствор 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамида (266 ммоль), полученный на предыдущей стадии, в оксихлориде фосфора (500 мл, 5,37 моль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением густого масла. Это масло дважды выпаривали совместно с толуолом и осторожно распределяли между холодным насыщенным карбонатом натрия (вскипание!) и этилацетатом. Органический слой отделяли от основного водного слоя, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением продукта в виде

густого масла, которое затвердевало при отстаивании. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане и фильтровали через слой силикагеля (элюируя 10% метанолом в дихлорметане). Это дало 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбонитрил (28 г, 63%) в виде масла, которое затвердевало при отстаивании. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь диастереомеров и ротамеров δ 5.16 – 4.92 (m, 0.5H), 4.88 – 4.75 (m, 0.5H), 4.47 – 4.27 (m, 0.5H), 4.15 – 3.99 (m, 0.5H), 3.74 – 3.63 (m, 0.3H), 3.59 – 3.46 (m, 0.3H), 3.31 – 3.07 (m, 1H), 3.07 – 2.93 (m, 0.4H), 2.91 – 2.77 (m, 0.4H), 2.64 – 2.57 (m, 1.2H), 2.56 – 2.48 (m, 1.4H), 2.31 – 1.64 (m, 4H), 1.49 – 1.39 (m, 1.5H), 1.39 – 1.28 (m, 1.5H); GCMS (Метод A): t_R 3,78 (63%) и 3,89 мин (378%), MS (EI) 166,1 $(M)^+$. К раствору 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбонитрила (23 г, 138 ммоль) в этаноле (300 мл) добавляли раствор гидроксиламина (50% в воде, 25,4 мл, 415 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и трижды упаривали совместно с этилацетатом досуха с получением 1-ацетил-*N*-гидрокси-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамида в виде липкого твердого вещества. LCMS (Метод A): t_R 0,13 мин, 100%, MS (ESI) 200,2 $(M+H)^+$. Предполагая количественный выход, продукт использовали как таковой на следующей стадии. К раствору 1-ацетил-*N*-гидрокси-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамида (23 г, 138 ммоль) с предыдущей стадии в этаноле (500 мл), уксусной кислоте (23,79 мл, 416 ммоль) и 50% Raney®-Nickel суспензии в воде (5 мл), после чего реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 дней при 50°C. Смесь фильтровали через целит, промывали небольшим количеством этанола и концентрировали с получением 70 г вязкого масла. Его дважды выпаривали совместно с этилацетатом и интенсивно сушили в вакууме с получением ацетата 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамида (33 г, 98%) в виде зеленовато-желтого масла, которое использовали как таковое на следующей стадии. LCMS (Метод A): t_R 0,14 мин, 90%, MS (ESI) 184,1 $(M+H)^+$. К раствору натрия (18,14 г, 789 ммоль) в сухом метаноле в атмосфере азота (60 мл) добавляли ацетат 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамида (32 г, 132 ммоль) и диметилмалонат (26,1 г, 197 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде (300 мл), подкисляли до pH 4, используя 6 N соляную кислоту, и оставляли осаждаться. Осадок отфильтровывали с получением 1-(5-(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она в виде твердого вещества желтого цвета (10,4 г, 31%), которое использовали как таковое на следующей

стадии. Суспензию 1-(5-(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (10,4 г, 41,4 ммоль) в оксихлориде фосфора (200 мл, 2146 ммоль) перемешивали при 50°C. Твердые вещества медленно растворяли примерно через 3 часа. Через 5 часов реакционную смесь концентрировали в вакууме и дважды выпаривали совместно с толуолом. Оставшееся масло осторожно гасили льдом, нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 1-(5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение** 1, 6,8 г, 57%) в виде желтого масла, затвердевающего при отстаивании. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) ~9/1 смесь цис/транс изомеров, смесь ротамеров δ 7.97 – 7.89 (m, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 0.5H), 4.69 – 4.62 (m, 0.5H), 4.23 – 4.13 (m, 0.5H), 3.97 – 3.88 (m, 0.5H), 3.67 – 3.56 (m, 0.3H), 3.39 – 3.34 (m, 0.3H), 3.00 – 2.89 (m, 0.4H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.11 – 1.72 (m, 5.3H), 1.71 – 1.58 (m, 1.3H), 1.29 – 1.15 (m, 1.9H), 1.14 – 1.04 (m, 1.5H); LCMS (Method A): t_R 1.88 min, MS (ESI) 288.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 2: синтез 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она



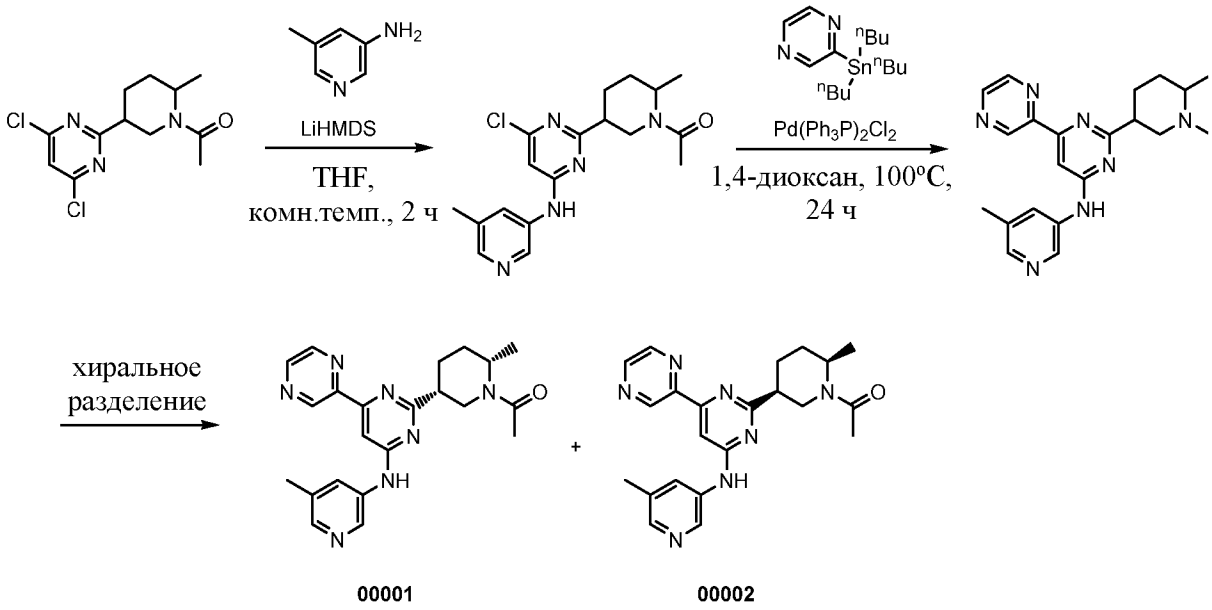
К раствору *N*-ацетил-D-лейцина (1 кг, 5,77 моль) в этаноле (1,5 л) добавляли раствор метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (934 г, 2,38 моль, полученный согласно Промежуточному соединению 1) в этилацетате (3 л), и смесь нагревали до 40°. Полученный раствор оставляли для достижения комнатной температуры на 16 часов, в течение которых происходило осаждение. Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (500 мл) и сушили на воздухе с получением неочищенного метил (3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцината (287 г, 34%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный метил (3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцинат (287 г, 869 ммоль) кристаллизовали

из горячей смеси этанола и этилацетата 1:2 (1 л). Выделившуюся фазу отфильтровывали и осадок на фильтре растирали в смеси диэтилового эфира и н-пентана 1:1 (500 мл). Выделившуюся фазу отфильтровывали и сушили на воздухе с получением метил (3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцината (128 г, 44%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*) δ 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.80 – 5.00 (broad s, 2H), 4.20 – 4.04 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.32 – 3.21 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.73 – 2.65 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.68 – 1.49 (m, 3H), 1.49 – 1.37 (m, 2H), 1.30 – 1.15 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (m, 6H). К раствору метил (3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцината (128 г, 387 ммоль) в дихлорметане (1 л) добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (1 л). Двухфазную систему энергично перемешивали в течение 10 минут и разделяли слои. Органический слой сушили сульфатом натрия и фильтровали с получением прозрачного раствора. Затем добавляли триэтиламин (65 мл, 465 ммоль) и уксусный ангидрид (44 мл, 465 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением метил (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (93 г) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 5.02 – 4.87 (m, 0.5H), 4.84 – 4.68 (m, 0.5H), 4.18 – 4.05 (m, 0.5H), 3.89 – 3.77 (m, 0.5H), 3.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.31 – 3.18 (m, 0.5H), 2.79 – 2.67 (m, 0.5H), 2.51 – 2.31 (m, 1H), 2.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.55 (m, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 1.5H), 1.20 – 1.06 (m, 1.5H). В автоклав загружали метил (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилат (93 г, 387 ммоль) в 7 N растворе аммиака в метаноле (600 мл, 4200 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 3 дней. Смесь концентрировали с получением (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамида (102 г) в виде бледно-желтого масла. Предполагая количественный выход, продукт использовали как таковой на следующей стадии. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 7.38 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 24.7 Hz, 1H), 4.76 – 4.59 (m, 0.5H), 4.39 – 4.24 (m, 0.5H), 4.16 – 4.01 (m, 0.5H), 3.72 – 3.51 (m, 0.5H), 3.14 – 2.99 (m, 0.5H), 2.68 – 2.51 (m, 0.5H), 2.30 – 2.12 (m, 0.5H), 2.11 – 1.92 (m, 3.5H), 1.78 – 1.38 (m, 4H), 1.23 – 1.11 (m, 1.5H), 1.09 – 0.94 (m, 1.5H); Хиральная LC (Метод A) t_R= 12,35 мин, >98% ее. К раствору (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамида (50 г, 271 ммоль) в дихлорметане (500 мл) порциями добавляли тетрафторборат триэтилоксония (77 г, 407 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Медленно добавляли 7 N раствор аммиака в метаноле (200 мл, 9,15 моль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали с получением (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамида (50 г) в виде твердого вещества розового цвета, которое использовали как таковое на следующей стадии. К раствору 5,4 М метоксида натрия в метаноле (99 мл, 535 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамид (49 г, 267 ммоль) в метаноле (400 мл) и диметилмалонат (61,4 мл, 535 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 24 часов. Смесь подкисляли (pH ~3) концентрированной соляной кислотой и концентрировали до меньшего объема. Остаток фильтровали через силикагель (20% метанола в дихлорметане) и концентрировали с получением масла оранжевого цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0% до 20% метанола в дихлорметане) с получением 1-((2S,5R)-5-(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1- ил)этан-1-она (12 г, 17%) в виде бесцветной смолы. LCMS (Метод C): t_R 0,17 мин, 100%, MS (ESI) 252,1 $(M+H)^+$. Раствор 1-((2S,5R)-5-(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (12 г, 47,8 ммоль) в оксихлориде фосфора (80 мл, 858 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и дважды выпаривали совместно с толуолом с получением желтого масла. Масло растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого масла. Масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0% до 20% тетрагидрофурана в толуоле) с получением 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**Промежуточное соединение 2**, 1,5 г, 11%) в виде бесцветной смолы. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.81 – 2.67 (m, 1H), 2.09 – 1.72 (m, 7H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 3H), 1.12 – 1.05 (m, 2H); LCMS (Метод B): t_R 3,34 мин, MS (ESI) 288,0 $(M+H)^+$; Хиральная UPLC (Метод: A) t_R 2,54 мин, >95% ee и de.

Методики синтеза для конечных продуктов

Пример 1: синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00001)** и 1-((2R,5S)-2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00002)**

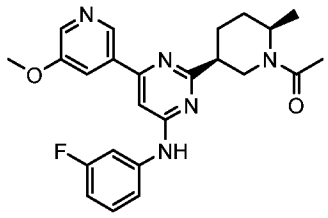
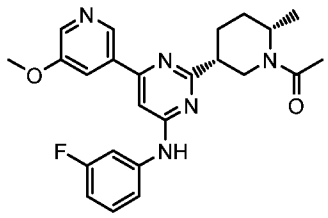


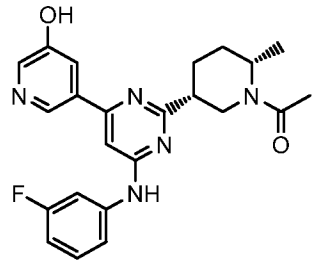
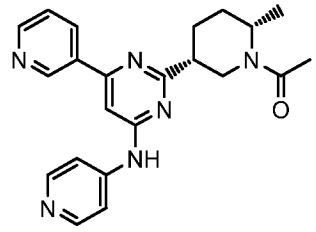
К раствору 3-амино-5-метилпиридина (0,751 г, 6,94 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 1М бис(триметилсилил)амид лития в тетрагидрофуране (6,94 мл, 6,94 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавляли 1-(5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**Промежуточное соединение 1**, 1 г, 3,47 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои один раз промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0% до 5% метанола в дихлорметане) с получением 1-(5-(4-хлор-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (788 мг, 60%) в виде желтой пены. LCMS (Метод B): t_R 1,81 мин, MS (ESI) 360,1 $(M+H)^+$. В атмосфере азота 2-(трибутилстаннил)пиразин (103 мг, 0,28 ммоль), 1-(5-(4-хлор-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (50 мг, 0,14 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (9,75 мг, 0,01 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 24 часов и охлаждали до комнатной температуры. Смесь элюировали через слой C18 ацетонитрилом, фильтрат очищали хроматографией с обращенной фазой (метод B) и лиофилизировали с получением 1-(2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино))-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (22 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. Полученную смесь *цис*-энантиомеров подвергали хиральной препаративной

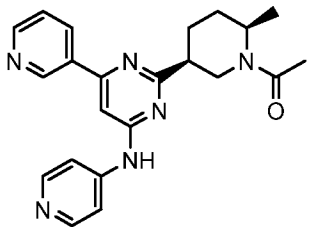
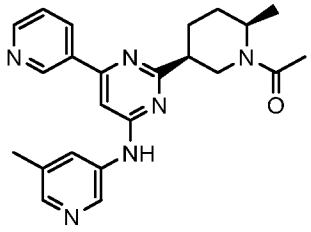
SFC (Метод A) и лиофилизировали с получением обоих стереоизомеров. 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (5 мг, 22%) ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.03 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 9.55 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.76 – 8.60 (m, 1H), 8.24 – 8.00 (m, 2H), 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.90 – 4.72 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 0.5H), 4.10 – 4.02 (m, 0.5H), 3.5 – 3.41 (m, 0.5H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 0.5H), 2.33 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.12 – 1.92 (m, 5H), 1.92 – 1.78 (m, 0.5H), 1.78 – 1.60 (m, 1.5H), 1.31 – 1.25 (m, 1.5H), 1.19 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,17 мин, MS (ESI) 404.1 $(M+H)^{+;}$ Хиральная UPLC (Метод: A): t_R 3,17 мин, >95% ee и de. 1-((2R,5S)-2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (6 мг, 27%) ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.03 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 9.55 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.77 – 8.60 (m, 1H), 8.24 – 8.05 (m, 2H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.92 – 4.70 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 0.5H), 4.10 – 4.02 (m, 0.5H), 3.51 – 3.41 (m, 0.5H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 0.5H), 2.33 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.17 – 1.92 (m, 5H), 1.91 – 1.78 (m, 0.5H), 1.78 – 1.60 (m, 1.5H), 1.31 – 1.25 (m, 1.5H), 1.19 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,17 мин, MS (ESI) 404.2 $(M+H)^+$; Хиральная UPLC (Метод A): t_R 4,60 мин, >95% ee и de.

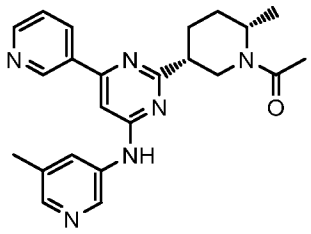
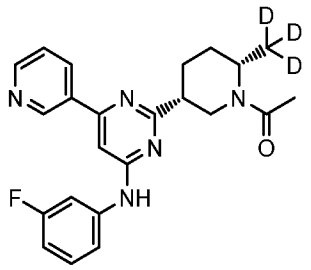
Следующие соединения получали согласно методикам, аналогичным методикам по примеру 1, используя соответствующие исходные материалы, и очищали методом хроматографии с обращенной фазой A или B и препаративной SFC.

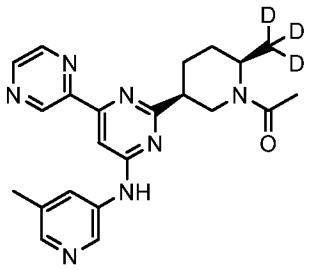
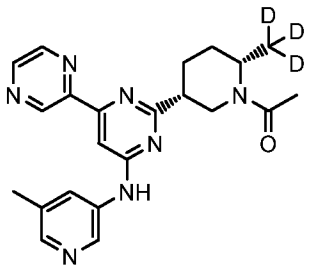
Соединение #	Структура и название соединения	Аналитические данные

00003	 (+)-1-((2R,5S)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(5-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*), смесь ротамеров δ 8.74 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.16 (dt, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 0.5H), 4.96 – 4.85 (m, 0.5H), 4.25 – 4.17 (m, 0.5H), 4.12 – 4.00 (m, 0.5H), 3.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 0.5H), 3.15 -3.06 (m, 0.5H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.92 – 1.69 (m, 2H), 1.39 – 1.34 (m, 1.5H), 1.28 – 1.23 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,42 мин, MS (ESI) 436,2 $(M+H)^+$; удельное оптическое вращение $[\alpha]_D^{23.8}$: 36,4 (c = 0.43, метанол).
00004	 (-)-1-((2S,5R)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(5-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.88 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.98 – 6.71 (m, 1H), 4.92 – 4.78 (m, 0.5H), 4.78 – 4.62 (m, 0.5H), 4.28 – 4.17 (m, 0.5H), 4.15 – 3.99 (m, 0.5H), 3.93 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.50 – 3.37 (m, 0.5H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 0.5H), 2.15 – 1.77 (m, 5.5H), 1.77 – 1.55 (m, 1.5H), 1.30 – 1.22 (m, 1.5H), 1.19 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,42 мин, MS (ESI) 436.2 $(M+H)^+$; $[\alpha]_D^{23.9}$: -37.0 (c = 0.43, метанол).

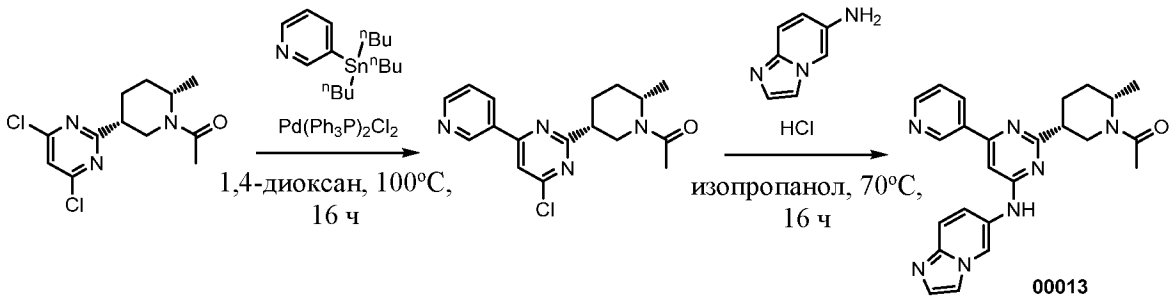
00005	 (-)-*цис*-1-(5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(5-гидроксипиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.29 (s, 1H), 9.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 5.6, 1.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 0.5H), 4.77 – 4.68 (m, 0.5H), 4.27 – 4.17 (m, 0.5H), 4.10 – 4.01 (m, 0.5H), 3.50 – 3.42 (m, 0.5H), 2.97 – 2.81 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 0.5H), 2.11 – 1.97 (m, 5H), 1.89 – 1.77 (m, 0.5H), 1.77 – 1.61 (m, 1.5H), 1.30 – 1.24 (m, 1.5H), 1.17 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,99 мин, MS (ESI) 422.1 $(M+H)^+$, удельное оптическое вращение $[\alpha]_D^{24.4}$: -29,0 (c =0,23, метанол)
00006	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-4-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.24 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 3H), 7.79 (dt, J = 4.6, 2.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.93 – 4.62 (m, 1H), 4.32 – 4.15 (m, 0.5H), 4.12 – 4.03 (m, 0.5H), 3.56 – 3.41 (m, 0.5H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 0.5H), 2.18 – 1.93 (m, 5H), 1.92 – 1.78 (m, 0.5H), 1.78 – 1.58 (m, 1.5H), 1.30 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,96 мин, MS (ESI) 389,2 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод A): t_R 3,33 мин, >95% ee и de.

00007	 1-((2R,5S)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-4-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.24 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 3H), 7.79 (dt, J = 4.6, 2.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.93 – 4.62 (m, 1H), 4.32 – 4.15 (m, 0.5H), 4.12 – 4.03 (m, 0.5H), 3.56 – 3.41 (m, 0.5H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 0.5H), 2.18 – 1.93 (m, 5H), 1.92 – 1.78 (m, 0.5H), 1.78 – 1.58 (m, 1.5H), 1.30 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,96 мин, MS (ESI) 389,2 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод A): t_R 3,56 мин, >95% ee и de.
00008	 1-((2R,5S)-2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.91 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 8.75 – 8.66 (m, 2H), 8.45 – 8.34 (m, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.18 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.88 – 4.69 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 0.5H), 4.09 – 3.97 (m, 0.5H), 3.44 (m, 0.5H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 0.5H), 2.33 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.12 – 1.80 (m, 5H), 1.80 – 1.76 (m, 0.5H), 1.75- 1.64 (m, 1.5H), 1.29 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,13 мин, MS (ESI) 403,3 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод B): t_R 2,92 мин, >95% ee и de.

00009	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((5-метилпиперидин-3-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.91 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 8.75 – 8.66 (m, 2H), 8.45 – 8.34 (m, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.18 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.88 – 4.69 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 0.5H), 4.09 – 3.97 (m, 0.5H), 3.44 (m, 0.5H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 0.5H), 2.33 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.12 – 1.80 (m, 5H), 1.80 – 1.76 (m, 0.5H), 1.75- 1.64 (m, 1.5H), 1.29 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,13. мин, MS (ESI) 403.2 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод B): t_R 4,67 мин, >95% ee и de.
00010	 (+/-)-*цис*-1-(5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-(метил-*d*3)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 – 8.30 (m, 1H), 7.97 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.90 – 4.62 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 0.5H), 4.09 – 4.00 (m, 0.5H), 3.48 – 3.40 (m, 0.5H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 0.5H), 2.10 – 1.89 (m, 5H), 1.88 – 1.76 (m, 0.5H), 1.76 – 1.60 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,62 мин, MS (ESI) 409,2 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод B): t_R 3,64 мин, >95% de.

00011	 1-((2R,5S)-2-(метил-*d*3)-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 9.55 (dd, J = 12.8, 1.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.70 (dd, J = 11.8, 2.4 Hz, 1H), 8.24 – 8.04 (m, 2H), 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.86 – 4.72 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 0.5H), 4.10 – 4.01 (m, 0.5H), 3.50 – 3.41 (m, 0.5H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 0.5H), 2.33 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.13 – 1.95 (m, 5H), 1.91 – 1.79 (m, 0.5H), 1.77 – 1.61 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,14 мин, MS (ESI) 407.2 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод A): t_R 3,92 мин, >95% ee и de.
00012	 1-((2S,5R)-2-(метил-*d*3)- 5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.56 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.76 – 8.66 (m, 1H), 8.17 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 0.5H), 4.10 – 4.02 (m, 0.5H), 3.50 – 3.40 (m, 0.5H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 0.5H), 2.33 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.14 – 1.93 (m, 5H), 1.92 – 1.78 (m, 0.5H), 1.78 – 1.60 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,14 мин, MS (ESI) 407,2 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод A): t_R 4,19 мин, >95% ee и de.

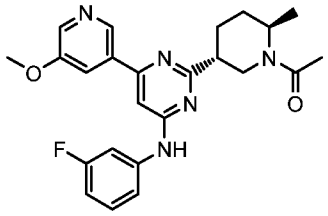
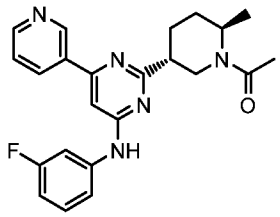
Пример 2: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-иламино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил) -2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она **(00013)**

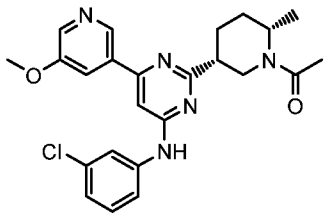
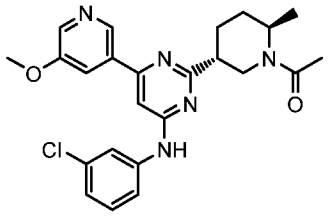


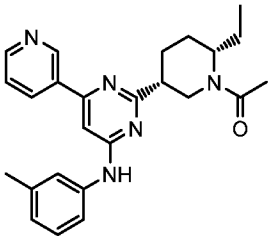
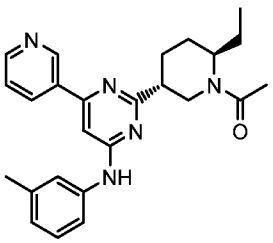
В атмосфере аргона 3-(трибутилстаннил)пиридин (607 мг, 1,65 ммоль), 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (Промежуточное соединение 2, 500 мг, 1,74 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (244 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 32 ч. часы. Смесь разбавляли дихлорметаном, содержащим 1% триэтиламина, и наносили на силикагель. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0% до 40% ацетонитрила в дихлорметане, содержащем 1% триэтиламина) с получением 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (134 мг, 18%) в виде оранжевой смолы. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.46 – 9.41 (m, 1H), 8.80 – 8.76 (m, 1H), 8.65 – 8.59 (m, 1H), 8.33 – 8.29 (m, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 4.86 – 4.70 (m, 0.5H), 4.27 – 4.17 (m, 0.5H), 4.09 – 3.97 (m, 0.5H), 3.55 – 3.41 (m, 0.5H), 3.06 – 2.98 (m, 0.5H), 2.88 – 2.82 (m, 0.5H), 2.10 – 1.90 (m, 6H), 1.89 – 1.76 (m, 0.5H), 1.75 – 1.61 (m, 1.5H), 1.29 – 1.20 (m, 1.5H), 1.17 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод C): t_R 1,81 мин, MS (ESI) 331.1 $(M+H)^+$. К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (30 мг, 0,09 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл) добавляли имидазо[1,2-a]пиридин-6-амин (36,2 мг, 0,27 ммоль) и соляную кислоту (0,02 мл, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого масла. Масло очищали хроматографией с обращенной фазой (Метод B) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-иламино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан1-она в виде голубоватого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*), смесь ротамеров δ 9.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 9.36 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 9.23 (dd, *J* = 4.3, 2.3 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.44 – 8.38 (m, 1H), 7.96 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.30 (td, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.89 – 4.77 (m, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 0.5H), 4.08 – 3.96 (m, 0.5H), 3.51 – 3.41 (m, 0.5H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 0.5H), 2.14 – 1.93 (m, 5H), 1.91 – 1.80 (m, 0.5H), 1.77 – 1.65

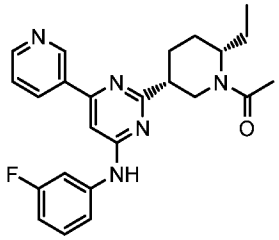
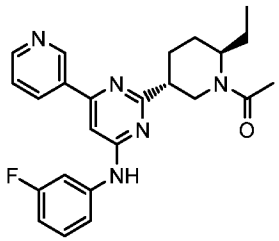
(m, 1.5H), 1.31 – 1.24 (m, 1.5H), 1.18 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,19 мин, MS (ESI) 428.1 $(M+H)^+$.

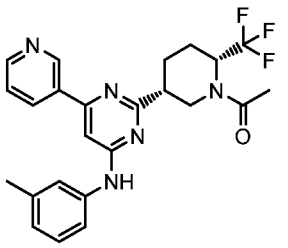
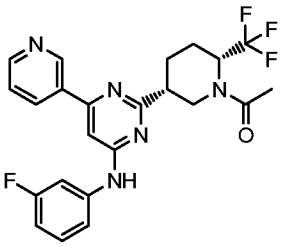
Следующие соединения получали согласно методике, аналогичной методике по примеру 2, используя соответствующие исходные материалы, и очищали методом хроматографии с обращенной фазой A/B и/или препаративную SFC.

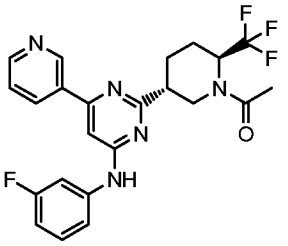
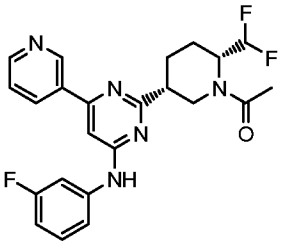
Соединение #	Структура и название соединения	Аналитические данные
00014	 (+/-)-*транс*-1-(5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(5-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.08 – 9.83 (m, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 – 7.81 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 1H), 5.34 – 5.14 (m, 0.2H), 4.72 – 4.40 (m, 1.3H), 4.15 – 3.88 (m, 3.3H), 3.67 – 3.41 (m, 1H), 3.22 – 2.97 (m, 1.2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.75 (m, 4H), 1.48 – 1.36 (m, 1H), 1.32 – 1.07 (m, 3H); LCMS (Метод D): t_R 3,51 мин, MS (ESI) 436,2 $(M+H)^+$.
00015	 (+/-)-*транс*-1-(5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 9.96 (s, 1H), 9.22 – 9.19 (m, 1H), 8.70 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 1H), 5.29 – 5.05 (m, 0.2H), 4.77 – 4.34 (m, 1.6H), 4.23 – 3.97 (m, 0.4H), 3.68 – 3.49 (m, 0.8H), 3.17 (s, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 4H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 1.26 – 1.07 (m, 3H); LCMS (Метод D): t_R 3,37 мин, MS (ESI) 406.2 $(M+H)^+$.

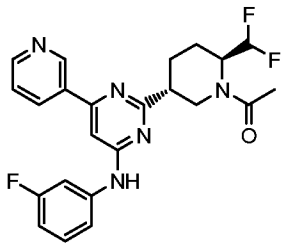
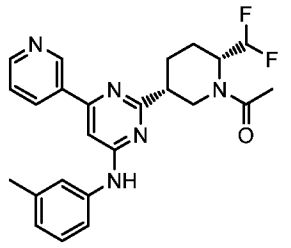
00016	 (+/-)-*cis*-1-(5-(4-((3-хлорфенил)амино)-6-(5-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 9.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 1H), 7.37 (td, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 4.85 – 4.76 (m, 0.5H), 4.72 – 4.64 (m, 0.5H), 4.27 – 4.17 (m, 0.5H), 4.10 – 4.01 (m, 0.5H), 3.93 (s, 3H), 3.48 – 3.40 (m, 0.5H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 0.5H), 2.13 – 1.93 (m, 5H), 1.92 – 1.77 (m, 0.5H), 1.77 – 1.61 (m, 1.5H), 1.32 – 1.28 (m, 1.5H), 1.18 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,46 мин, MS (ESI) 452,1 $(M+H)^+$.
00017	 (+/-)-*транс*-1-(5-(4-((3-хлорфенил)амино)-6-(5-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.02 – 9.82 (m, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.14 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.79 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 5.44 – 5.10 (m, 0.3H), 4.75 – 4.40 (m, 1.4H), 4.07 – 3.90 (m, 3.3H), 3.65 – 3.48 (m, 0.7H), 3.20 – 2.99 (m, 1.3H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.26 – 1.10 (m, 3H); LCMS (Метод D): t_R 3,57 мин, MS (ESI) 452,1 $(M+H)^+$.

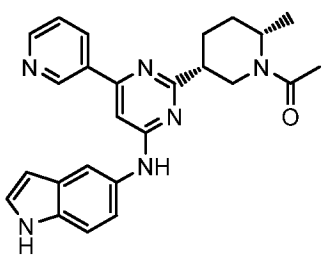
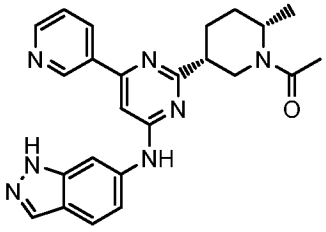
00018	 (+/-)-*цис*-1-(2-этил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(*m*-толиламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 9.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 8.70 (dt, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.45 – 8.31 (m, 1H), 7.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 1H), 7.22 (td, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 0.5H), 4.67 – 4.54 (m, 0.5H), 4.09 – 3.95 (m, 0.5H), 3.95 – 3.80 (m, 0.5H), 3.48 – 3.37 (m, 0.5H), 2.95 – 2.78 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 0.5H), 2.32 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.12 – 1.44 (m, 9H), 0.92 – 0.78 (m, 3H); LCMS (Метод B): t_R 3,12 мин, MS (ESI) 416,2 $(M+H)^+$.
00019	 (+/-)-*транс*-1-(2-этил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(*m*-толиламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 9.75 – 9.51 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.46 – 8.28 (m, 1H), 7.71 – 7.36 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.68 – 4.24 (m, 1.5H), 3.85 – 3.42 (m, 1H), 3.20 – 2.88 (m, 1.5H), 2.51 – 2.22 (m, 4H), 2.16 – 1.38 (m, 8H), 0.90 – 0.73 (m, 3H); LCMS (Метод B): t_R 3,16 мин, MS (ESI) 416,2 $(M+H)^+$.

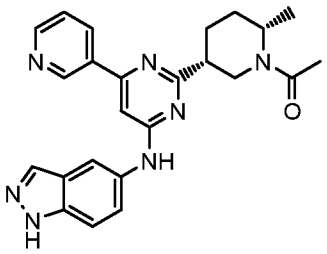
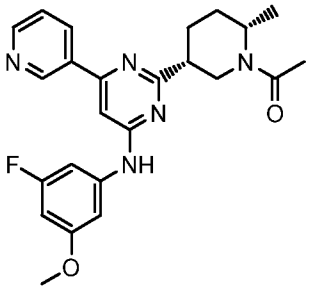
00020	 (+/-)-*цис*-1-(2-этил-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.71 (dt, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 0.5H), 4.68 – 4.55 (m, 0.5H), 4.12 – 3.99 (m, 0.5H), 3.99 – 3.84 (m, 0.5H), 3.45 – 3.34 (m, 0.5H), 2.97 – 2.69 (m, 1.5H), 2.12 – 1.47 (m, 9H), 0.93 – 0.77 (m, 3H); LCMS (Метод B): t_R 3,16 мин, MS (ESI) 420,2 $(M+H)^+$.
00021	 (+/-)-*транс*-1-(2-этил-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 9.98 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.25 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.84 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.31 (m, 1.5H), 3.60 – 3.46 (m, 0.5H), 3.24 – 2.81 (m, 1.5H), 2.44 – 2.25 (m, 1.5H), 2.18 – 1.38 (m, 8H), 0.97 – 0.60 (m, 3H); LCMS (Метод B): t_R 3,20 мин, MS (ESI) 420,2 $(M+H)^+$.

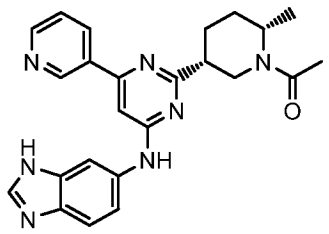
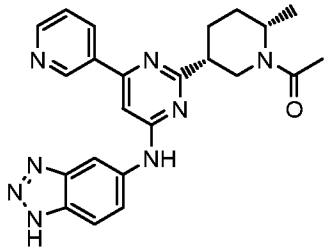
00022	 (+/-)-*цис*-1-(5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(m-толиламино)пиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 9.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.18 (dd, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 8.73 – 8.67 (m, 1H), 8.40 – 8.32 (m, 1H), 7.75 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.22 (td, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.37 – 5.24 (m, 0.6H), 4.96 – 4.82 (m, 0.6H), 4.27 – 4.19 (m, 0.6H), 3.58 – 3.46 (m, 0.7H), 3.08 – 2.97 (m, 0.7H), 2.97 – 2.77 (m, 0.7H), 2.32 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.22 – 1.82 (m, 7.1H); LCMS (Метод B): t_R 3,16 мин, MS (ESI) 456,2 $(M+H)^+$.
00023	 (+/-)-*цис*-1-(5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.08 – 9.95 (m, 1H), 9.20 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.90 – 6.75 (m, 1H), 5.39 – 5.23 (m, 0.6H), 4.97 – 4.77 (m, 0.6H), 4.32 – 4.19 (m, 0.6H), 3.58 – 3.45 (m, 0.7H), 3.13 – 2.99 (m, 0.7H), 2.99 – 2.81 (m, 0.7H), 2.23 – 1.83 (m, 7.1H); LCMS (Метод B): t_R 3,16 мин, MS (ESI) 460,2 $(M+H)^+$.

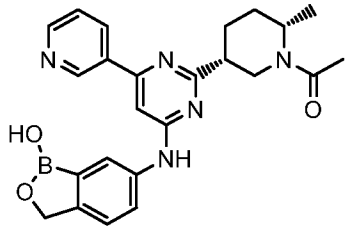
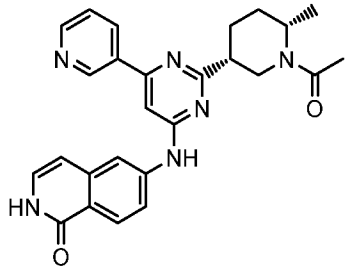
00024	 (+/-)-*транс*-1-(5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.07 – 9.86 (m, 1H), 9.27 – 9.16 (m, 1H), 8.77 – 8.66 (m, 1H), 8.44 – 8.31 (m, 1H), 7.93 – 7.74 (m, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 7.11 (m, 1H), 6.94 – 6.80 (m, 1H), 5.41 – 5.10 (m, 0.9H), 4.90 – 4.63 (m, 0.9H), 3.69 – 3.57 (m, 0.7H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.24 – 1.79 (m, 6.5H); LCMS (Метод B): t_R 3,33 мин, MS (ESI) 460,2 $(M+H)^+$.
00025	 (+/-)-*цис*-1-(2-(дифторметил)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 5.1, 2.3 Hz, 1H), 8.72 (dt, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.46 – 8.33 (m, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (tt, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.65 – 6.13 (m, 1H), 4.99 – 4.75 (m, 1H), 4.40 – 4.19 (m, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 0.5H), 3.13 – 2.72 (m, 1.5H), 2.25 – 2.09 (m, 4H), 2.09 – 1.89 (m, 2.5H), 1.86 – 1.66 (m, 0.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,27 мин, MS (ESI) 442,1 $(M+H)^+$.

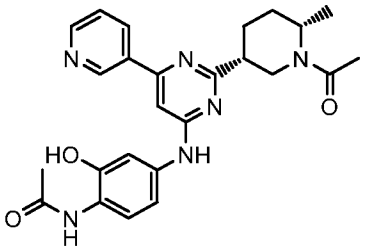
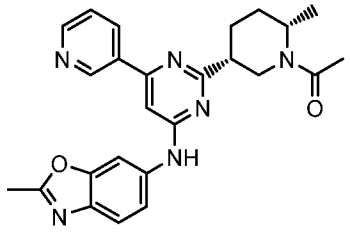
00026	 (+/-)-*транс*-1-(2-(дифторметил)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 5.1, 2.3 Hz, 1H), 8.72 (dt, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.44 – 8.36 (m, 1H), 8.00 – 7.80 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (tt, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.67 – 6.10 (m, 1H), 5.00 – 4.80 (m, 1H), 4.39 – 4.21 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 0.5H), 3.06 – 2.88 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 0.5H), 2.25 – 1.86 (m, 6.5H), 1.86 – 1.60 (m, 0.5H); LCMS (Метод B): t_R 3,38 мин, MS (ESI) 442,1 $(M+H)^+$.
00027	 (+/-)-*цис*-1-(2-(дифторметил)-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(m-толиламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 9.20 (dd, J = 4.7, 2.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 1H), 7.73 – 7.44 (m, 3H), 7.23 (td, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.00 – 4.81 (m, 1H), 4.40 – 4.17 (m, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 0.5H), 3.03 – 2.87 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 0.5H), 2.32 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.23 – 1.89 (m, 7.5H), 1.85 – 1.58 (m, 0.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,33 мин, MS (ESI) 438.2 $(M+H)^+$.

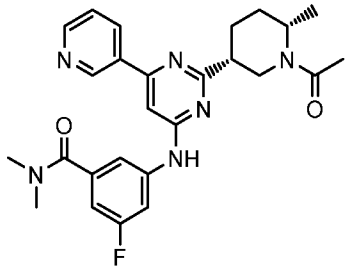
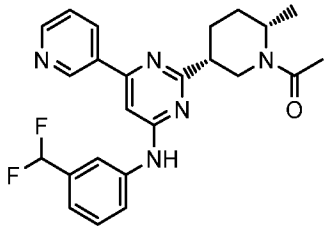
00028	 1-((2S,5R)-5-(4-((1*H*-индол-5-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 11.06 (s, 1H), 9.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.20 – 9.10 (m, 1H), 8.74 – 8.61 (m, 1H), 8.40 – 8.28 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.42 – 6.34 (m, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 0.5H), 4.76 – 4.64 (m, 0.5H), 4.27 – 4.16 (m, 0.5H), 4.08 – 3.94 (m, 0.5H), 3.47 (m, 0.5H), 2.92 (m, 0.5H), 2.87 – 2.77 (m, 0.5H), 2.73 – 2.63 (m, 0.5H), 2.10 – 1.93 (m, 5H), 1.90 – 1.76 (m, 0.5H), 1.75 – 1.60 (m, 1.5H), 1.31 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.14 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,05 мин, MS (ESI) 427,2 $(M+H)^+$.
00029	 1-((2S,5R)-5-(4-((1*H*-индазол-6-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 12.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.22 (m 1H), 8.71 (m, 1H), 8.44 – 8.35 (m, 1H), 8.25 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 2H), 4.90 – 4.79 (m, 0.5H), 4.78 – 4.69 (m, 0.5H), 4.27 – 4.20 (m, 0.5H), 4.12 – 4.03 (m, 0.5H), 3.49 (m, 0.5H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 0.5H), 2.17 – 1.61 (m, 7H), 1.30 – 1.24 (m, 1.5H), 1.17 – 1.10 (m,1.5H); LCMS (Метод A): t_R 2,71 мин, MS (ESI) 428,1 $(M+H)^+$.

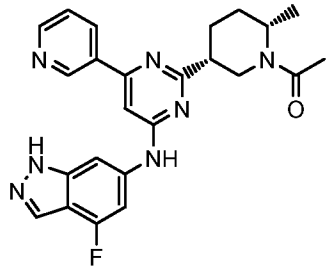
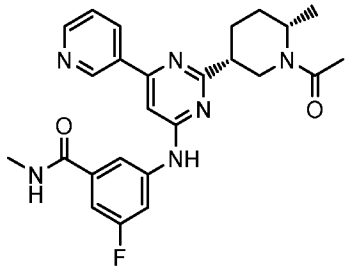
00030	 1-((2S,5R)-5-(4-((1*H*-индазол-5-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 13.02 (s, 1H), 9.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 8.74 – 8.63 (m, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 3H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.87 – 4.79 (m, 0.5H), 4.77 – 4.68 (m, 0.5H), 4.26 – 4.18 (m, 0.5H), 4.08 – 3.99 (m, 0.5H), 3.52 – 3.41 (m, 0.5H), 2.98 – 2.79 (m, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 0.5H), 2.13 – 1.93 (m, 5H), 1.88 – 1.61 (m, 2H), 1.30 – 1.26 (m, 1.5H), 1.19 – 1.15 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,07 мин, MS (ESI) 428,1 $(M+H)^+$.
00031	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-метоксифенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.43 – 8.36 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 6.54 – 6.46 (m, 1H), 4.88 – 4.78 (m, 0.5H), 4.77 – 4.68 (m, 0.5H), 4.25 – 4.18 (m, 0.5H), 4.10 – 4.01 (m, 0.5H), 3.79 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.45 (m, 0.5H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 0.5H), 2.12 – 1.94 (m, 5H), 1.91 – 1.60 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 1.5H), 1.17 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,70 мин, MS (ESI) 436,2 $(M+H)^+$.

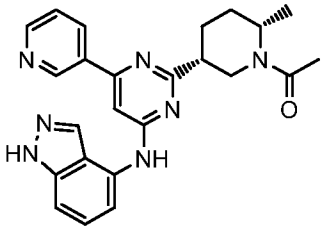
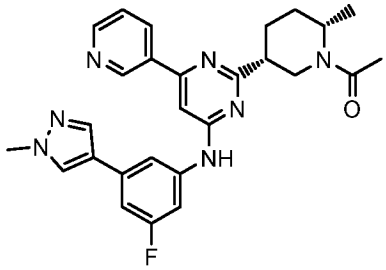
00032	 1-((2S,5R)-5-(4-((1*H*-бензо[d]имидазол-6-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 12.41 (s, 1H), 9.75 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 8.77 – 8.62 (m, 1H), 8.46 – 8.29 (m, 1H), 8.27 – 7.94 (m, 2H), 7.65 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.23 (m, 1H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.90 – 4.62 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 0.5H), 4.11 – 3.97 (m, 0.5H), 3.48 (m, 0.5H), 2.99 – 2.78 (m, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 0.5H), 2.16 – 1.57 (m, 7H), 1.30 – 1.26 (m, 1.5H), 1.17 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,93 мин, MS (ESI) 428,2 $(M+H)^+$.
00033	 1-((2S,5R)-5-(4-((1*H*-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 15.48 (s, 1H), 10.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.30 – 9.17 (m, 1H), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.46 – 8.34 (m, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.91 – 4.68 (m, 1H), 4.30 – 4.04 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 0.5H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 0.5H), 2.17 – 1.94 (m, 5H), 1.93 – 1.80 (m, 0.5H), 1.78 – 1.65 (m, 1.5H), 1.33 – 1.28 (m, 1.5H), 1.19 – 1.15 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 0,99 мин, MS (ESI) 429,4 $(M+H)^+$.

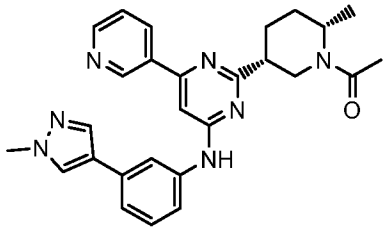
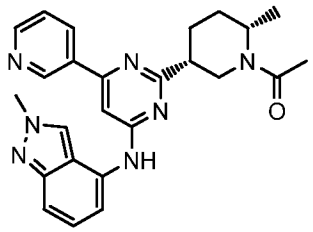
00034	 1-((2S,5R)-5-(4-((1-гидрокси-1,3-дигидробензо[*c*][1,2]оксаборол-6-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.32 – 9.02 (m, 2H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.43 – 8.33 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.87 – 4.75 (m, 0.5H), 4.74 – 4.61 (m, 0.5H), 4.26 – 4.13 (m, 0.5H), 4.08 – 3.93 (m, 0.5H), 3.50 – 3.40 (m, 0.5H), 2.96 – 2.79 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 0.5H), 2.12 – 1.57 (m, 7H), 1.30 – 1.25 (m, 1.5H), 1.16 – 1.12 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,05 мин, MS (ESI) 444,4 $(M+H)^+$.
00035	 6-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)изохинолин-1(2*H*)-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 11.07 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.23 (dd, J = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 8.76 – 8.66 (m, 1H), 8.46 – 8.24 (m, 2H), 8.13 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 23.2, 7.1 Hz, 1H), 4.93 – 4.79 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 0.5H), 4.11 – 4.02 (m, 0.5H), 3.55 – 3.43 (m, 0.5H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 0.5H), 2.13 – 1.97 (m, 5H), 1.92 – 1.65 (m, 2H), 1.31 – 1.26 (m, 1.5H), 1.20 – 1.15 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,06 мин, MS (ESI) 455.2 $(M+H)^+$.

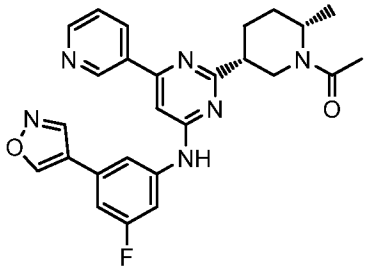
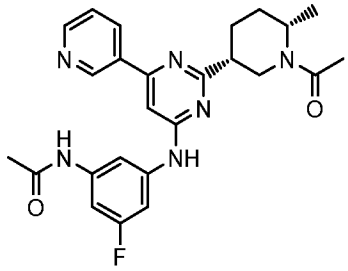
00036	 *N*-(4-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксифенил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.86 (s, 1H), 9.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.45 – 8.32 (m, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, J = 27.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 2H), 4.87 – 4.77 (m, 0.5H), 4.68 (m, 0.5H), 4.28 – 4.16 (m, 0.5H), 4.06 – 3.98 (m, 0.5H), 3.45 (m, 0.5H), 2.99 – 2.80 (m, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 0.5H), 2.11 – 2.04 (m, 6H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 0.5H), 1.75 – 1.61 (m, 1.5H), 1.29 – 1.25 (m, 1.5H), 1.16 – 1.11 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,17 мин, MS (ESI) 461,4 $(M+H)^+$.
00037	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.25 – 9.18 (m, 1H), 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.46 – 8.33 (m, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.89 – 4.79 (m, 0.5H), 4.77 – 4.67 (m, 0.5H), 4.29 – 4.18 (m, 0.5H), 4.13 – 4.03 (m, 0.5H), 3.54 – 3.42 (m, 0.5H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 0.5H), 2.60 (s, 3H), 2.08 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 0.5H), 1.76 – 1.62 (m, 1.5H), 1.31 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.13 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,38 мин, MS (ESI) 443,4 $(M+H)^+$.

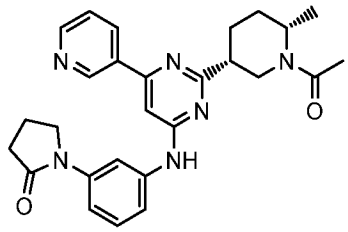
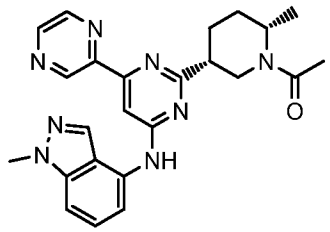
00038	 3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-фтор-*N*,*N*-диметилбензамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 9.22 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.50 – 8.34 (m, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 1H), 7.72 – 7.50 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 1H), 4.83 (s, 0.5H), 4.77 – 4.67 (m, 0.5H), 4.26 – 4.20 (m, 0.5H), 4.14 – 3.95 (m, 0.5H), 3.48 – 3.39 (m, 0.5H), 3.06 – 2.85 (m, 7H), 2.81 – 2.69 (m, 0.5H), 2.13 – 1.78 (m, 5.5H), 1.77 – 1.61 (m, 1.5H), 1.30 – 1.24 (m, 1.5H), 1.18 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,21 мин, MS (ESI) 477,2 $(M+H)^+$.
00039	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(дифторметил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.05 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 9.24 – 9.18 (m, 1H), 8.74 – 8.67 (m, 1H), 8.44 – 8.37 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 0.5H), 4.76 – 4.68 (m, 0.5H), 4.27 – 4.17 (m, 0.5H), 4.06 – 3.98 (m, 0.5H), 3.52 – 3.41 (m, 0.5H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 0.5H), 2.11 – 1.94 (m, 5H), 1.91 – 1.77 (m, 0.5H), 1.75 – 1.61 (m, 1.5H), 1.31 – 1.24 (m, 1.5H), 1.17 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,63 мин, MS (ESI) 438.2 $(M+H)^+$.

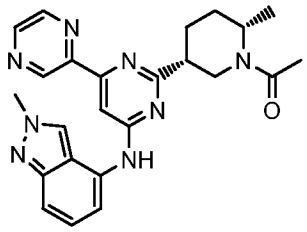
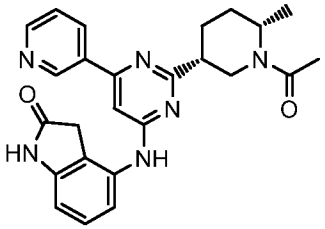
00040	 1-((2S,5R)-5-(4-((4-фтор-1*H*-индазол-6-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 13.26 (s, 1H), 10.09 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 9.23 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.47 – 8.37 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 0.5H), 4.77 – 4.67 (m, 0.5H), 4.28 – 4.20 (m, 0.5H), 4.18 – 4.02 (m, 0.5H), 3.48 (m, 0.5H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 0.5H), 2.18 – 1.65 (m, 7H), 1.33 – 1.25 (m, 1.5H), 1.21 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,33 мин, MS (ESI) 446,1 $(M+H)^+$.
00041	 3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-фтор-*N*-метилбензамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 8.72 (dt, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.55 – 8.47 (m, 1H), 8.44 – 8.36 (m, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.90 – 4.78 (m, 0.5H), 4.75 – 4.65 (m, 0.5H), 4.31 – 4.16 (m, 0.5H), 4.14 – 4.01 (m, 0.5H), 3.52 – 3.45 (m, 0.5H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 3.5H), 2.16 – 1.96 (m, 5H), 1.93 – 1.63 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,16 мин, MS (ESI) 463,2 $(M+H)^+$.

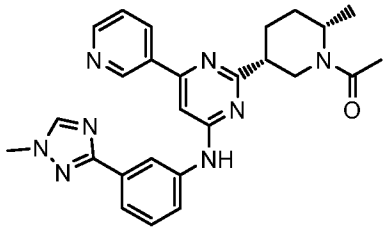
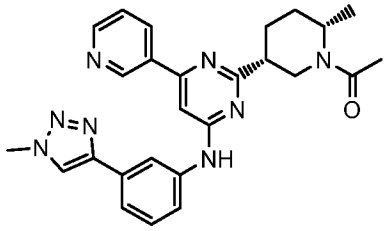
00042	 1-((2S,5R)-5-(4-((1*H*-индазол-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 13.11 (s, 1H), 9.83 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 9.23 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 8.78 – 8.68 (m, 1H), 8.47 – 8.36 (m, 1H), 8.36 – 8.26 (m, 1H), 7.92 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 4.90 – 4.78 (m, 0.5H), 4.72 (m, 0.5H), 4.25 – 4.17 (m, 0.5H), 4.03 (m, 0.5H), 3.45 (m, 0.5H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 0.5H), 2.11 – 1.77 (m, 5.5H), 1.74 – 1.62 (m, 1.5H), 1.30 – 1.22 (m, 1.5H), 1.16 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,33 мин, MS (ESI) 428,2 $(M+H)^+$.
00043	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.01 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 9.26 – 9.16 (m, 1H), 8.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.48 – 8.32 (m, 1H), 8.15 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.81 – 7.51 (m, 3H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.91 – 4.71 (m, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 0.5H), 4.13 – 4.00 (m, 0.5H), 3.88 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.52 – 3.40 (m, 0.5H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 0.5H), 2.12 – 1.81 (m, 5.5H), 1.77 – 1.64 (m, 1.5H), 1.28 – 1.22 (m, 1.5H), 1.14 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,49 мин, MS (ESI) 486,2 $(M+H)^+$.

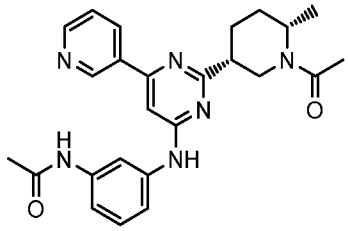
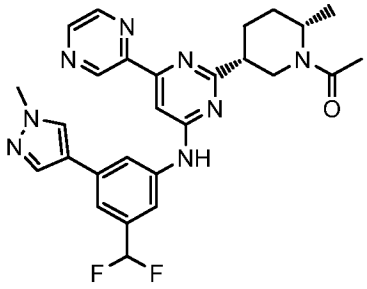
00044	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.28 – 9.15 (m, 1H), 8.75 – 8.67 (m, 1H), 8.44 – 8.35 (m, 1H), 8.18 – 8.00 (m, 2H), 7.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 29.3, 8.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 0.5H), 4.04 (m, 0.5H), 3.85 – 3.80 (m, 3H), 3.46 (m, 0.5H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 0.5H), 2.17 – 1.78 (m, 5.5H), 1.77 – 1.59 (m, 1.5H), 1.25 – 1.20 (m, 1.5H), 1.12 – 1.07 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,35 мин, MS (ESI) 468,2 $(M+H)^+$.
00045	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метил-2*H*-индазол-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.24 – 9.17 (m, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 0.5H), 4.75 – 4.70 (m, 0.5H), 4.28 – 3.99 (m, 4H), 3.49 – 3.39 (m, 0.5H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 0.5H), 2.11 – 1.77 (m, 5.5H), 1.74 – 1.60 (m, 1.5H), 1.30 – 1.21 (m, 1.5H), 1.17 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,13 мин, MS (ESI) 442,2 $(M+H)^+$.

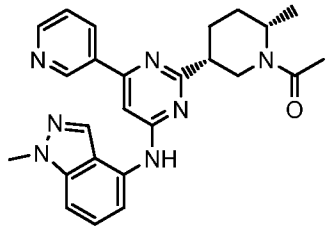
00046	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(изоксазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.26 – 9.20 (m, 1H), 9.16 – 9.11 (m, 1H), 8.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.45 – 8.37 (m, 1H), 7.80 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 0.5H), 4.08 – 4.00 (m, 0.5H), 3.51 – 3.42 (m, 0.5H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 0.5H), 2.10 – 1.82 (m, 5.5H), 1.73 – 1.61 (m, 1.5H), 1.27 – 1.19 (m, 1.5H), 1.16 – 1.06 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,67 мин, MS (ESI) 473.2 $(M+H)^+$.
00047	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 10.03 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 6.0, 2.3 Hz, 1H), 8.71 (dt, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 0.5H), 4.74 – 4.68 (m, 0.5H), 4.27 – 4.18 (m, 0.5H), 4.07 – 4.00 (m, 0.5H), 3.50 – 3.39 (m, 0.5H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 0.5H), 2.11 – 1.95 (m, 8H), 1.90 – 1.78 (m, 0.5H), 1.75 – 1.62 (m, 1.5H), 1.31 – 1.24 (m, 1.5H), 1.17 – 1.11 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,07 мин, MS (ESI) 463,3 $(M+H)^+$.

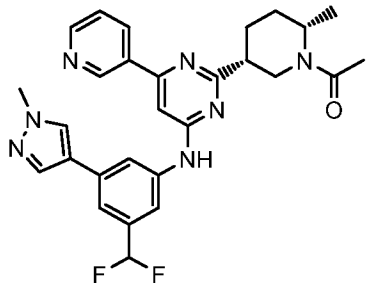
00048	 1-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пирролидин-2-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*), смесь ротамеров δ 9.70 – 8.50 (m, 2H), 8.46 – 8.33 (m, 1H), 8.12 (s, 0.5H), 8.01 (s, 0.5H), 7.65 – 7.33 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 1.5H), 7.18 – 7.11 (m, 1.5H), 7.01 (s, 1H), 5.09 – 4.99 (m, 0.5H), 4.97 – 4.85 (m, 0.5H), 4.24 – 4.14 (m, 0.5H), 4.03 – 3.94 (m, 0.5H), 3.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 0.5H), 3.09 (t, J = 12.7 Hz, 0.5H), 2.96 – 2.80 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.25 – 1.98 (m, 7H), 1.96 – 1.67 (m, 2H), 1.37 – 1.31 (m, 1.5H), 1.27 – 1.22 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,11 мин, MS (ESI) 471,4 $(M+H)^+$.
00049	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((1-метил-1*H*-индазол-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.58 (dd, J = 12.9, 1.3 Hz, 1H), 8.85 – 8.77 (m, 2H), 8.31 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 4.90 – 4.79 (m, 0.5H), 4.78 – 4.69 (m, 0.5H), 4.30 – 4.17 (m, 0.5H), 4.12 – 3.99 (m, 3H), 3.55 – 3.43 (m, 0.5H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 0.5H), 2.15 – 1.93 (m, 5H), 1.90 – 1.79 (m, 0.5H), 1.76 – 1.63 (m, 1.5H), 1.34 – 1.25 (m, 1.5H), 1.19 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,35 мин, MS (ESI) 443,2 $(M+H)^+$.

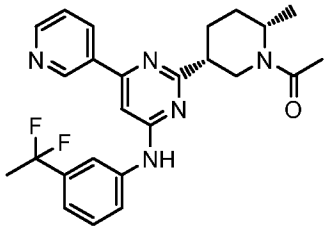
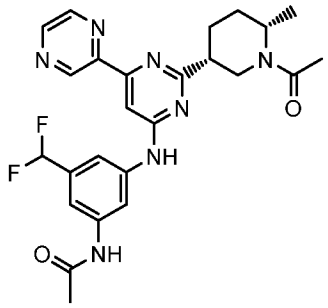
00050	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метил-2*H*-индазол-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.57 (dd, J = 13.0, 1.3 Hz, 1H), 8.83 – 8.76 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81– 7.76 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 4.89 – 4.78 (m, 0.5H), 4.78 – 4.71 (m, 0.5H), 4.28 – 4.03 (m, 4H), 3.51 – 3.43 (m, 0.5H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 0.5H), 2.12 – 1.93 (m, 5H), 1.92 – 1.77 (m, 0.5H), 1.74 – 1.60 (m, 1.5H), 1.29 – 1.25 (m, 1.5H), 1.17 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,15 мин, MS (ESI) 443,2 $(M+H)^+$.
00051	 4-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)индолин-2-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) смесь ротамеров δ 10.44 (s, 1H), 9.32 – 9.10 (m, 2H), 8.85 – 8.63 (m, 1H), 8.47 – 8.33 (m, 1H), 7.62 – 7.44 (m, 2H), 7.29 – 7.11 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.93 – 4.75 (m, 0.5H), 4.73 – 4.60 (m, 0.5H), 4.28 – 4.11 (m, 0.5H), 4.10 – 3.92 (m, 0.5H), 3.49 (s, 2H), 2.94 – 2.60 (m, 1.5H), 2.12 – 1.89 (m, 5.5H), 1.89 – 1.74 (m, 0.5H), 1.73 – 1.57 (m, 1.5H), 1.30 – 1.18 (m, 1.5H), 1.18 – 1.03 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,98 мин, MS (ESI) 443,1 $(M+H)^+$.

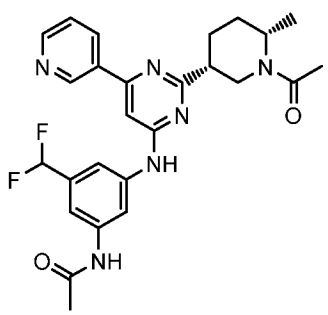
00052	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.24 – 9.16 (m, 1H), 8.77 – 8.61 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.44 – 8.35 (m, 1H), 7.81 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.91 – 4.77 (m, 0.5H), 4.77 – 4.65 (m, 0.5H), 4.26 – 4.16 (m, 0.5H), 4.10 – 4.02 (m, 0.5H), 3.91 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 3.60 – 3.49 (m, 0.5H), 3.05 – 2.83 (m, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 0.5H), 2.15 – 1.95 (m, 5H), 1.90 – 1.76 (m, 0.5H), 1.75 – 1.61 (m, 1.5H), 1.31 – 1.22 (m, 1.5H), 1.17 – 1.08 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,13 мин, MS (ESI) 469,2 $(M+H)^+$.
00053	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.91 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.26 – 9.16 (m, 1H), 8.75 – 8.65 (m, 1H), 8.49 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.47 – 8.42 (m, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.88 – 4.72 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 0.5H), 4.16 – 3.98 (m, 3.5H), 3.56 – 3.44 (m, 0.5H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.68 (m, 0.5H), 2.14 – 1.78 (m, 5.5H), 1.75 – 1.58 (m, 1.5H), 1.28 – 1.21 (m, 1.5H), 1.18 – 1.07 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,19 мин, MS (ESI) 469.2 $(M+H)^+$.

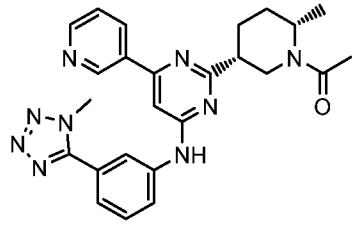
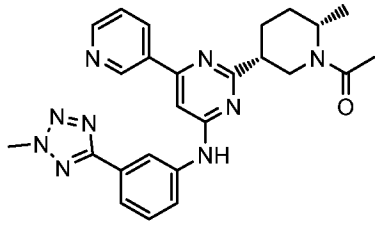
00054	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 9.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 9.24 – 9.15 (m, 1H), 8.76 – 8.64 (m, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 1H), 8.11 (d, J = 30.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 2H), 7.30 – 7.03 (m, 3H), 4.88 – 4.76 (m, 0.5H), 4.76 – 4.64 (m, 0.5H), 4.28 – 4.14 (m, 0.5H), 4.06 – 3.95 (m, 0.5H), 3.55 – 3.42 (m, 0.5H), 3.00 – 2.77 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 0.5H), 2.13 – 1.75 (m, 8.5H), 1.75 – 1.58 (m, 1.5H), 1.31 – 1.23 (m, 1.5), 1.18 – 1.08 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,05 мин, MS (ESI) 445,2 $(M+H)^+$.
00055	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(дифторметил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.56 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.15 – 8.12 (m, 0.5H), 7.99 (d, J = 25.9 Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1.5H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 0.5H), 4.15 – 4.02 (m, 0.5H), 3.93 – 3.81 (m, 3H), 3.57 – 3.42 (m, 0.5H), 3.02 – 2.87 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 0.5H), 2.15 – 1.80 (m, 5.5H), 1.76 – 1.62 (m, 1.5H), 1.28 – 1.20 (m, 1.5H), 1.15 – 1.06 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,54 мин, MS (ESI) 519,22 $(M+H)^+$.

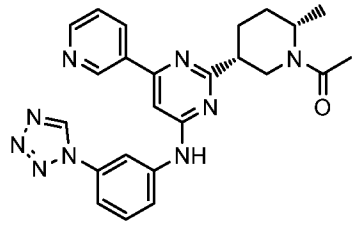
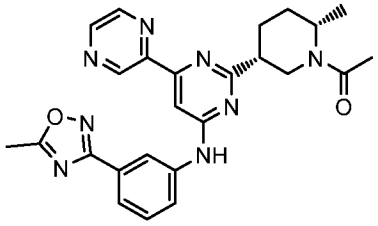
00056	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((1-метил-1*H*-индазол-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 6.6, 2.3 Hz, 1H), 8.74 – 8.68 (m, 1H), 8.44 – 8.36 (m, 1H), 8.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.5, 7.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 4.86 – 4.77 (m, 0.5H), 4.76 – 4.69 (m, 0.5H), 4.25 – 4.17 (m, 0.5H), 4.08 – 4.00 (m, 3.5H), 3.50 – 3.40 (m, 0.5H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 0.5H), 2.11 – 1.96 (m, 5H), 1.90 – 1.77 (m, 0.5H), 1.74 – 1.62 (m, 1.5H), 1.30 – 1.23 (m, 1.5H), 1.17 – 1.10 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,17 мин, MS (ESI) 442,4 $(M+H)^+$.

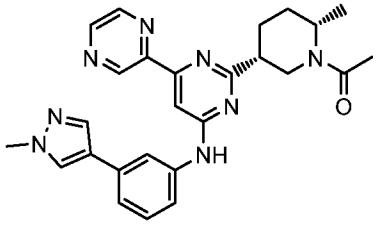
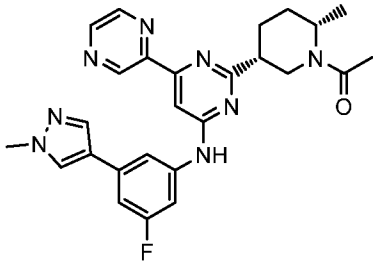
00057	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(дифторметил)-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 – 8.36 (m, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 1H), 8.99 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7. 41 (s, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.04 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.74 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 0.5H), 4.09 – 3.99 (m, 0.5H), 3.96 – 3.84 (m, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 0.5H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.79 – 2.73 (m, 0.5H), 2.13 – 1.95 (m, 5H), 1.88 – 1.81 (m, 0.5H), 1.74 – 1.62 (m, 1.5H), 1.28 – 1.18 (m, 1.5H), 1.14 – 1.06 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,49 мин, MS (ESI) 518,4 $(M+H)^+$.

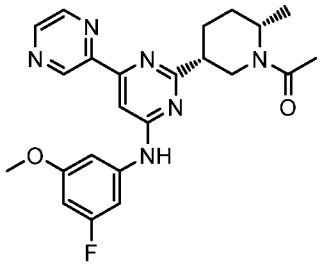
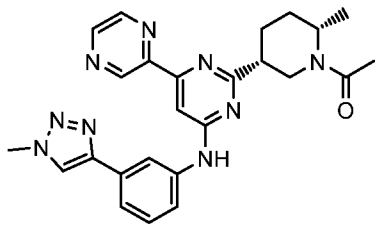
00058	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1,1-дифторэтил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.74 – 8.68 (m, 1H), 8.43 – 8.36 (m, 1H), 8.27 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 14.0, 5.7 Hz, 2H), 4.87 – 4.78 (m, 0.5H), 4.74 – 4.67 (m, 0.5H), 4.26 – 4.17 (m, 0.5H), 4.02 (dd, J = 13.8, 4.1 Hz, 0.5H), 3.51 – 3.42 (m, 0.5H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 0.5H), 2.10 – 1.90 (m, 8H), 1.89 – 1.76 (m, 0.5H), 1.74 – 1.61 (m, 1.5H), 1.30 – 1.23 (m, 1.5H), 1.16 – 1.10 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,65 мин, MS (ESI) 452,4 $(M+H)^+$.
00059	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметил)фенил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.15 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 9.55 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.08 (t, J = 17.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.92 – 4.77 (m, 0.5H), 4.77 – 4.66 (m, 0.5H), 4.29 – 4.16 (m, 0.5H), 4.09 – 3.97 (m, 0.5H), 3.53 – 3.42 (m, 0.5H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.69 (m, 0.5H), 2.12 – 1.98 (m, 8H), 1.92 – 1.76 (m, 0.5H), 1.76 – 1.60 (m, 1.5H), 1.31 – 1.24 (m, 1.5H), 1.17 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,30 мин, MS (ESI) 496,2 $(M+H)^+$.

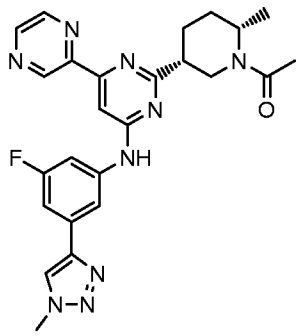
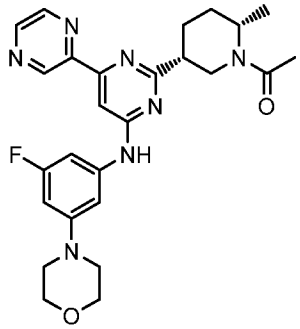
00060	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметил)фенил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.26 – 9.15 (m, 1H), 8.76 – 8.65 (m, 1H), 8.43 – 8.33 (m, 1H), 8.07 (dd, J = 27.9, 17.7 Hz, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 1H), 7.33 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 4.90 – 4.75 (m, 0.5H), 4.74 – 4.67 (m, 0.5H), 4.28 – 4.12 (m, 0.5H), 4.05 – 3.91 (m, 0.5H), 3.53 – 3.41 (m, 0.5H), 3.36 – 3.33 (m, 0.5H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 0.5H), 2.11 – 1.93 (m, 7.5H), 1.90 – 1.77 (m, 0.5H), 1.74 – 1.58 (m, 1.5H), 1.32 – 1.19 (m, 1.5H), 1.18 – 1.07 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,26 мин, MS (ESI) 495,2 $(M+H)^+$.

00061	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1- ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.23 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.45 – 8.35 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 0.5H), 4.71 – 4.61 (m, 0.5H), 4.28 – 4.09 (m, 3.5H), 4.06 – 3.95 (m, 0.5), 3.53 – 3.43 (m, 0.5H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 0.5H), 2.11 – 1.96 (m, 5H), 1.89 – 1.77 (m, 0.5H), 1.75 – 1.59 (m, 1.5H), 1.29 – 1.18 (m, 1.5H), 1.16 – 1.03 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,36 мин, MS (ESI) 470,2 $(M+H)^+$.
00062	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1- ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 8.45 – 8.32 (m, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 2H), 7.64 – 7.48 (m, 2H), 7.20 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.90 – 4.78 (m, 0.5H), 4.74 – 4.67 (m, 0.5H), 4.42 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 4.27 – 4.17 (m, 0.5H), 4.07 (m, 0.5H), 3.55 (m, 0.5H), 3.04 – 2.85 (m, 1H), 2.74 (m, 0.5H), 2.06 (m, 5H), 1.94 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.62 (m, 1.5H), 1.27 (m, 1.5H), 1.13 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,50 мин, MS (ESI) 470,2 $(M+H)^+$.

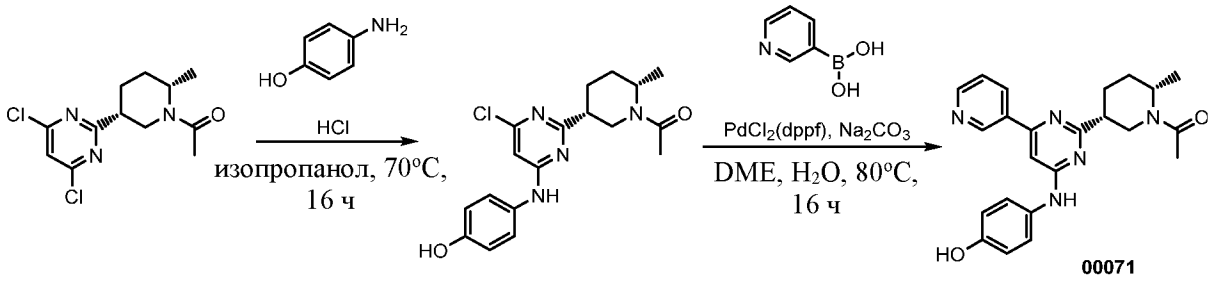
00063	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1*H*-тетразол-1-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.29 – 9.19 (m, 1H), 8.81 – 8.69 (m, 2H), 8.47 – 8.36 (m, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 3H), 7.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.86 – 4.79 (m, 0.5H), 4.77 – 4.65 (m, 0.5H), 4.24 – 4.16 (m, 0.5H), 4.05 – 3.94 (m, 0.5H), 3.55 – 3.44 (m, 0.5H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 0.5H), 2.17 – 1.93 (m, 5H), 1.94 – 1.76 (m, 0.5H), 1.75 – 1.58 (m, 1.5H), 1.31 – 1.18 (m, 1.5H), 1.15 – 1.03 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,37 мин, MS (ESI) 456,2 $(M+H)^+$.
00064	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.16 (s, 1H), 9.56 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.94 – 8.66 (m, 3H), 7.80 (dd, J = 25.3, 8.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.91 – 4.79 (m, 0.5H), 4.78 – 4.69 (m, 0.5H), 4.29 – 4.18 (m, 0.5H), 4.18 – 4.03 (m, 0.5H), 3.62 – 3.49 (m, 0.5H), 3.07 – 2.87 (m, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 0.5H), 2.66 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.24 – 1.95 (m, 5H), 1.94 – 1.78 (m, 0.5H), 1.78 – 1.62 (m, 1.5H), 1.32 – 1.26 (m, 1.5H), 1.19 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,67 мин, MS (ESI) 471,2 $(M+H)^+$.

00065	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.55 (dd, J = 11.8, 1.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.19 – 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.34 (td, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 0.5H), 4.13 – 4.01 (m, 0.5H), 3.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.53 – 3.42 (m, 0.5H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 0.5H), 2.16 – 1.95 (m, 5H), 1.92 – 1.80 (m, 0.5H), 1.78 – 1.60 (m, 1.5H), 1.28 – 1.22 (m, 1.5H), 1.15 – 1.08 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,44 мин, MS (ESI) 469,2 $(M+H)^+$.
00066	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 9.56 (dd, J = 12.5, 1.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 0.5H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.54 (d, J = 11.6 Hz, 0.5H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 0.5H), 4.15 – 4.01 (m, 0.5H), 3.92 – 3.83 (m, 3H), 3.54 – 3.41 (m, 0.5H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 0.5H), 2.20 – 1.93 (m, 5H), 1.93 – 1.80 (m, 0.5H), 1.79 – 1.53 (m, 1.5H), 1.30 – 1.23 (m, 1.5H), 1.16 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,60 мин, MS (ESI) 487,2 $(M+H)^+$.

00067	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-метоксифенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.64 – 9.48 (m, 1H), 8.81 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 20.5, 11.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.54 – 6.47 (m, 1H), 4.90 – 4.79 (m, 0.5H), 4.78 – 4.70 (m, 0.5H), 4.31 – 4.17 (m, 0.5H), 4.15 – 4.02 (m, 0.5H), 3.79 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.53 – 3.40 (m, 0.5H), 3.01 – 2.86 (m, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 0.5H), 2.18 – 1.93 (m, 5H), 1.93 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.62 (m, 1.5H), 1.30 – 1.25 (m, 1.5H), 1.17 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,81 мин, MS (ESI) 437,2 $(M+H)^+$.
00068	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.56 (dd, J = 11.0, 1.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.54 – 8.42 (m, 2H), 7.72 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 2H), 4.86 – 4.76 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 0.5H), 4.15 – 4.03 (m, 3.5H), 3.58 – 3.42 (m, 0.5H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.86 – 2.68 (m, 0.5H), 2.17 – 1.96 (m, 5H), 1.93 – 1.77 (m, 0.5H), 1.76 – 1.64 (m, 1.5H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,31 мин, MS (ESI) 470,2 $(M+H)^+$.

00069	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.86 – 8.76 (m, 2H), 8.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 43.2, 11.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.89 – 4.73 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 0.5H), 4.15 – 4.05 (m, 3.5H), 3.56 – 3.46 (m, 0.5H), 3.02 – 2.89 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 0.5H), 2.14 – 1.97 (m, 5H), 1.94 – 1.82 (m, 0.5H), 1.80 – 1.64 (m, 1.5H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,49 мин, MS (ESI) 488,2 $(M+H)^+$.
00070	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-морфолинофенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 9.55 (dd, J = 14.3, 1.2 Hz, 1H), 8.80 (q, J = 2.0, 1.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 1H), 6.54 – 6.43 (m, 1H), 4.91 – 4.68 (m, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 0.5H), 4.15 – 3.99 (m, 0.5H), 3.81 – 3.64 (m, 4H), 3.51 – 3.41 (m, 0.5H), 3.15 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 0.5H), 2.16 – 1.91 (m, 5.5H), 1.91 – 1.78 (m, 0.5H), 1.77 – 1.60 (m, 1.5H), 1.31 – 1.22 (m, 1.5H), 1.19 – 1.09 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,56 мин, MS (ESI) 492,2 $(M+H)^+$.

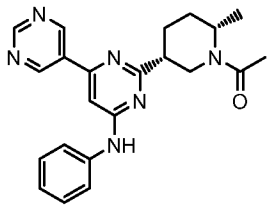
Пример 3: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((4-гидроксифенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1- ил)этан-1-она **(00071)**

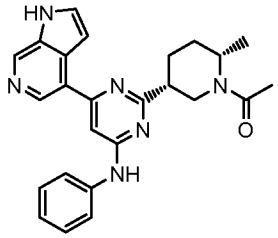
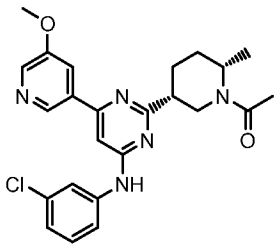


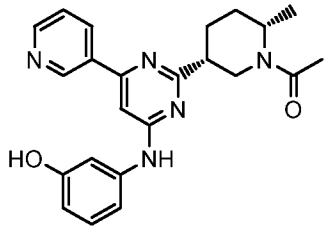
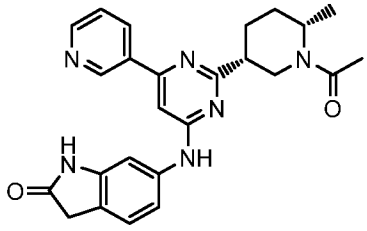
К раствору 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**Промежуточное соединение 2**, 50 мг, 0,17 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл) добавляли 4-аминофенол (19,9 мг, 0,18 ммоль) и концентрированную соляную кислоту (0,03 мл, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов и концентрировали. Остаток повторно растворяли в воде, нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали хроматографией с обращенной фазой (метод A) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-((4-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (20 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.64 – 9.53 (m, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.79 – 6.71 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 0.5H), 4.65 – 4.54 (m, 0.5H), 4.21 – 4.09 (m, 0.5H), 3.91 – 3.84 (m, 0.5H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 0.5H), 2.07 – 1.98 (m, 3H), 1.97 – 1.70 (m, 3H), 1.69 – 1.55 (m, 1.5H), 1.25 – 1.18 (m, 1.5H), 1.13 – 1.05 (m, 1.5H); LCMS (Метод A): t_R 1,81 мин, MS (ESI) 361,1 $(M+H)^+$. В атмосфере азота 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-((4-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (18,7 мг, 0,05 ммоль), пиридин-3-бороновую кислоту (24 мг, 0,20 ммоль), карбонат натрия (22 мг, 0,20 ммоль) и $PdCl_2$(dppf) (8,4 мг, 11 мкмоль) растворяли в смеси 1,2-диметоксиэтана (3 мл) и воды (1 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через короткий слой колонки C18, очищали хроматографией с обращенной фазой (метод A) и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета с 82% de. Продукт затем очищали хиральной препаративной SFC (Метод A) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((4-гидроксифенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (5,6 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6), смесь ротамеров 9.45 (d,

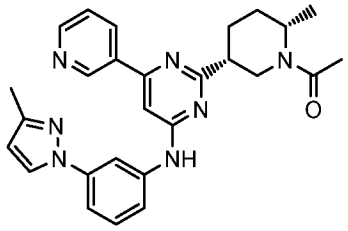
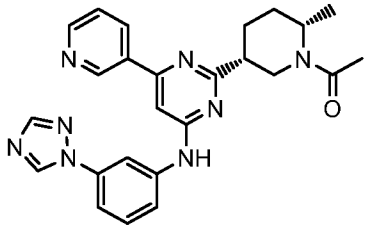
J = 7.9 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.16 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.34 (td, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.33 (m, 3H), 7.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.84 – 6.64 (m, 2H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 0.5H), 4.25 – 4.15 (m, 0.5H), 4.02 – 3.95 (m, 0.5H), 3.49 – 3.37 (m, 0.5H), 2.94 – 2.74 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 4H), 1.90 – 1.74 (m, 0.5H), 1.74 – 1.56 (m, 1.5H), 1.29 – 1.20 (m, 1.5H), 1.20 – 1.05 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,48 мин, MS (ESI) 404,1 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод C): t_R 5,39 мин, >95% ee и de.

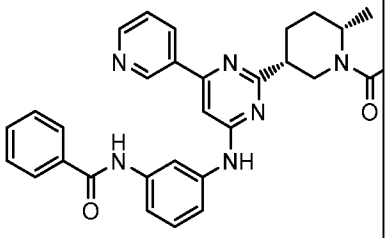
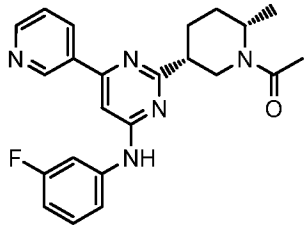
Следующие соединения получали согласно методикам, аналогичным методикам по примеру 3, используя соответствующие исходные материалы, и очищали с использованием метода хроматографии с обращенной фазой A/B и/или препаративной SFC.

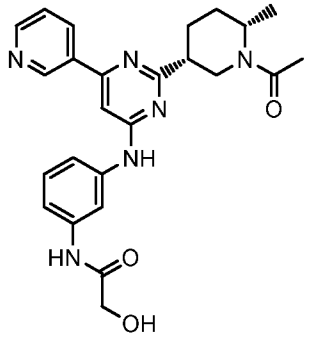
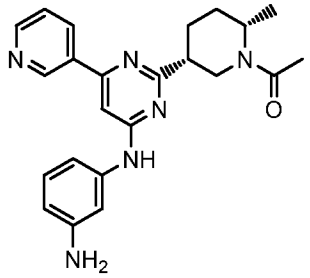
Соединение #	Структура и название изобретения	Аналитические данные
00072	 (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(6-(фениламино)-[4,5'-бипиримидин]-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 9.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 2H), 7.36 (td, *J* = 8.8, 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.87 – 4.76 (m, 0.5H), 4.75 – 4.66 (m, 0.5H), 4.25 – 4.15 (m, 0.5H), 4.08 – 4.00 (m, 0.5H), 3.50 – 3.40 (m, 0.5H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 0.5H), 2.10 – 1.89 (m, 5H), 1.88 – 1.76 (m, 0.5H), 1.76 – 1.60 (m, 1.5H) 1.29 – 1.26 (m, 1.5H), 1.16 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,37 мин, MS (ESI) 389.2 $(M+H)^+$.

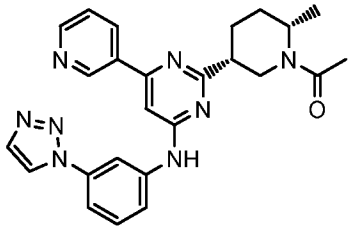
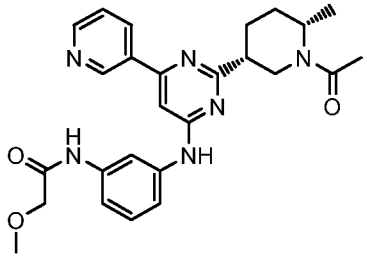
00073	 (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-(фениламино)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 11.90 (s, 1H), 9.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.72 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 6.7, 2.9 Hz, 3H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 4.88 – 4.73 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 0.5H), 4.14 – 4.05 (m, 0.5H), 3.52 – 3.42 (m, 0.5H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 0.5H), 2.17 – 1.91 (m, 5H), 1.90 – 1.79 (m, 0.5H), 1.77 – 1.64 (m, 1.5H), 1.31 – 1.22 (m, 1.5H), 1.19 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,47 мин, MS (ESI) 427,2 $(M+H)^+$.
00074	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-хлорфенил)амино)-6-(5-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 7.37 (td, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 4.89 – 4.78 (m, 0.5H), 4.74 – 4.64 (m, 0.5H), 4.27 – 4.16 (m, 0.5H), 4.10 – 4.01 (m, 0.5H), 3.93 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 0.5H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 0.5H), 2.11 – 1.92 (m, 5H), 1.92 – 1.77 (m, 0.5H), 1.77 – 1.61 (m, 1.5H), 1.34 – 1.24 (m, 1.5H), 1.20 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 3,65 мин, MS (ESI) 452,1 $(M+H)^+$.

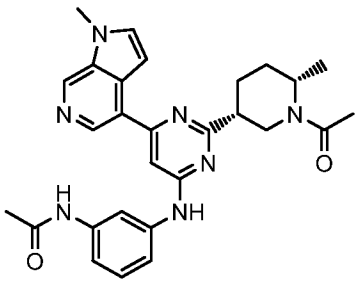
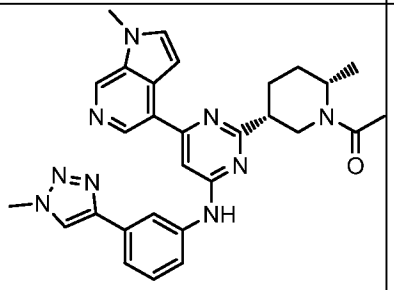
00075	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-гидроксифенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.24 – 9.14 (m, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.08 (m, 4H), 6.49 – 6.42 (m, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 0.5H), 4.73 – 4.64 (m, 0.5H), 4.25 – 4.17 (m, 0.5H), 4.08 – 3.99 (m, 0.5H), 3.49 – 3.45 (m, 0.5H), 2.97 – 2.81 (m, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 0.5H), 2.10 – 1.93 (m, 5H), 1.87 – 1.78 (m, 0.5H), 1.73 – 1.64 (m, 1.5H), 1.29 – 1.25 (m, 1.5H), 1.16 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,65 мин, MS (ESI) 404,1 $(M+H)^+$.
00076	 6-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)индолин-2-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.46 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 9.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.24 – 9.15 (m, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 21.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 4.90 – 4.77 (m, 0.5H), 4.75 – 4.65 (m, 0.5H), 4.25 – 4.17 (m, 0.5H), 4.08 – 3.99 (m, 0.5H), 3.43 (s, 2H), 2.96 – 2.78 (m, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 0.5H), 2.14 – 1.76 (m, 6H), 1.76 – 1.60 (m, 1.5H), 1.30 – 1.24 (m, 1.5H), 1.16 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,02 мин, MS (ESI) 443,2 $(M+H)^+$.

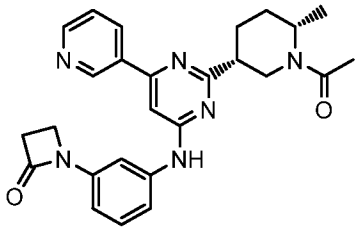
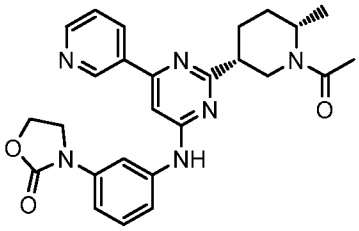
00077	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 34.0 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.87 – 4.71 (m, 0.5H), 4.27 – 4.15 (m, 0.5H), 4.13 – 4.02 (m, 0.5H), 3.56 – 3.45 (m, 0.5H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 0.5H), 2.29 – 2.23 (m, 3H), 2.19 – 1.91 (m, 5.5H), 1.90 – 1.78 (m, 0.5H), 1.76 – 1.59 (m, 1.5H), 1.27 – 1.17 (m, 1.5H), 1.13 – 1.07 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,58 мин, MS (ESI) 468,4 $(M+H)^+$.
00078	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 8.74 – 8.63 (m, 2H), 8.44 – 8.37 (m, 1H), 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 4H), 7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.86 – 4.76 (m, 0.5H), 4.73 – 4.65 (m, 0.5H), 4.25 – 4.17 (m, 0.5H), 4.06 – 3.97 (m, 0.5H), 3.55 – 3.43 (m, 0.5H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 0.5H), 2.12 – 1.95 (m, 5H), 1.88 – 1.77 (m, 0.5H), 1.75 – 1.60 (m, 1.5H), 1.28 – 1.22 (m, 1.5H), 1.15 – 1.08 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,41 мин, MS (ESI) 455,2 $(M+H)^+$.

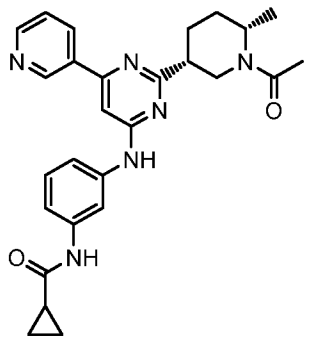
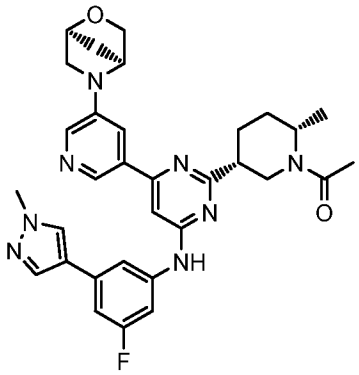
00079	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-бензамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.28 (s, 1H), 9.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 5.2, 2.3 Hz, 1H), 8.73 – 8.67 (m, 1H), 8.44 – 8.28 (m, 2H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.64 – 7.48 (m, 5H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 0.5H), 4.72 – 4.66 (m, 0.5H), 4.24 – 4.14 (m, 0.5H), 4.06 – 3.96 (m, 0.5H), 3.54 – 3.43 (m, 0.5H), 2.98 – 2.80 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 0.5H), 2.11 – 1.97 (m, 5H), 1.88 – 1.75 (m, 0.5H), 1.73 – 1.59 (m, 1.5H), 1.25 – 1.15 (m, 1.5H), 1.12 – 1.05 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 3,05 мин, MS (ESI) 507,2 $(M+H)^+$.
00080	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 6.5, 2.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.19 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 4.89 – 4.78 (m, 0.5H), 4.78 – 4.66 (m, 0.5H), 4.27 – 4.19 (m, 0.5H), 4.10 – 4.00 (m, 0.5H), 3.49 – 3.47 (m, 0.5H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 0.5H), 2.09 – 1.98 (m, 5H), 1.95 – 1.82 (m, 0.5H), 1.78 – 1.64 (m, 1.5H), 1.31 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,00 мин, MS (ESI) 406,22 $(M+H)^+$.

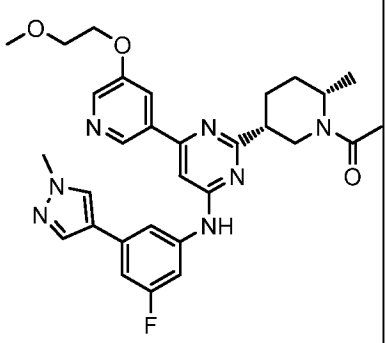
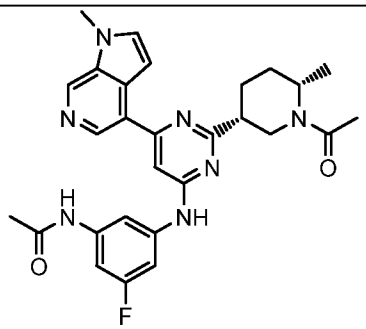
00081	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-2-гидроксиацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.80 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.20 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.1, 2.4 Hz, 1H), 8.43 – 8.32 (m, 1H), 8.19 (d, J = 29.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.31 – 7.17 (m, 3H), 5.73 – 5.61 (m, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 0.5H), 4.73 – 4.65 (m, 0.5H), 4.28 – 4.11 (m, 0.5H), 4.04-3.97 (m, 2.5H), 3.50 – 3.41 (m, 0.5H), 2.97 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.59 (m, 0.5H), 2.14 – 1.89 (m, 5H), 1.89 – 1.75 (m, 0.5H), 1.75 – 1.59 (m, 1.5H), 1.30 – 1.24 (m, 1.5H), 1.16 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,96 мин, MS (ESI) 461,2 $(M+H)^+$.
00082	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-аминофенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.47 (s, 1H), 9.18 (dd, J = 5.0, 2.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 – 8.26 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.05 – 6.82 (m, 3H), 6.37 – 6.16 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.91 – 4.62 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 0.5H), 4.06 – 3.92 (m, 0.5H), 3.51 – 3.38 (m, 0.5H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 0.5H), 2.14 – 1.90 (m, 5H), 1.90 – 1.76 (m, 0.5H), 1.74 – 1.62 (m, 1.5H), 1.29 – 1.23 (m, 1.5H), 1.16 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,09 мин, MS (ESI) 403,2 $(M+H)^+$.

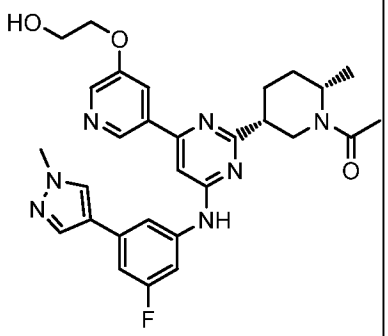
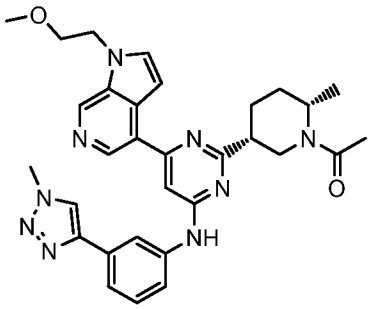
00083	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 8.83 – 8.79 (m, 1H), 8.78 – 8.66 (m, 2H), 8.41 (ddt, J = 8.3, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 0.5H), 4.75 – 4.66 (m, 0.5H), 4.25 – 4.14 (m, 0.5H), 4.11 – 3.95 (m, 0.5H), 3.53 – 3.42 (m, 0.5H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 0.5H), 2.10 – 1.95 (m, 5H), 1.92 – 1.73 (m, 0.5H), 1.73 – 1.62 (m, 1.5H), 1.27 – 1.19 (m, 1.5H), 1.11 – 1.04 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,79 мин, MS (ESI) 455,2 $(M+H)^+$.
00084	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-2-метоксиацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.84 – 9.69 (m, 2H), 9.20 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 8.76 – 8.64 (m, 1H), 8.45 – 8.33 (m, 1H), 8.19 (d, J = 36.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 2H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 4.88 – 4.75 (m, 0.5H), 4.73 – 4.64 (m, 0.5H), 4.28 – 4.12 (m, 0.5H), 4.06 – 3.93 (m, 2.5H), 3.53 – 3.43 (m, 0.5H), 3.38 (s, 3H), 3.00 – 2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 0.5H), 2.14 – 1.89 (m, 5H), 1.89 – 1.74 (m, 0.5H), 1.74 – 1.56 (m, 1.5H), 1.32 – 1.20 (m, 1.5H), 1.20 – 1.07 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,69 мин, MS (ESI) 475,2 $(M+H)^+$.

00085	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.93 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 9.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 30.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.13 – 7.00 (m, 2H), 4.91 – 4.65 (m, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 0.5H), 4.11 – 4.03 (m, 0.5H), 3.98 (s, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 0.5H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 0.5H), 2.10 – 1.97 (m, 8H), 1.93 – 1.76 (m, 0.5H), 1.76 – 1.63 (m, 1.5H), 1.31 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,20 мин, MS (ESI) 498,2 $(M+H)^+$.
00086	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.54 – 8.44 (m, 2H), 7.84 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.91 – 4.76 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 0.5H), 4.14 – 4.06 (m, 3.5H), 3.99 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 0.5H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 0.5H), 2.15 – 2.00 (m, 5H), 1.93 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.59 (m, 1.5H), 1.30 – 1.24 (m, 1.5H), 1.16 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,34 мин, MS (ESI) 522,2 $(M+H)^+$.

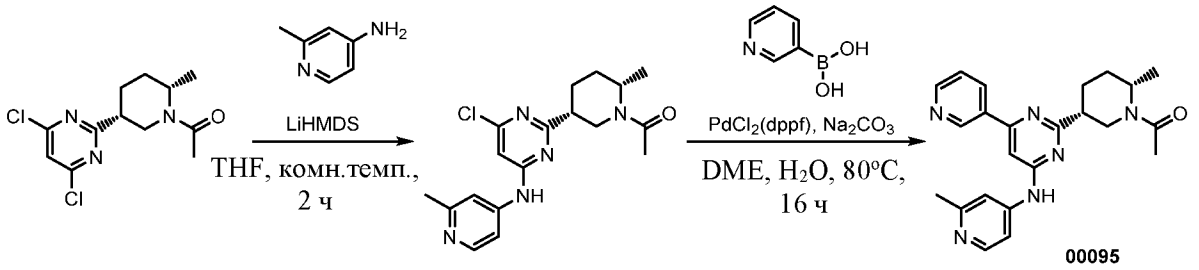
00087	 1-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)азетидин-2-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 29.0, 8.2 Hz, 1H), 4.89 – 4.79 (m, 0.5H), 4.79 – 4.69 (m, 0.5H), 4.27 – 4.15 (m, 0.5H), 4.09 – 3.98 (m, 0.5H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 0.5H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 0.5H), 2.13 – 1.91 (m, 5H), 1.91 – 1.78 (m, 0.5H), 1.76 – 1.63 (m, 1.5H), 1.29 – 1.24 (m, 1.5H), 1.17 – 1.11 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,40 мин, MS (ESI) 457,4 $(M+H)^+$.
00088	 3-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-оксазолидин-2-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.87 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.78 – 8.66 (m, 1H), 8.49 – 8.33 (m, 1H), 8.15 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.09 (m, 3H), 4.87 – 4.78 (m, 0.5H), 4.76 – 4.69 (m, 0.5H), 4.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.25 – 3.96 (m, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 0.5H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.73 – 2.68 (m, 0.5H), 2.13 – 1.94 (m, 5H), 1.87 – 1.77 (m, 0.5H), 1.73 – 1.60 (m, 1.5H), 1.28 – 1.23 (m, 1.5H), 1.20 – 1.09 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,37 мин, MS (ESI) 473,4 $(M+H)^+$.

00089	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-циклопропанкарбоксамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.88 – 9.65 (m, 1H), 9.27 – 9.13 (m, 1H), 8.70 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 8.46 – 8.34 (m, 1H), 8.16 (d, J = 54.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 26.4, 7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.04 (m, 2H), 4.88 – 4.77 (m, 0.5H), 4.75 – 4.63 (m, 0.5H), 4.27 – 4.14 (m, 0.5H), 4.05 – 3.95 (m, 0.5H), 3.52 – 3.43 (m, 0.5H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.78 – 2.66 (m, 0.5H), 2.10 – 1.91 (m, 5H), 1.88 – 1.74 (m, 1.5H), 1.72 – 1.58 (m, 1.5H), 1.31 – 1.21 (m, 1.5H), 1.16 – 1.06 (m, 1.5H), 0.86 – 0.73 (m, 4H); UPLC (Метод B): t_R 1,14 мин, MS (ESI) 471,2 $(M+H)^+$.
00090	 1-((2S,5R)-5-(4-(5-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептан-5-ил)пиридин-3-ил)-6-((3-фтор-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.94 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 2H), 7.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 2H), 4.85 – 4.72 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 0.5H), 4.13 – 3.98 (m, 0.5H), 3.87 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.49 – 3.21 (m, 0.5H), 3.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.81 – 2.69 (m, 0.5H), 2.16 – 1.77 (m, 7.5H), 1.77 – 1.56 (m, 1.5H), 1.27 – 1.21 (m, 1.5H), 1.14 – 1.07 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,14 мин, MS (ESI) 583,4 $(M+H)^+$.

00091	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.91 – 4.70 (m, 1H), 4.38 – 4.13 (m, 2.5H), 4.13 – 3.97 (m, 0.5H), 3.88 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 0.5H), 3.34 (s, 3H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 0.5H), 2.18 – 1.92 (m, 5H), 1.92 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.53 (m, 1.5H), 1.28 – 1.21 (m, 1.5H), 1.14 – 1.08 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,42 мин, MS (ESI) 560,4 $(M+H)^+$.
00092	 *N*-(3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.62 (m, 3H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 – 6.90 (m, 2H), 4.93 – 4.68 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 0.5H), 4.14 – 4.03 (m, 0.5H), 3.98 (s, 3H), 3.51 – 3.40 (m, 0.5H), 3.01 – 2.86 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 0.5H), 2.18 – 1.95 (m, 8H), 1.95 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.59 (m, 1.5H), 1.36 – 1.23 (m, 1.5H), 1.23 – 1.10 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 0,98 мин, MS (ESI) 516,2 $(M+H)^+$.

00093	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(5-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.01 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 1H), 7.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 0.5H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 0.5H), 7.20 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 4.98 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.72 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 2.5H), 4.11 – 4.02 (m, 0.5H), 3.88 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.54 – 3.39 (m, 0.5H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 0.5H), 2.12 – 1.92 (m, 5H), 1.91 – 1.79 (m, 0.5H), 1.76 – 1.59 (m, 1.5H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,40 мин, MS (ESI) 546,2 $(M+H)^+$.
00094	 1-((2S,5R)-5-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пирроло[2,3-c]пиридин4-ил)-6-((3-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.48 – 8.42 (m, 1H), 7.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.79 (m, 1H), 4.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.28 – 4.18 (m, 0.5H), 4.14 – 4.04 (m, 3.5H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.56 – 3.47 (m, 0.5H), 3.23 (s, 3H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 0.5H), 2.18 – 1.96 (m, 5H), 1.94 – 1.80 (m, 0.5H), 1.77 – 1.63 (m, 1.5H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,00 мин, MS (ESI) 566,4 $(M+H)^+$.

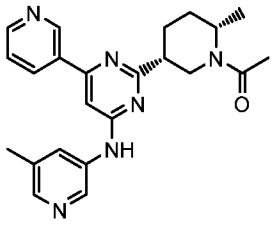
Пример 4: синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00095)**

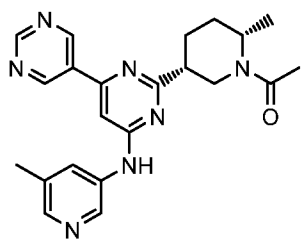
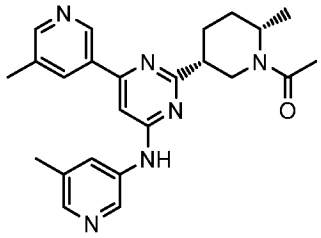


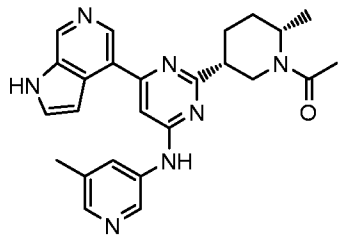
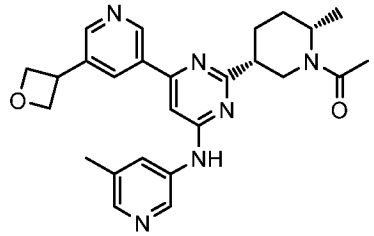
К раствору 2-метилпиридин-4-амина (3,19 г, 29,5 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 1М бис(триметилсилил)амид лития в тетрагидрофуране (29,5 мл, 29,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**Промежуточное соединение 2**, 850 мг, 2,95 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) добавляли в течение 10 минут и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои один раз промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением коричневого масла. Масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 80% до 100% этилацетата в н-гептане, затем от 0% до 10% метанола в дихлорметане) с получением 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (275 мг, 25%) в виде желтого масла. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6), смесь ротамеров δ 10.16 (s, 1H), 8.34 – 8.26 (m, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 0.5H), 4.75 – 4.66 (m, 0.5H), 4.25 – 4.15 (m, 0.5H), 3.96 (m, 0.5H), 2.91 – 2.73 (m, 1H), 2.72 – 2.58 (m, 0.5H), 2.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 2.11 – 1.74 (m, 6H), 1.74 – 1.58 (m, 1.5H), 1.24 (m, 1.5H), 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод A): t_R 1,49 мин, MS (ESI) 360,1 $(M+H)^+$. В атмосфере азота 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (275 мг, 0,76 ммоль), карбонат натрия (162 мг, 1,53 ммоль), пиридин-3-бороновую кислоту (188 мг, 1,53 ммоль) и аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (62,4 мг, 0,08 ммоль) растворяли в смеси 1,2-диметоксиэтана (6 мл) и воды (2 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа, фильтровали через слой C18 и концентрировали с получением темного остатка. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (метод B) и лиофилизировали с получением твердого вещества светло-желтого цвета. Продукт дополнительно очищали хиральной препаративной SFC

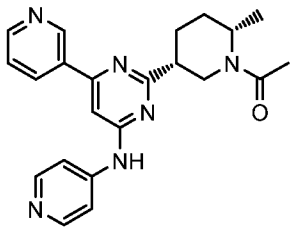
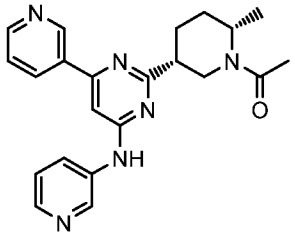
(Метод B) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (135 мг, 41%) в виде бежевого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6), смесь ротамеров δ 10.12 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.23 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.1, 2.3 Hz, 1H), 8.45 – 8.37 (m, 1H), 8.30 (dd, J = 5.7, 4.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 21.4, 2.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 7.25 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.92 – 4.72 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 0.5H), 4.10 – 4.02 (m, 0.5H), 3.53 – 3.41 (m, 0.5H), 3.04 – 2.85 (m, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 0.5H), 2.47 – 2.39 (m, 3H), 2.17 – 1.93 (m, 5H), 1.93 – 1.79 (m, 0.5H), 1.78 – 1.65 (m, 1.5H), 1.32 – 1.25 (m, 1.5H), 1.20 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,06 мин, MS (ESI) 403,2 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод B): t_R 3,60 мин, >95% ee и de.

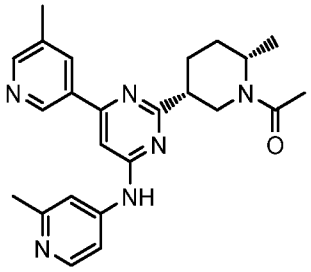
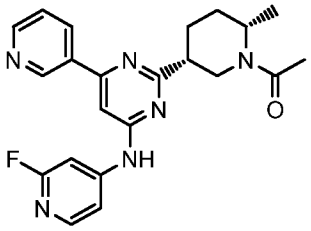
Следующие соединения были получали согласно методикам, аналогичным методикам по примеру 4, используя соответствующие исходные материалы, и очищали с использованием метода хроматографии с обращенной фазой A или B и препаративной SFC.

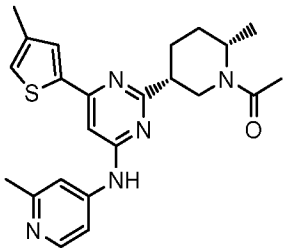
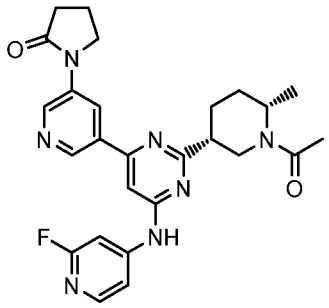
Соединение #	Структура и название соединения	Аналитические данные
00096	 (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 9.22 (dd, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 8.80 – 8.63 (m, 2H), 8.40 (tt, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 0.5H), 4.75 (dd, *J* = 13.0, 4.1 Hz, 0.5H), 4.27 – 4.18 (m, 0.5H), 4.02 (dd, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 0.5H), 3.44 (dd, *J* = 13.8, 11.7 Hz, 0.5H), 2.89 (td, *J* = 12.9, 12.2, 8.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.68 (m, 0.5H), 2.33 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H), 2.17 – 1.59 (m, 7H), 1.29 – 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.17 – 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,14 мин, MS (ESI) 403,2 $(M+H)^+$.

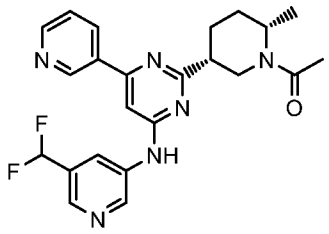
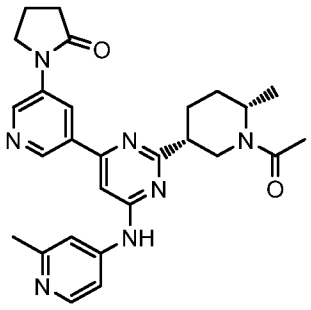
00097	 (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-[4,5'-бипиримидин]-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.04 (s, 1H), 9.39 (m, 2H), 9.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.20 – 8.05 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.83 (s, 0.5H), 4.74 (dd, *J* = 13.2, 4.1 Hz, 0.5H), 4.27 – 4.15 (m, 0.5H), 4.03 (m, 0.5H), 3.44 (dd, *J* = 13.7, 11.8 Hz, 0.5H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (m, 0.5H), 2.33 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 1.89 – 1.63 (m, 2H), 1.29 – 1.24 (m, 1.5H), 1.18 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,99 мин, MS (ESI) 404,1 $(M+H)^+$.
00098	 (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-(5-метилпиридин-3-ил)-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.91 (s, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 – 8.14 (m, 2H), 8.09 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.5H), 4.74 (m, 0.5H), 4.22 (m, 0.5H), 4.02 (dd, *J* = 13.4, 4.2 Hz, 0.5H), 3.44 (dd, *J* = 13.8, 11.9 Hz, 0.5H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 0.5H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 1.90 – 1.60 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 1.5H), 1.19 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,20 мин, MS (ESI) 417,2 $(M+H)^+$.

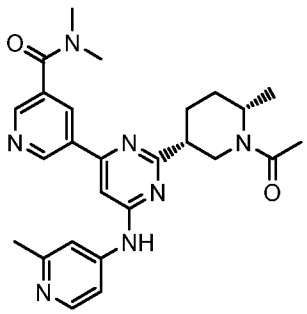
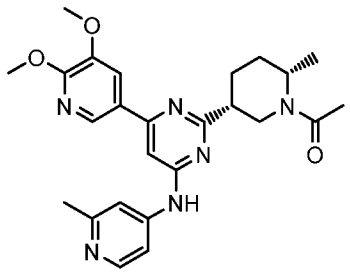
00099	 (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 11.93 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.78 – 8.67 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.89 – 4.76 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 0.5H), 4.08 (m, 0.5H), 3.53 – 3.48 (m, 0.5H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 0.5H), 2.34 (m, 3H), 2.18 – 1.97 (m, 5H), 1.95 – 1.64 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 1.5H), 1.19 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,10 мин, MS (ESI) 442,1 $(M+H)^+$.
00100	 (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(5-(оксетан-3-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.95 (s, 1H), 9.13 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 8.79 – 8.63 (m, 2H), 8.47 (dt, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 15.1, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.09 – 4.97 (m, 2H), 4.87 – 4.81 (m, 0.5H), 4.78 – 4.64 (m, 2.5H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 0.5H), 4.13 – 3.97 (m, 0.5H), 3.55 – 3.41 (m, 0.5H), 3.01 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 0.5H), 2.33 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.05 (m, 5H), 1.93 – 1.61 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 1.5H), 1.19 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,99 мин, MS (ESI) 459,4 $(M+H)^+$.

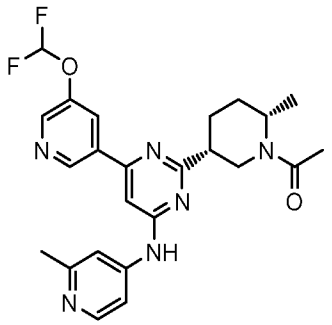
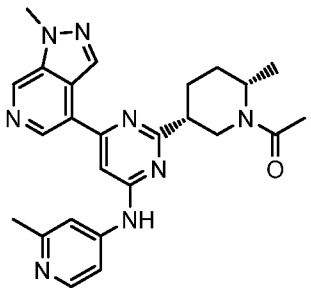
00101	 (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-4-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6), смесь ротамеров δ 10.23 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.50 – 8.34 (m, 3H), 7.90 – 7.73 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 0.5H), 4.79 – 4.70 (m, 0.5H), 4.32 – 4.15 (m, 0.5H), 4.13 – 4.02 (m, 0.5H), 3.56 – 3.43 (m, 0.5H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 0.5H), 2.17 – 1.61 (m, 7H), 1.33 – 1.26 (m, 1.5H), 1.21 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,98 мин, MS (ESI) 389,2 $(M+H)^+$.
00102	 (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(пиридин-3-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.99 (s, 1H), 9.22 (dd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.46 – 8.32 (m, 1H), 8.32 – 8.17 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 0.5H), 4.72 (dd, *J* = 13.4, 4.2 Hz, 0.5H), 4.27 – 4.16 (m, 0.5H), 4.04 (dd, *J* = 13.9, 4.2 Hz, 0.5H), 3.45 (dd, *J* = 13.6, 11.9 Hz, 0.5H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 0.5H), 2.10 – 1.62 (m, 7H), 1.32 – 1.22 (m, 1.5H), 1.19 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,99 мин, MS (ESI) 389,2 $(M+H)^+$.

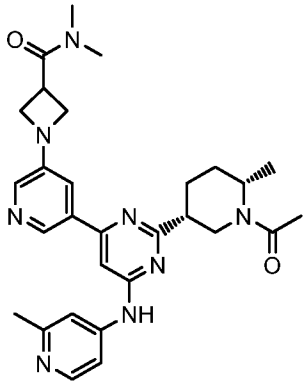
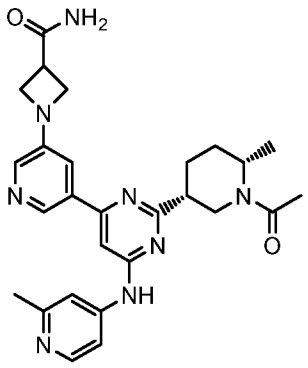
00103	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(5-метилпиридин-3-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.04 – 8.96 (m, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 – 8.25 (m, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 21.3, 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.89 – 4.81 (m, 0.5H), 4.80 – 4.72 (m, 0.5H), 4.28 – 4.18 (m, 0.5H), 4.08 – 4.01 (m, 0.5H), 3.54 – 3.43 (m, 0.5H), 3.02 – 2.86 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 0.5H), 2.44 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12 – 1.79 (m, 5.5H), 1.77 – 1.64 (m, 1.5H), 1.32 – 1.26 (m, 1.5H), 1.20 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,21 мин, MS (ESI) 417,2 $(M+H)^+$.
00104	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.56 (s, 1H), 9.27 – 9.22 (m, 1H), 8.74 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.47 – 8.39 (m, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 0.5H), 4.79 – 4.72 (m, 0.5H), 4.28 – 4.18 (m, 0.5H), 4.11 – 4.02 (m, 0.5H), 3.52 – 3.43 (m, 0.5H), 3.05 – 2.86 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 0.5H), 2.13 – 1.93 (m, 5H), 1.93 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.63 (m, 1.5H), 1.30 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,20 мин, MS (ESI) 407,2 $(M+H)^+$.

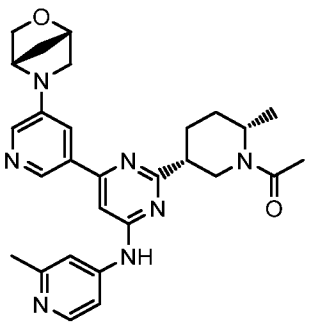
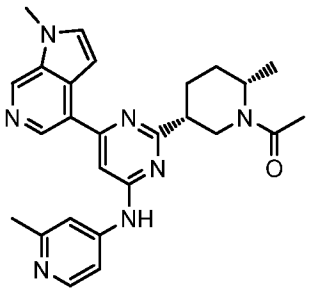
00105	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(4-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.30 – 8.24 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 23.0, 2.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.47 (ddd, J = 14.9, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 0.5H), 4.76 – 4.68 (m, 0.5H), 4.27 – 4.17 (m, 0.5H), 4.05 – 3.97 (m, 0.5H), 3.47 – 3.37 (m, 0.5H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 0.5H), 2.43 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.03 – 1.78 (m, 2.5H), 1.75 – 1.61 (m, 1.5H), 1.30 – 1.25 (m, 1.5H), 1.17 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,78 мин, MS (ESI) 422,2 $(M+H)^+$.
00106	 1-(5-(2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-((2-фторпиридин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-2-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.60 – 10.54 (m, 1H), 9.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.94 – 8.85 (m, 2H), 8.09 (dd, *J* = 5.8, 3.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.88 – 4.80 (m, 0.5H), 4.78 – 4.71 (m, 0.5H), 4.30 – 4.18 (m, 0.5H), 4.14 – 4.06 (m, 0.5H), 3.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 0.5H), 3.31 (m, 1H), 3.18 – 3.15 (m, 0.5H), 3.05 – 2.75 (m, 1.5H), 2.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.20 – 1.80 (m, 6H), 1.78 – 1.65 (m, 1.5H), 1.31 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,51 мин, MS (ESI) 486,3 $(M+H)^+$.

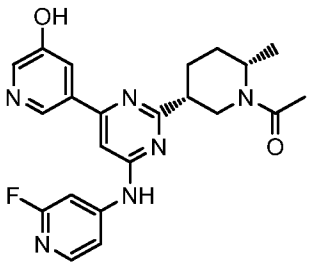
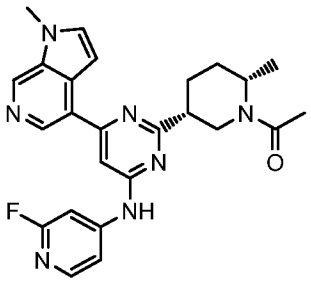
00107	 1-((2S,5R)-5-(4-((5-(дифторметил)пиридин-3-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.30 (s, 1H), 9.23 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 8.77 – 8.68 (m, 2H), 8.45 -8.37 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 55.3 Hz, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 0.5H), 4.76 – 4.68 (m, 0.5H), 4.24 – 4.17 (m, 0.5H), 4.07 – 3.98 (m, 0.5H), 3.50 – 3.40 (m, 0.5H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 0.5H), 2.10 – 1.95 (m, 5H), 1.90 – 1.79 (m, 0.5H), 1.74 – 1.61 (m, 1.5H), 1.30 – 1.23 (m, 1.5H), 1.17 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,23 мин, MS (ESI) 439,2 $(M+H)^+$.
00108	 1-(5-(2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)пирролидин-2-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 9.00 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 8.93 – 8.82 (m, 2H), 8.29 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 25.0, 2.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.89 – 4.72 (m, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 0.5H), 4.13 – 4.03 (m, 0.5H), 3.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 0.5H), 3.31 (s, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 0.5H), 2.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H), 2.20 – 1.93 (m, 6H), 1.87 (m, 0.5H), 1.78 – 1.63 (m, 1.5H), 1.32 - 1.26 (m, 1.5H), 1.19 - 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 3,14 мин, MS (ESI) 490,2 $(M+H)^+$.

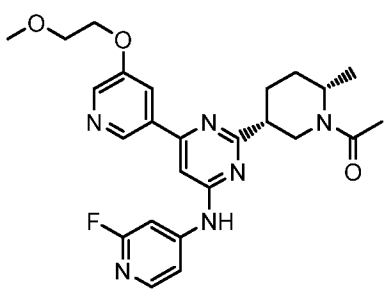
00109	 5-(2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-*N*,*N*-диметилникотинамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.25 (dd, *J* = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 8.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (dt, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.90 – 4.75 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 0.5H), 4.09 – 4.01 (m, 0.5H), 3.53 – 3.42 (m, 0.5H), 3.05 (s, 3H), 3.09 – 2.86 (m, 4H), 2.84 – 2.73 (m, 0.5H), 2.45 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 5H), 1.92 – 1.79 (m, 0.5H), 1.77 – 1.63 (m, 1.5H), 1.31 -1.25 (m, 1.5H), 1.19 - 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,42 мин, MS (ESI) 474,3 $(M+H)^+$.
00110	 1-((2S,5R)-5-(4-(5,6-диметоксипиридин-3-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.12 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 4.89 – 4.72 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 0.5H), 4.10 – 4.02 (m, 0.5H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.49 – 3.40 (m, 0.5H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 0.5H), 2.45 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 2.12 – 1.95 (m, 5H), 1.90 – 1.79 (m, 0.5H), 1.76 – 1.66 (m, 1.5H), 1.32 – 1.26 (m, 1.5H), 1.19 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,73 мин, MS (ESI) 463,2 $(M+H)^+$.

00111	 1-((2S,5R)-5-(4-(5-(дифторметокси)пиридин3-ил)-6-((2-метилпиридин4-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.15 – 9.05 (m, 1H), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 – 8.17 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 23.8, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 16.3, 5.8, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.89 – 4.73 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 0.5H), 4.10 – 4.01 (m, 0.5H), 3.51 – 3.42 (m, 0.5H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.84 – 2.75 (m, 0.5H), 2.47 – 2.42 (m, 3H), 2.12 – 1.80 (m, 5.5H), 1.77 – 1.65 (m, 1.5H), 1.32 – 1.25 (m, 1.5H), 1.19 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,78 мин, MS (ESI) 469,2 $(M+H)^+$.
00112	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-4-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*4), смесь ротамеров δ 9.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 20.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 0.5H), 4.28 – 4.15 (m, 3.5H), 3.68 – 3.58 (m, 0.5H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 0.5H), 2.52 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 5H), 2.05 – 1.92 (m, 0.5H), 1.91 – 1.77 (m, 1.5H), 1.43 – 1.36 (m, 1.5H), 1.32 – 1.25 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,49 мин, MS (ESI) 457,2 $(M+H)^+$.

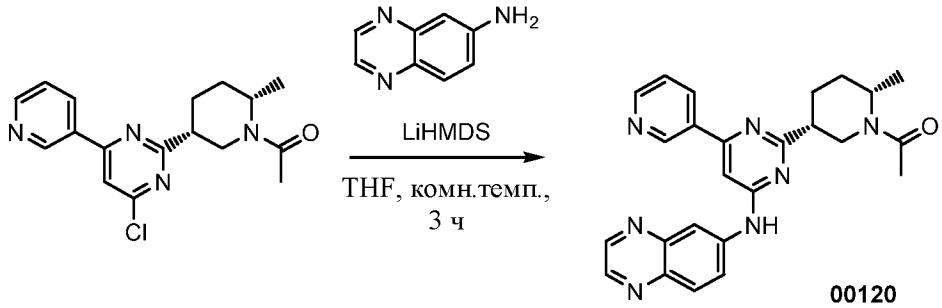
00113	 1-(5-(2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)-*N*,*N*-диметилазетидин-3-карбоксамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.09 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 1H), 7.79 (dd, *J* = 24.7, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.90 – 4.72 (m, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2.5H), 4.09 – 3.97 (m, 2.5H), 3.96 – 3.85 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 3.5H), 2.86 (s, 3H), 2.84 – 2.72 (m, 0.5H), 2.44 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.12 – 1.93 (m, 5H), 1.91 – 1.78 (m, 0.5H), 1.77 – 1.60 (m, 1.5H), 1.31 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,98 мин, MS (ESI) 529,3 $(M+H)^+$.
00114	 1-(5-(2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.58 – 8.53 (m, 1H), 8.31 – 8.26 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.91 – 4.73 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 0.5H), 4.16 – 4.01 (m, 2.5H), 3.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.56 – 3.40 (m, 1.5H), 3.32 – 3.30 (m, 0.5H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 0.5H), 2.44 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 2.07 (m, 4.5H), 1.92 – 1.77 (m, 0.5H), 1.77 – 1.61 (m, 1.5H), 1.32 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,81 мин, MS (ESI) 501,3 $(M+H)^+$.

00115	 1-((2S,5R)-5-(4-(5-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептан-5-ил)пиридин-3-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.09 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 8.28 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 26.3, 2.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 0.5H), 4.80 – 4.72 (m, 1.5H), 4.70 – 4.67 (m, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 0.5H), 4.10 – 4.02 (m, 0.5H), 3.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 0.5H), 3.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 0.5H), 2.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 4.5H), 2.02 – 1.77 (m, 3H), 1.76 – 1.61 (m, 1.5H), 1.31 – 1.26 (m, 1.5H), 1.18 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,20 мин, MS (ESI) 500,3 $(M+H)^+$.
00116	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин4-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.30 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 0.5H), 4.15 – 4.07 (m, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 3.52 – 3.44 (m, 0.5H), 3.04 – 2.88 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 0.5H), 2.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.17 – 2.01 (m, 5H), 1.93 – 1.80 (m, 0.5H), 1.78 – 1.65 (m, 1.5H), 1.31 – 1.25 (m, 1.5H), 1.20 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,06 мин, MS (ESI) 456,2 $(M+H)^+$.

00117	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-6-(5-гидроксипиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.49 (broad s, 1H), 10.33 (broad s, 1H), 8.68 – 8.64 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.88 – 4.80 (m, 0.5H), 4.79 – 4.74 (m, 0.5H), 4.27 – 4.19 (m, 0.5H), 4.10 – 4.03 (m, 0.5H), 3.49 – 3.40 (m, 0.5H), 3.03 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.74 (m, 0.5H), 2.13 – 1.95 (m, 5H), 1.95 – 1.79 (m, 0.5H), 1.78 – 1.60 (m, 1.5H), 1.31 – 1.24 (m, 1.5H), 1.17 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,72 мин, MS (ESI) 423,2 $(M+H)^+$.
00118	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-6-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 11.2, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 2.9, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.91 – 4.73 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 0.5H), 4.19 – 4.06 (m, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 0.5H), 3.12 – 2.73 (m, 1.5H), 2.22 – 1.94 (m, 5H), 1.94 – 1.81 (m, 0.5H), 1.78 - 1.66 (m, 1.5H), 1.31 - 1.27 (m, 1.5H), 1.18 - 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,44 мин, MS (ESI) 494.2 $(M+H)^+$.

00119	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-6-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 7.97 (dt, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.88 – 4.68 (m, 1H), 4.30 (dt, J = 4.6, 2.8 Hz, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 0.5H), 4.14 – 3.99 (m, 0.5H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.51 – 3.39 (m, 0.5H), 3.33 (s, 3H), 3.06 – 2.72 (m, 1.5H), 2.18 – 1.94 (m, 5H), 1.94 – 1.78 (m, 0.5H), 1.78 – 1.59 (m, 1.5H), 1.31 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 3,16 мин, MS (ESI) 481,2 $(M+H)^+$.

Пример 5: синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(хиноксалин-6-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00120)**

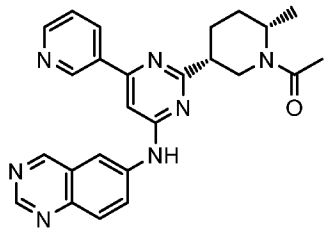


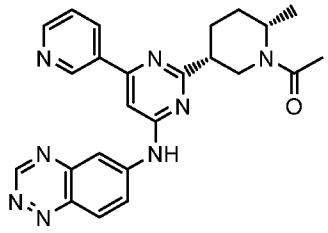
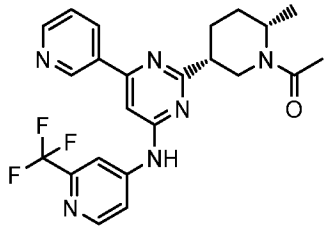
00120

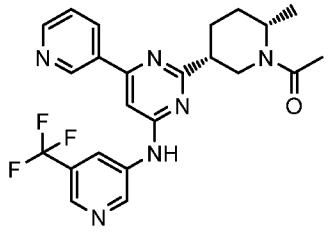
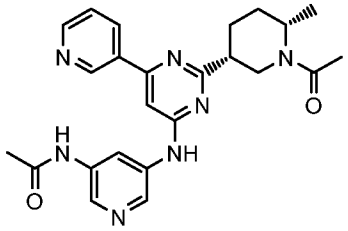
К раствору хиноксалин-6-амина (26,3 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 1М бис(триметилсилил)амид лития в тетрагидрофуране (0,18 мл, 0,18 ммоль). Затем добавляли 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (30 мг, 0,09 ммоль, полученный в примере 2), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (2 мл) и концентрировали с получением темно-коричневого остатка. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (метод B), затем хроматографией с обращенной фазой (метод A) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(хиноксалин-6-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (5 мг, 12%)

в виде желтого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 9.28 – 9.22 (m, 1H), 8.96 – 8.82 (m, 2H), 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.49 – 8.34 (m, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 1H), 4.94 – 4.80 (m, 0.5H), 4.79 – 4.70 (m, 0.5H), 4.31 – 4.20 (m, 0.5H), 4.20 – 4.09 (m, 0.5H), 3.74 – 3.43 (m, 0.5H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 0.5H), 2.24 – 1.96 (m, 5H), 1.96 – 1.80 (m, 0.5H), 1.80 – 1.58 (m, 1.5H), 1.35 – 1.29 (m, 1.5H), 1.21 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,79 мин, MS (ESI) 440,1 $(M+H)^+$.

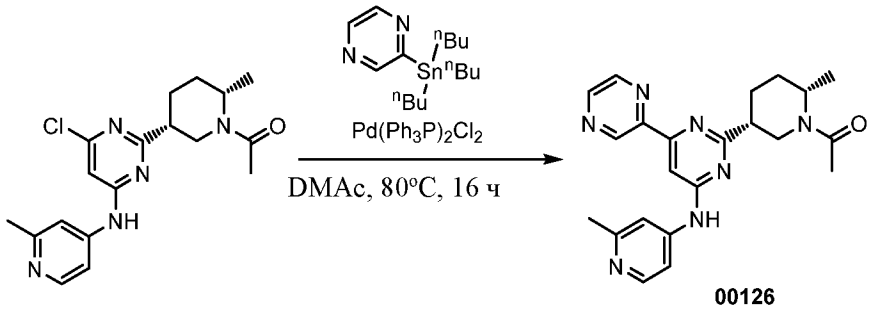
Следующие соединения получали согласно методикам, аналогичным методикам по примеру 5, используя соответствующие исходные материалы, и очищали с использованием метода хроматографии с обращенной фазой A или B и препаративной SFC.

Соединение #	Структура и название соединения	Аналитические данные
00121	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(хиназолин-6-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.40 (s, 1H), 9.53 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 9.30 – 9.22 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 67.5, 2.5 Hz, 1H), 8.76 – 8.67 (m, 1H), 8.48 – 8.38 (m, 1H), 8.22 – 8.08 (m, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.99 – 4.79 (m, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 0.5H), 4.13 – 4.02 (m, 0.5H), 3.52 (dd, J = 13.7, 11.8 Hz, 0.5H), 3.06 – 2.77 (m, 1.5H), 2.22 – 1.97 (m, 5H), 1.93 – 1.65 (m, 2H), 1.33 – 1.28 (m, 1.5H), 1.21 – 1.17 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,09 мин, MS (ESI) 440,2 $(M+H)^+$.

00122	 1-((2S,5R)-5-(4-(бензо[*e*][1,2,4]триазин-6-иламино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 14.4, 2.3 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 – 8.42 (m, 2H), 8.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.93 – 4.73 (m, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 0.5H), 4.21 – 4.12 (m, 0.5H), 3.59 – 3.49 (m, 0.5H), 3.10 – 2.94 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 0.5H), 2.24 – 1.97 (m, 5H), 1.96 – 1.82 (m, 0.5H), 1.81 – 1.68 (m, 1.5H), 1.36 – 1.31 (m, 1.5H), 1.21 – 1.17 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,14 мин, MS (ESI) 441,2 $(M+H)^+$.
00123	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.70 (s, 1H), 9.25 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.66 – 8.56 (m, 2H), 8.44 (tt, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.89 – 4.79 (m, 0.5H), 4.78 – 4.71 (m, 0.5H), 4.28 – 4.18 (m, 0.5H), 4.10 – 4.01 (m, 0.5H), 3.51 – 3.42 (m, 0.5H), 3.07 – 2.72 (m, 1.5H), 2.17 – 1.94 (m, 5H), 1.93 – 1.80 (m, 0.5H), 1.79 – 1.61 (m, 1.5H), 1.31 – 1.24 (m, 1.5H), 1.18 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,43 мин, MS (ESI) 457,1 $(M+H)^+$.

00124	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.43 (s, 1H), 9.24 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 2H), 8.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.43 (tt, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 0.5H), 4.75 – 4.67 (m, 0.5H), 4.27 – 4.17 (m, 0.5H), 4.08 – 3.98 (m, 0.5H), 3.51 – 3.36 (m, 0.5H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 0.5H), 2.12 – 1.91 (m, 5H), 1.91 – 1.76 (m, 0.5H), 1.75 – 1.64 (m, 1.5H), 1.28 – 1.24 (m, 1.5H), 1.15 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,47 мин, MS (ESI) 457,2 $(M+H)^+$.
00125	 *N*-(5-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.78 – 8.58 (m, 3H), 8.44 – 8.36 (m 1H), 8.32 – 8.21 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.86 – 4.76 (m, 0.5H), 4.71 – 4.64 (m, 0.5H), 4.25 – 4.18 (m, 0.5H), 4.04 – 3.95 (m, 0.5H), 3.51 – 3.42 (m, 0.5H), 3.00 – 2.81 (m, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 0.5H), 2.13 – 1.92 (m, 8H), 1.91 – 1.75 (m, 0.5H), 1.75 – 1.60 (m, 1.5H), 1.29 – 1.24 (m, 1.5H), 1.16 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 2,82 мин, MS (ESI) 446,2 $(M+H)^+$.

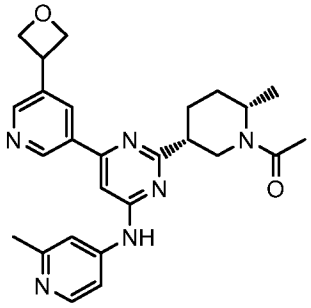
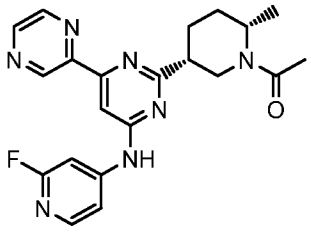
Пример 6: синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00126)**

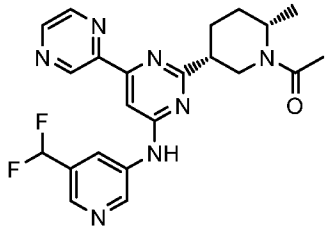
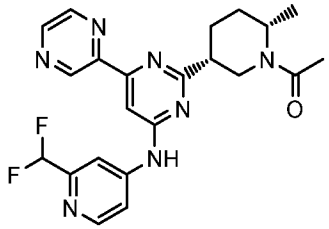


В атмосфере азота 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (75 мг, 0,21 ммоль, полученный в примере 4), 2-трибутилстаннилпиразин (154 мг, 0,42 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (14,63 мг, 0,02 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (3 мл) нагревали до 80°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и элюировали через слой C18 ацетонитрилом. Фильтрат очищали хроматографией с обращенной фазой (метод B) и препаративной SFC (метод B) с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (24 мг, 28%) в виде белого твердого вещества.
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.23 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.60 – 9.53 (m, 1H), 8.85 – 8.78 (m, 2H), 8.31 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 4.90 – 4.76 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 0.5H), 4.13 – 4.05 (m, 0.5H), 3.54 – 3.44 (m, 0.5H), 3.04 – 2.89 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 0.5H), 2.45 (m, 3H), 2.16 – 1.98 (m, 5H), 1.94 – 1.81 (m, 0.5H), 1.78 – 1.64 (m, 1.5H), 1.32 – 1.28 (m, 1.5H), 1.19 – 1.15 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,08 мин, MS (ESI) 404,2 $(M+H)^+$; Хиральная SFC (Метод B): t_R 3,77 мин, >95% ee и de.

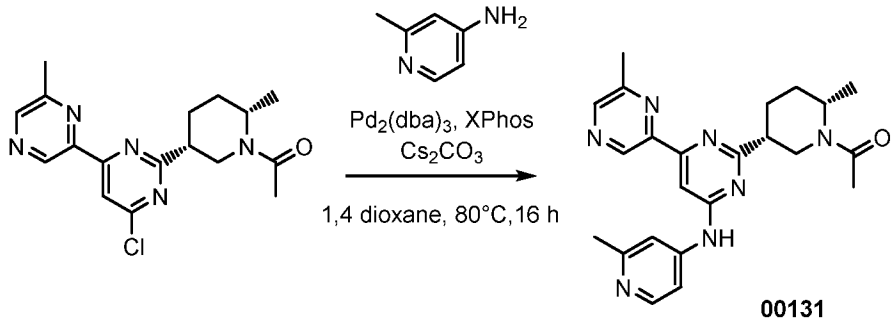
Следующие соединения получали согласно методикам, аналогичным методикам по примеру 6, используя соответствующие исходные материалы, и очищали с использованием метода хроматографии с обращенной фазой A или B и препаративной SFC.

Соединение #	Структура и название соединения	Аналитические данные

00127	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(5-(оксетан-3-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.29 (s, 1H), 9.17 – 9.12 (m, 1H), 8.74 – 8.70 (m, 1H), 8.50 – 8.46 (m, 1H), 8.38 – 8.30 (m, 1H), 7.86 (d, J = 30.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 4.89 – 4.75 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 0.5H), 4.11 – 4.03 (m, 0.5H), 3.52 – 3.43 (m, 0.5H), 3.05 – 2.87 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 0.5H), 2.49 – 2.46 (m, 3H), 2.13 – 1.96 (m, 5H), 1.91 – 1.82 (m, 0.5H), 1.77 – 1.66 (m, 1.5H), 1.31 – 1.27 (m, 1.5H), 1.19 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,92 мин, MS (ESI) 459,4 $(M+H)^+$.
00128	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.66 (s, 1H), 9.59 (dd, J = 14.6, 1.3 Hz, 1H), 8.85 – 8.81 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 4.92 – 4.65 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 0.5H), 4.16 – 4.07 (m, 0.5H), 3.54 – 3.42 (m, 0.5H), 3.08 – 2.76 (m, 1.5H), 2.18 – 1.95 (m, 5H), 1.95 – 1.80 (m, 0.5H), 1.79 – 1.63 (m, 1.5H), 1.32 – 1.27 (m, 1.5H), 1.18 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,25 мин, MS (ESI) 408,2 $(M+H)^+$.

00129	 1-((2S,5R)-5-(4-((5-(дифторметил)пиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.39 (s, 1H), 9.56 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 8.93 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 55.4 Hz, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 0.5H), 4.77 – 4.70 (m, 0.5H), 4.28 – 4.17 (m, 0.5H), 4.10 – 4.01 (m, 0.5H), 3.52 – 3.41 (m, 0.5H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 0.5H), 2.14 – 1.94 (m, 5H), 1.93 – 1.79 (m, 0.5H), 1.77 – 1.62 (m, 1.5H), 1.32 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.11 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,24 мин, MS (ESI) 440,2 $(M+H)^+$.
00130	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-(дифторметил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.61 (s, 1H), 9.58 (dd, *J* = 15.8, 1.2 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.48 (ddd, *J* = 41.1, 5.9, 2.1 Hz, 2H), 7.80 – 7.66 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 0.5H), 4.78 – 4.72 (m, 0.5H), 4.29 – 4.19 (m, 0.5H), 4.15 – 4.05 (m, 0.5H), 3.53 – 3.42 (m, 0.5H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 0.5H), 2.13 – 1.82 (m, 5.5H), 1.78 – 1.65 (m, 1.5H), 1.36 – 1.25 (m, 1.5H), 1.22 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,27 мин, MS (ESI) 440,2 $(M+H)^+$.

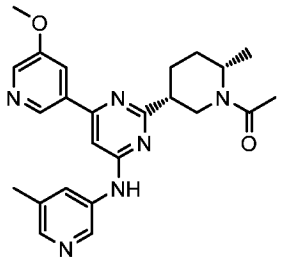
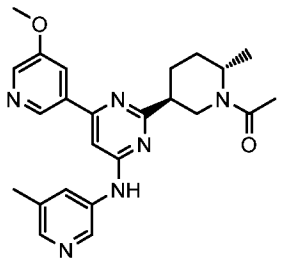
Пример 7: синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(6-метилпиразин-2-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2 -ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00131)**

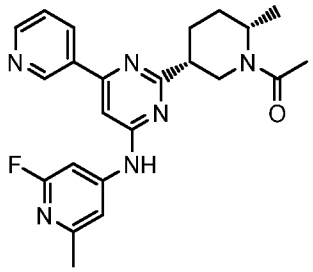
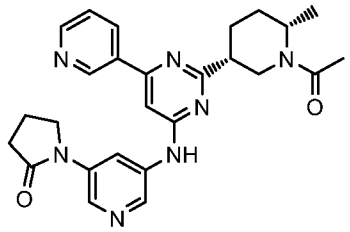


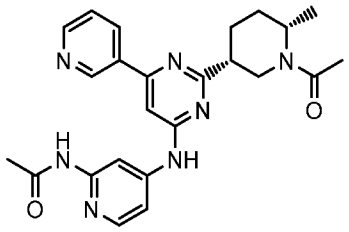
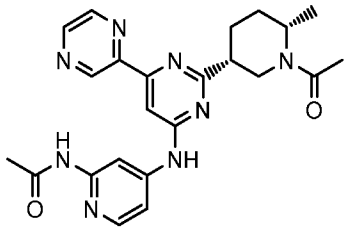
В атмосфере аргона 2-метилпиридин-4-амин (188 мг, 1,74 ммоль), 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(6-метилпиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (200 мг, 0,58 ммоль, полученный аналогично примеру 2), $Pd_2(dba)_3$ (26,5 мг, 0,03 ммоль), XPhos (27,6 мг, 0,06 ммоль) и карбонат цезия (659 мг, 2,02 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) нагревали до 80°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением смолы. Смолу очищали хроматографией с обращенной фазой (метод A), затем хроматографией с обращенной фазой (метод B) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(6-метилпиразин-2-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (20 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.37 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 – 8.23 (m, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 7.60 – 7.46 (m, 1H), 4.91 – 4.68 (m, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 0.5H), 4.13 – 4.03 (m, 0.5H), 3.54 – 3.40 (m, 0.5H), 3.06 – 2.87 (m, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 0.5H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.21 – 1.95 (m, 5H), 1.95 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.63 (m, 1.5H), 1.33 – 1.25 (m, 1.5H), 1.20 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,19 мин, MS (ESI) 418,2 $(M+H)^+$.

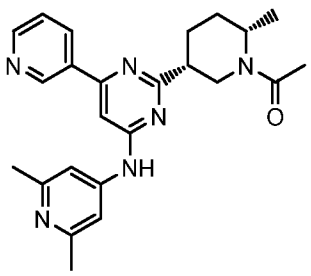
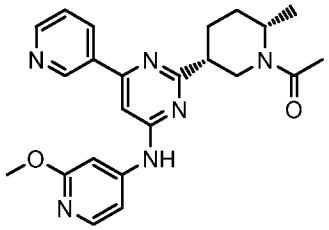
Следующие соединения получали согласно методикам, аналогичным методикам по примеру 7, используя соответствующие исходные материалы, и очищали с использованием метода хроматографии с обращенной фазой A/B и/или препаративной SFC.

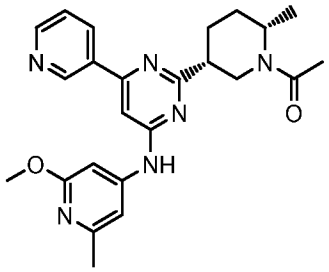
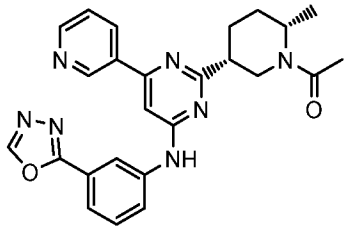
Соединение #	Структура и название соединения	Аналитические данные

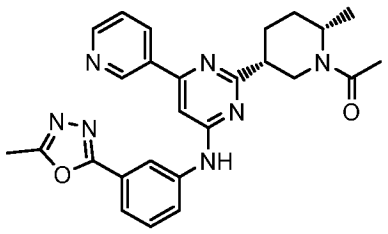
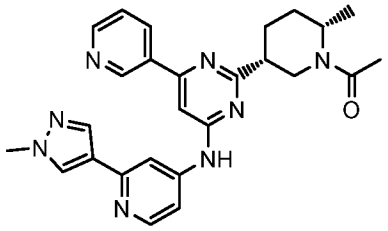
00132	 1-((2S,5R)-5-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 10.8, 2.6 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 0.5H), 4.78 – 4.68 (m, 0.5H), 4.31 – 4.15 (m, 0.5H), 4.08 – 3.97 (m, 0.5H), 3.93 (s, 3H), 3.51 – 3.38 (m, 0.5H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.81 – 2.63 (m, 0.5H), 2.33 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.11 – 1.90 (m, 5H), 1.90 – 1.77 (m, 0.5H), 1.77 – 1.60 (m, 1.5H), 1.32 – 1.23 (m, 1.5H), 1.20 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,27 мин, MS (ESI) 433,2 $(M+H)^+$.
00133	 1-((2S,5S)-5-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.88 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.15 – 7.85 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.27 (s, 0.2H), 4.73 – 4.40 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 0.2H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (s, 0.6H), 3.27 – 2.97 (m, 2H), 2.40 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.86 (s, 4H), 1.42 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.28 – 1.09 (m, 3H); LCMS (Метод D): t_R 3,33 мин, 97%, MS (ESI) 433,2 $(M+H)^+$.

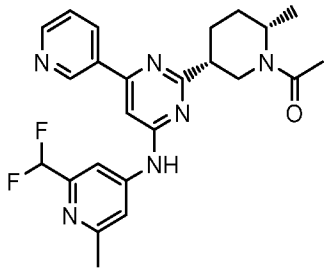
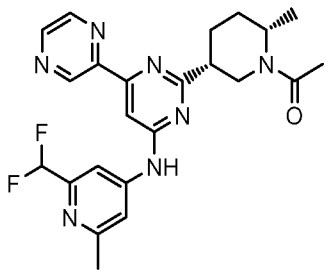
00134	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-фтор-6-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.53 (s, 1H), 9.24 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.47 – 8.38 (m, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 4.89 – 4.81 (m, 0.5H), 4.81 – 4.73 (m, 0.5H), 4.28 – 4.18 (m, 0.5H), 4.10 – 4.03 (m, 0.5H), 3.50 – 3.42 (m, 0.5H), 3.02 – 2.85 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 0.5H), 2.42 – 2.36 (m, 3H), 2.11 – 1.95 (m, 5H), 1.92 – 1.66 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.13 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,29 мин, MS (ESI) 421,2 $(M+H)^+$.
00135	 1-(5-((2-((3*R*,6*S*)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)пирролидин-2-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.28 – 9.19 (m, 1H), 8.85 (t, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.74 – 8.67 (m, 1.5H), 8.60 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 8.44 – 8.36 (m, 1.5H), 8.33 – 8.28 (m, 0.5H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.16 – 6.97 (m, 2H), 5.10 – 4.99 (m, 0.5H), 4.98 – 4.89 (m, 0.5H), 4.28 – 4.13 (m, 0.5H), 4.06 – 3.89 (m, 2.5H), 3.65 – 3.50 (m, 0.5H), 3.13 – 3.03 (m, 0.5H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 1.98 (m, 5H), 1.96 – 1.66 (m, 2H), 1.36 – 1.32 (m, 1.5H), 1.26 – 1.22 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,09 мин, MS (ESI) 472,2 $(M+H)^+$.

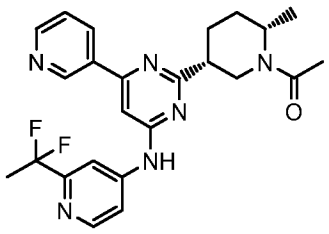
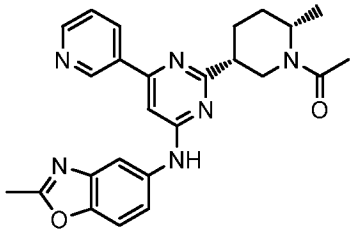
00136	 *N*-(4-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.38 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.22 (dd, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.56 – 8.36 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 37.6, 5.7, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 0.5H), 4.75 – 4.66 (m, 0.5H), 4.26 – 4.16 (m, 0.5H), 4.06 – 3.99 (m, 0.5H), 3.55 – 3.46 (m, 0.5H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 0.5H), 2.12 – 1.94 (m, 8H), 1.91 – 1.78 (m, 0.5H), 1.76 – 1.60 (m, 1.5H), 1.32 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,61 мин, MS (ESI) 446,2 $(M+H)^+$.
00137	 *N*-(4-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.37 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 9.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.49 (dd, *J* = 43.7, 2.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.63 (m, 2H), 4.87 – 4.79 (m, 0.5H), 4.78 – 4.67 (m, 0.5H), 4.27 – 4.17 (m, 0.5H), 4.10 – 4.02 (m, 0.5H), 3.56 – 3.46 (m, 0.5H), 3.03 – 2.91 (m, 1H), 2.86 – 2.74 (m, 0.5H), 2.16 – 1.94 (m, 8H), 1.94 – 1.78 (m, 0.5H), 1.77 – 1.64 (m, 1.5H), 1.34 – 1.27 (m, 1.5H), 1.18 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,70 мин, MS (ESI) 447,2 $(M+H)^+$.

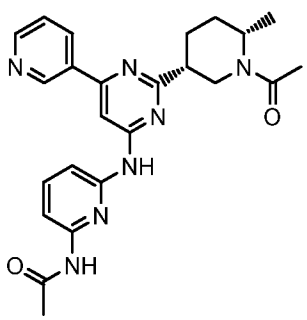
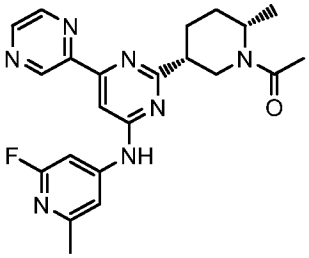
00138	 1-((2S,5R)-5-(4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.03 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 9.22 (dd, *J* = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 8.78 – 8.66 (m, 1H), 8.47 – 8.33 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.90 – 4.72 (m, 1H), 4.32 – 4.15 (m, 0.5H), 4.10 – 4.00 (m, 0.5H), 3.51 – 3.42 (m, 0.5H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 0.5H), 2.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H), 2.14 – 1.95 (m, 5H), 1.91 – 1.65 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 1.5H), 1.19 – 1.15 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,37 мин, MS (ESI) 417,2 $(M+H)^+$.
00139	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.22 (dd, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (ddt, *J* = 8.4, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 19.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 4.90 – 4.77 (m, 0.5H), 4.78 – 4.68 (m, 0.5H), 4.28 – 4.17 (m, 0.5H), 4.12 – 4.04 (m, 0.5H), 3.84 (s, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 0.5H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 0.5H), 2.15 – 1.92 (m, 5H), 1.92 – 1.78 (m, 0.5H), 1.77 – 1.60 (m, 1.5H), 1.31 – 1.24 (m, 1.5H), 1.19 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,53 мин, MS (ESI) 419,2 $(M+H)^+$.

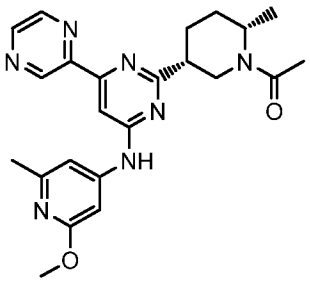
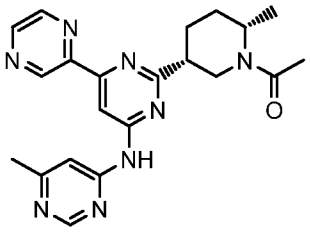
00140	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 9.21 (dd, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.48 (m, 1H), 7.30 – 7.07 (m, 3H), 4.91 – 4.80 (m, 0.5H), 4.80 – 4.71 (m, 0.5H), 4.30 – 4.16 (m, 0.5H), 4.12 – 3.98 (m, 0.5H), 3.82 (s, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 0.5H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 0.5H), 2.36 (s, 3H), 2.17 – 1.96 (m, 5H), 1.92 – 1.80 (m, 0.5H), 1.77 – 1.64 (m, 1.5H), 1.36 – 1.23 (m, 1.5H), 1.23 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,37 мин, MS (ESI) 433,3 $(M+H)^+$.
00141	 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.12 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 9.35 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 9.29 – 9.11 (m, 1H), 8.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.49 – 8.37 (m, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.88 – 4.78 (m, 0.5H), 4.77 – 4.64 (m, 0.5H), 4.29 – 4.17 (m, 0.5H), 4.13 – 4.00 (m, 0.5H), 3.54 – 3.42 (m, 0.5H), 3.02 – 2.86 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 0.5H), 2.21 – 1.96 (m, 5H), 1.95 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.64 (m, 1.5H), 1.35 – 1.22 (m, 1.5H), 1.21 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 3,25 мин, MS (ESI) 456,2 $(M+H)^+$.

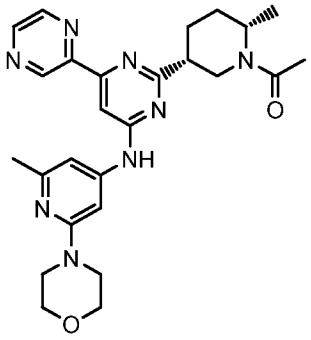
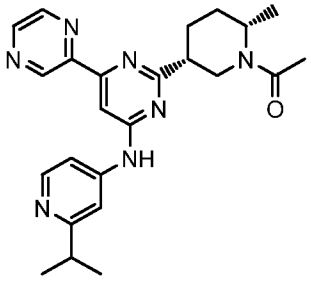
00142	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 9.22 (dd, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 1H), 8.80 – 8.68 (m, 2H), 8.45 – 8.35 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.50 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.92 – 4.69 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 0.5H), 4.10 – 4.03 (m, 0.5H), 3.54 – 3.46 (m, 0.5H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 0.5H), 2.58 (s, 3H), 2.19 – 1.95 (m, 5H), 1.95 – 1.80 (m, 0.5H), 1.77 – 1.63 (m, 1.5H), 1.31 – 1.21 (m, 1.5H), 1.17 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,28 мин, MS (ESI) 470,2 $(M+H)^+$.
00143	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.24 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 8.76 – 8.70 (m, 1H), 8.42 (ddt, J = 8.0, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 0.5H), 8.09 (s, 0.5H), 7.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, 0.5H), 7.35 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 0.5H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.94 – 4.78 (m, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 0.5H), 4.10 (m, 0.5H), 3.90 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.49 (m, 0.5H), 3.03 – 2.87 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 0.5H), 2.08 (m, 5H), 1.94 – 1.61 (m, 2H), 1.28 – 1.24 (m, 1.5H), 1.15 – 1.12 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,26 мин, MS (ESI) 469,4 $(M+H)^+$.

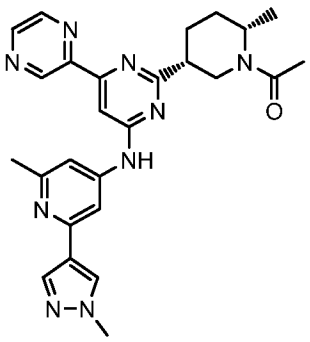
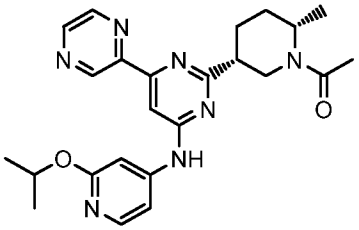
00144	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-(дифторметил)-6-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.40 (s, 1H), 9.24 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (ddd, J = 8.3, 5.2, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 27.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.50 (m, 2H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 4.86 – 4.74 (m, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 0.5H), 4.07 – 4.03 (m, 0.5H), 3.51 – 3.44 (m, 0.5H), 3.04 – 2.86 (m, 1H), 2.86 – 2.74 (m, 0.5H), 2.12 – 1.95 (m, 5H), 1.95 – 1.78 (m, 0.5H), 1.78 – 1.62 (m, 1.5H), 1.32 – 1.27 (m, 1.5H), 1.17 – 1.12 (m, 1.5H), один сигнал CH_3 совпадает с сигналом растворителя; UPLC (Метод A): t_R 1,43 мин, MS (ESI) 453,4 $(M+H)^+$.
00145	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-(дифторметил)-6-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.57 (dd, J = 14.6, 1.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 30.1, 2.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 6.87 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 4.91 – 4.70 (m, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 0.5H), 4.08 (m, 0.5H), 3.55 – 3.43 (m, 0.5H), 3.07 – 2.89 (m, 1H), 2.84 (m, 0.5H), 2.50 (s, 3H), 2.08 (m, 5H), 1.97 – 1.80 (m, 0.5H), 1.79 – 1.64 (m, 1.5H), 1.32 – 1.28 (m, 1.5H), 1.18 – 1.15 (m, 1.5H), один сигнал CH_3 совпадает с сигналом растворителя; UPLC (Метод A): t_R 1,48 мин, MS (ESI) 454,4 $(M+H)^+$.

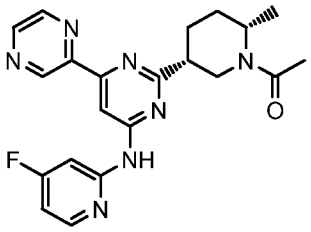
00146	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.46 (s, 1H), 9.24 (dd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 5.5, 2.4 Hz, 1H), 8.47 – 8.34 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 12.6, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.89 – 4.79 (m, 0.5H), 4.77 – 4.66 (m, 0.5H), 4.28 – 4.17 (m, 0.5H), 4.10 – 4.01 (m, 0.5H), 3.53 – 3.43 (m, 0.5H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 0.5H), 2.14 – 1.93 (m, 8H), 1.91 – 1.80 (m, 0.5H), 1.77 – 1.62 (m, 1.5H), 1.31 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.12 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,44 мин, MS (ESI) 453,4 $(M+H)^+$.
00147	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 9.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 9.20 (dd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.38 (ddt, *J* = 8.3, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.47 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.90 – 4.77 (m, 0.5H), 4.77 – 4.67 (m, 0.5H), 4.30 – 4.14 (m, 0.5H), 4.11 – 4.02 (m, 0.5H), 3.52 – 3.40 (m, 0.5H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 0.5H), 2.60 (s, 3H), 2.12 – 1.96 (m, 5H), 1.92 – 1.76 (m, 0.5H), 1.76 – 1.64 (m, 1.5H), 1.31 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,30 мин, MS (ESI) 443,2 $(M+H)^+$.

00148	 *N*-(6-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)ацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.32 (s, 1H), 10.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.35 (dd, *J* = 4.7, 2.3 Hz, 1H), 8.72 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.57 – 8.50 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.71 (td, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 0.5H), 4.77 – 4.67 (m, 0.5H), 4.28 – 4.12 (m, 0.5H), 4.08 – 3.93 (m, 0.5H), 3.58 – 3.42 (m, 0.5H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.61 (m, 0.5H), 2.14 (s, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 5H), 1.91 – 1.75 (m, 0.5H), 1.75 – 1.63 (m, 1.5H), 1.30 – 1.24 (m, 1.5H), 1.18 – 1.12 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,19 мин, MS (ESI) 446,2 $(M+H)^+$.
00149	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-фтор-6-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 9.57 (dd, *J* = 13.8, 1.3 Hz, 1H), 8.85 – 8.79 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.29 (m, 2H), 4.94 – 4.70 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 0.5H), 4.15 – 4.05 (m, 0.5H), 3.53 – 3.38 (m, 0.5H), 3.10 – 2.74 (m, 1.5H), 2.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.19 – 1.94 (m, 5H), 1.94 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.65 (m, 1.5H), 1.33 – 1.26 (m, 1.5H), 1.20 – 1.13 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1,47 мин, MS (ESI) 422,2 $(M+H)^+$.

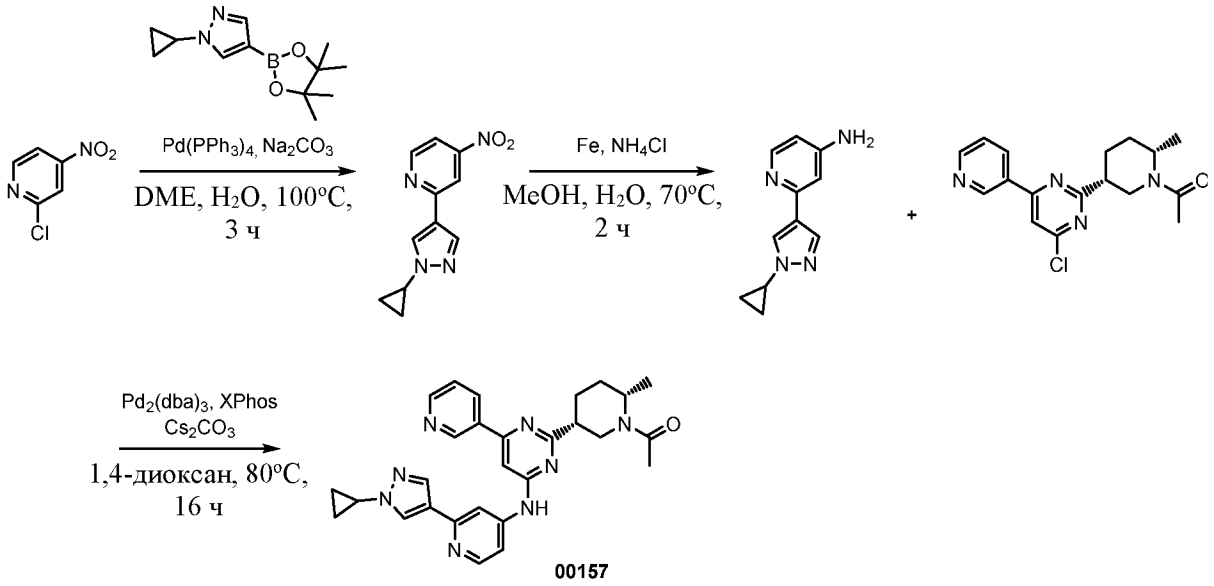
00150	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.16 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 9.56 (dd, *J* = 13.3, 1.3 Hz, 1H), 8.84 – 8.79 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.03 (m, 2H), 4.91 – 4.71 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 0.5H), 4.15 – 4.04 (m, 0.5H), 3.82 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 0.5H), 3.05 – 2.89 (m, 1H), 2.88 – 2.72 (m, 0.5H), 2.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 2.18 – 1.94 (m, 5H), 1.94 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.61 (m, 1.5H), 1.33 – 1.27 (m, 1.5H), 1.19 – 1.13 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 0,97 мин, MS (ESI) 434,2 $(M+H)^+$.
00151	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((6-метилпиримидин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.88 – 4.78 (m, 1H), 4.33 – 4.15 (m, 0.5H), 4.11 – 4.00 (m, 0.5H), 3.59 – 3.43 (m, 0.5H), 3.09 – 2.70 (m, 1.5H), 2.43 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.20 – 1.96 (m, 5H), 1.96 – 1.78 (m, 0.5H), 1.78 – 1.66 (m, 1.5H), 1.32 – 1.26 (m, 1.5H), 1.21 – 1.14 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,06 мин, MS (ESI) 405,2 $(M+H)^+$.

00152	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метил-6-морфолинопиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.55 (dd, J = 14.7, 1.3 Hz, 1H), 8.81 (q, J = 2.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 48.1 Hz, 1H), 6.99 – 6.78 (m, 1H), 4.87 – 4.79 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 5H), 3.53 – 3.38 (m, 6H), 3.03 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 – 1.93 (m, 6H), 1.93 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.55 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 1.17 – 1.12 (m, 1H); UPLC (Метод B): t_R 0,95 мин, MS (ESI) 489,4 $(M+H)^+$.
00153	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-изопропилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.33 – 10.14 (m, 1H), 9.66 – 9.46 (m, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.35 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 4.94 – 4.68 (m, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 0.5H), 4.14 – 4.03 (m, 0.5H), 3.56 – 3.44 (m, 0.5H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 2.87 – 2.73 (m, 0.5H), 2.17 – 1.94 (m, 5H), 1.94 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.63 (m, 1.5H), 1.33 – 1.20 (m, 7.5H), 1.20 – 1.12 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,33 мин, MS (ESI) 484,2 $(M+H)^+$.

00154	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.57 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 25.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.82 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 39.1, 1.9 Hz, 1H), 4.96 – 4.75 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 0.5H), 4.14 – 4.04 (m, 0.5H), 3.89 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.57 – 3.44 (m, 0.5H), 3.10 – 2.76 (m, 1.5H), 2.45 (s, 3H), 2.27 – 1.98 (m, 5H), 1.98 – 1.82 (m, 0.5H), 1.82 – 1.62 (m, 1.5H), 1.31 – 1.25 (m, 1.5H), 1.18 – 1.12 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,33 мин, MS (ESI) 484,2 $(M+H)^+$.
00155	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-изопропоксипиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 8.81 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 42.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 31.8, 6.0 Hz, 1H), 5.30 – 5.12 (m, 1H), 4.89 – 4.79 (m, 0.5H), 4.75 – 4.62 (m, 0.5H), 4.30 – 4.20 (m, 0.5H), 4.19 – 4.01 (m, 0.5H), 3.52 – 3.42 (m, 0.5H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 0.5H), 2.17 – 1.94 (m, 5H), 1.93 – 1.76 (m, 0.5H), 1.78 – 1.64 (m, 1.5H), 1.37 – 1.23 (m, 7.5H), 1.22 – 1.13 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,14 мин, MS (ESI) 448,2 $(M+H)^+$.

00156	 1-((2S,5R)-5-(4-((4-фторпиридин-2-ил)амино)-6-(пиразин2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.71 (s, 1H), 9.58 (dd, J = 11.8, 1.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.43 – 8.27 (m, 2H), 7.94 (t, J = 15.8 Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 4.89 – 4.72 (m, 1H), 4.32 – 4.13 (m, 0.5H), 4.13 – 3.91 (m, 0.5H), 3.54 – 3.38 (m, 0.5H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.86 – 2.70 (m, 0.5H), 2.14 – 1.94 (m, 5H), 1.92 – 1.77 (m, 0.5H), 1.78 – 1.66 (m, 1.5H), 1.33 – 1.25 (m, 1.5H), 1.20 – 1.11 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 1,42 мин, MS (ESI) 408,2 $(M+H)^+$.

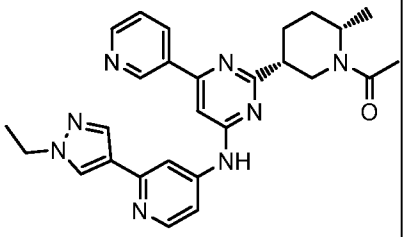
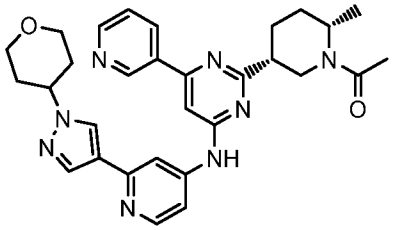
Пример 8: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она **(00157)**

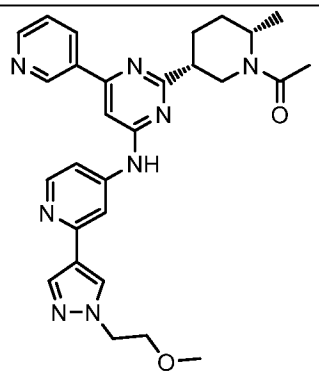
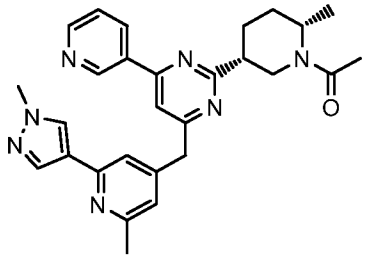


В атмосфере аргона 2-хлор-4-нитропиридин (150 мг, 0,95 ммоль), 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (244 мг, 1,04 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (54,7 мг, 0,05 ммоль) и карбонат натрия (201 мг, 1,89 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6,5 мл) и воде (1,63 мл) нагревали до 100°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с

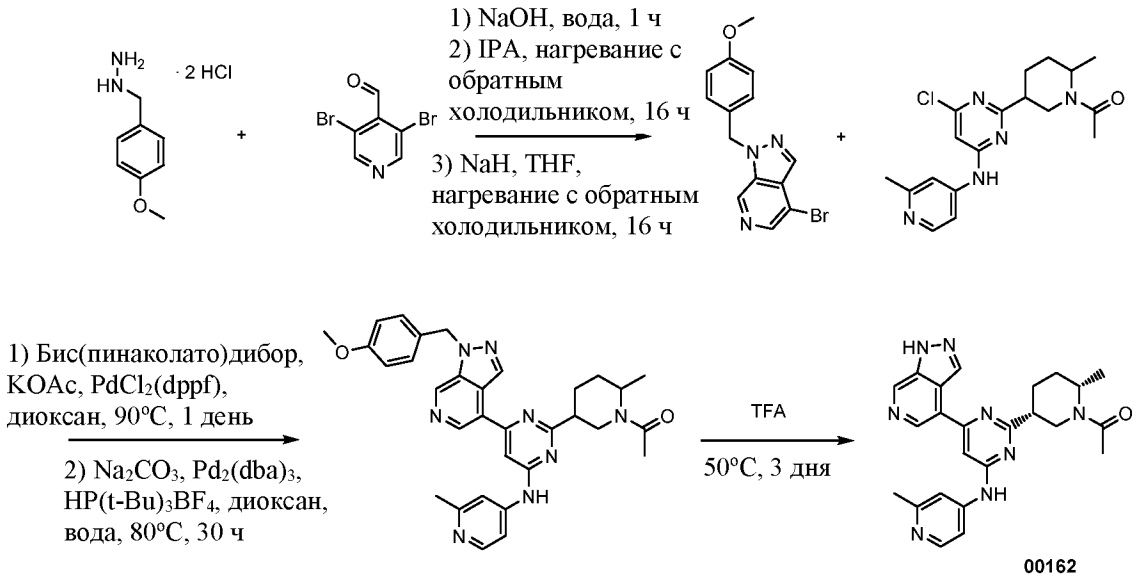
получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией (от 5% до 40% этилацетата в н-гептане) с получением 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитропиридина (190 мг, 0,83 ммоль, 87%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (Метод C): t_R 1,79 мин, MS (ESI) 231,1 $(M+H)^+$. К суспензии 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитропиридина (190 мг, 0,83 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли железо (230 мг, 4,13 ммоль) и хлорид аммония (221 мг, 4,13 ммоль), затем воду (12 мл). Смесь нагревали до 70°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и смесью воды и рассола (1:1). Слои разделяли и водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-амина (148 мг, 0,74 ммоль, 90%) в виде светло-желтого масла. LCMS (Метод C): t_R 1,44 мин, MS (ESI) 201,1 $(M+H)^+$. Раствор 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (75 мг, 0,23 ммоль, полученного по примеру 2), 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-амина (55 мг, 0,27 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (10 мг, 0,01 ммоль), XPhos (11 мг, 0,02 ммоль) и карбоната цезия (148 мг, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом и метанолом (1:1). Фильтрат концентрировали, очищали хроматографией с обращенной фазой (метод B) с последующей препаративной SFC (метод B) с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (13 мг, 0,03 ммоль, 12%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 9.24 (dd, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.75 – 8.70 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 26.2, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 0.5H), 4.13 – 4.07 (m, 0.5H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 0.5H), 3.04 – 2.87 (m, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 0.5H), 2.20 – 1.96 (m, 5H), 1.96 – 1.82 (m, 0.5H), 1.80 – 1.61 (m, 1.5H), 1.29 – 1.22 (m, 1.5H), 1.17 – 1.02 (m, 3.5H), 1.02 – 0.95 (m, 2H); LCMS (Метод D): t_R 3,17 мин, MS (ESI) 495,2 $(M+H)^+$.

Следующие соединения получали согласно методикам, аналогичным методике по примеру 8, используя соответствующие исходные материалы, и очищали с использованием метода хроматографии с обращенной фазой A/B и/или препаративной SFC.

Соединение #	Структура и название соединения	Аналитические данные
00158	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-(1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 9.24 (dd, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.46 – 8.33 (m, 2H), 8.29 – 8.08 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.94 – 4.78 (m, 1H), 4.30 – 4.05 (m, 3H), 3.54 – 3.45 (m, 0.5H), 3.05 – 2.87 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 0.5H), 2.20 – 1.96 (m, 5H), 1.97 – 1.81 (m, 0.5H), 1.80 – 1.65 (m, 1.5H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.29 – 1.20 (m, 1.5H), 1.15 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,13 мин, MS (ESI) 483,2 $(M+H)^+$.
00159	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-((2-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 9.24 (dd, *J* = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.45 – 8.34 (m, 2H), 8.28 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 43.3, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.94 – 4.78 (m, 1H), 4.55 – 4.38 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 0.5H), 4.14 – 4.06 (m, 0.5H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 2.5H), 3.04 – 2.87 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 0.5H), 2.21 – 1.80 (m, 9.5H), 1.78 – 1.62 (m, 1.5H), 1.29 – 1.21 (m, 1.5H), 1.14 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,11 мин, MS (ESI) 539,2 $(M+H)^+$.

00160	 1-((2S,5R)-5-(4-((2-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 9.24 (dd, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.27 – 8.04 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.91 – 4.80 (m, 1H), 4.38 – 4.19 (m, 2.5H), 4.13 – 4.50 (m, 0.5H), 3.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 0.5H), 3.25 (s, 3H), 3.05 – 2.88 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 0.5H), 2.20 – 1.81 (m, 5.5H), 1.79 – 1.62 (m, 1.5H), 1.28 – 1.22 (m, 1.5H), 1.15 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,07 мин, MS (ESI) 513,2 $(M+H)^+$.
00161	 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), смесь ротамеров δ 10.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.23 (dd, J = 5.1, 2.3 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 8.18 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 8.06 – 7.80 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 40.1, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.92 – 4.81 (m, 1H), 4.32 – 4.15 (m, 0.5H), 4.13 – 3.98 (m, 0.5H), 3.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.59 – 3.38 (m, 0.5H), 3.09 – 2.72 (m, 1.5H), 2.45 (s, 3H), 2.22 – 1.96 (m, 5H), 1.95 – 1.81 (m, 0.5H), 1.79 – 1.61 (m, 1.5H), 1.30 – 1.24 (m, 1.5H), 1.17 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,17 мин, MS (ESI) 483,2 $(M+H)^+$.

Пример 9: Синтез (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00162)**

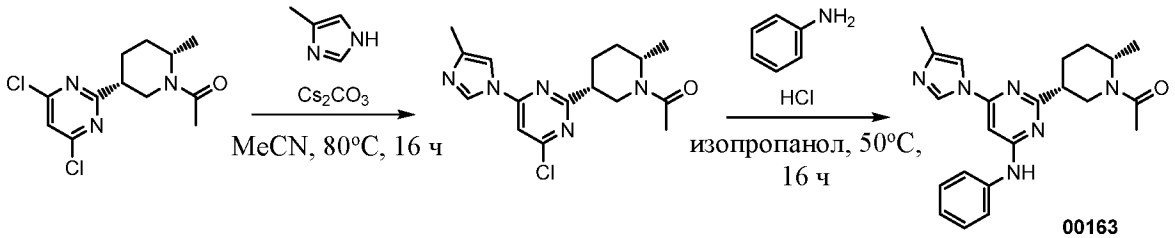


К суспензии дигидрохлорида (4-метоксибензил)гидразина (4,3 г, 19 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли раствор 50% гидроксида натрия в воде (1,0 мл, 38 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Соли отфильтровывали через стеклянный фильтр и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением липкого белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в 2-пропаноле (50 мл) и добавляли 3,5-дибромизоникотиновый альдегид (5,0 г, 19 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 часов с получением оранжевой суспензии. Суспензии давали остыть до комнатной температуры и добавляли воду (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали смесью 2-пропанол/вода (4/1, об./об., 50 мл). Твердое вещество переносили в колбу и дважды выпаривали совместно с этилацетатом. Остаток суспендировали в тетрагидрофуране (100 мл) при комнатной температуре и добавляли гидрид натрия (0,38 г, 9,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре и затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (300 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (515 мг, 18%), который использовали как таковой на следующей стадии. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), смесь ротамеров δ 9.28 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 6.96 – 6.84 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); LCMS (Метод A): t_R 2,00 мин, MS (ESI) 318,0/320,0 $(M+H)^+$. Подвергнутую

продувке азотом смесь 4-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (177 мг, 0,56 ммоль), бис(пинаколато)дибора (155 мг, 0,61 ммоль), ацетата калия (82 мг, 0,83 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида (23 мг, 0,028 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество бис(пинаколато)дибора (155 мг, 0,61 ммоль), ацетата калия (82 мг, 0,83 ммоль) и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (23 мг, 0,028 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1-(5-(4-хлор-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (100 мг, 0,28 ммоль, полученный аналогично Примеру 4), карбонат натрия (59 мг, 0,56 ммоль), три-*трет*-бутилфосфония тетрафторборат (8,1 мг, 30 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (13 мг, 10 мкмоль), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (1 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 30 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Твердые вещества удаляли фильтрованием, и реакционную смесь фильтровали через небольшой слой C18, используя ацетонитрил в качестве элюента. Продукт очищали хроматографией с обращенной фазой (метод A) с последующей второй очисткой с использованием хроматографии с обращенной фазой (метод B) с получением 1-(5-(4-(1-(4-метоксибензил)-1*H*)-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино) пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (13 мг, 8%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), смесь ротамеров δ 9.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.76 – 8.63 (m, 2H), 8.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.91 – 4.77 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 0.5H), 4.14 – 4.02 (m, 0.5H), 3.71 (s, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 0.5H), 3.04 – 2.71 (m, 1.5H), 2.33 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.15 – 1.98 (m, 5H), 1.90 – 1.66 (m, 2H), 1.30 - 126 (m, 1.5H), 1.18 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод C): t_R 2,01 мин, MS (ESI) 563,2 $(M+H)^+$. Раствор 1-(5-(4-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (13 мг, 23 мкмоль) в трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, нагревали до 50°C и перемешивал в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой (Метод B) с получением (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(1*H*-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (9 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР

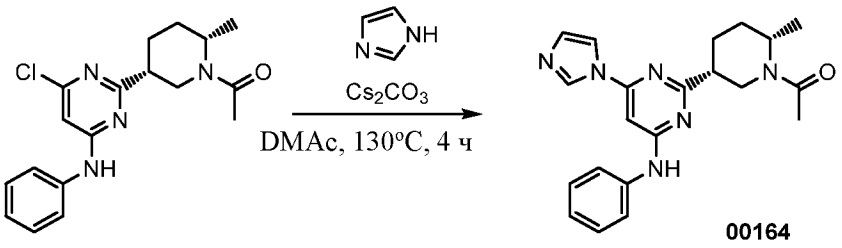
(400 МГц, DMSO-d_6), смесь ротамеров δ 13.93 (s, 1H), 9.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.77 – 8.65 (m, 2H), 8.20 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.91 – 4.77 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 0.5H), 4.15 – 4.01 (m, 0.5H), 3.53 – 3.41 (m, 0.5H), 3.04 – 2.74 (m, 1.5H), 2.34 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.17 – 1.97 (m, 5H), 1.94 – 1.64 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 1.5H), 1.18 – 1.14 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,02 мин, MS (ESI) 443,2 $(M+H)^+$.

Пример 10: Синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-6-(фениламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00163)**



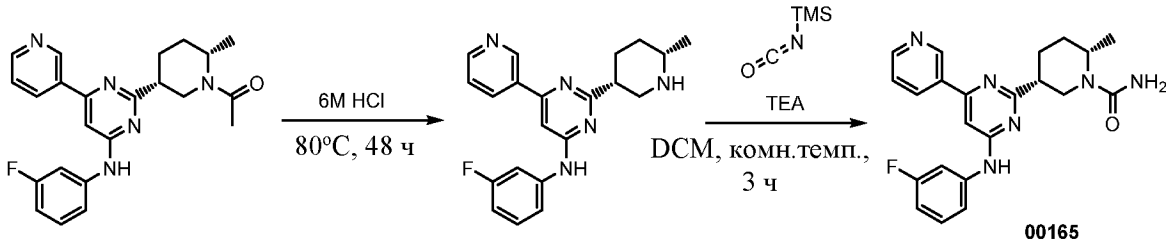
К смеси 4-метилимидазола (8 мг, 0,10 ммоль) и карбоната цезия (34 мг, 0,10 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**Промежуточное соединение 2**, 30 мг, 0,1 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (0,5 мл) и DMSO (1 мл), очищали хроматографией с обращенной фазой (Метод A) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (16 мг, 0,05 ммоль, 43%) в виде белого твердого вещества. LCMS (Метод A): t_R 1,55 мин, 98%, MS (ESI) 334,1 $(M+H)^+$. Раствор 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (15 мг, 0,05 ммоль), анилина (0,01 мл, 0,14 ммоль) и соляной кислоты (0,01 мл, 0,14 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли DMSO, очищали хроматографией с обращенной фазой (Методы A и B) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-6-(фениламино)-пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (9 мг, 0,02 ммоль, 46%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), смесь ротамеров δ 9.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 12.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 3.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.89 – 4.73 (m, 0.5H), 4.72 – 4.60 (m, 0.5H), 4.25 – 4.14 (m, 0.5H), 4.11 – 3.92 (m, 0.5H), 3.44 – 3.37 (m, 0.5H), 2.91 – 2.73 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 0.5H), 2.18 (s, 3H), 2.09 – 1.57 (m, 7H), 1.28 – 1.23 (m 1.5H), 1.15 – 1.10 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 2,72 мин, MS (ESI) 391,1 $(M+H)^+$.

Пример 11: Синтез 1-((2S,5R)-5-(4-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-(фениламино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она **(00164)**



Раствор 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(фениламино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (37 мг, 0,10 ммоль, полученного аналогично Примеру 3), имидазола (149 мг, 0,20 ммоль) и карбоната цезия (65 мг, 0,20 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (1 мл) перемешивали при 130°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли метанолом (1 мл). Раствор очищали хроматографией с обращенной фазой (Метод B), затем препаративной SFC (Метод A) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-(фениламино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (8 мг, 0,01 ммоль, 21%). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), смесь ротамеров δ 9.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 0.5H), 4.71 – 4.64 (m, 0.5H), 4.23 – 4.17 (m, 0.5H), 4.04 – 3.98 (m, 0.5H), 3.45 – 3.37 (m, 0.5H), 2.90 – 2.76 (m, 1H), 2.69 –2.59 (m, 0.5H), 2.09 – 1.75 (m, 5.5H), 1.73 – 1.61 (m, 1.5H), 1.29 – 1.21 (m, 1.5H), 1.16 – 1.09 (m, 1.5H); LCMS (Метод D): t_R 3,39 мин, MS (ESI) 377,2 $(M+H)^+$.

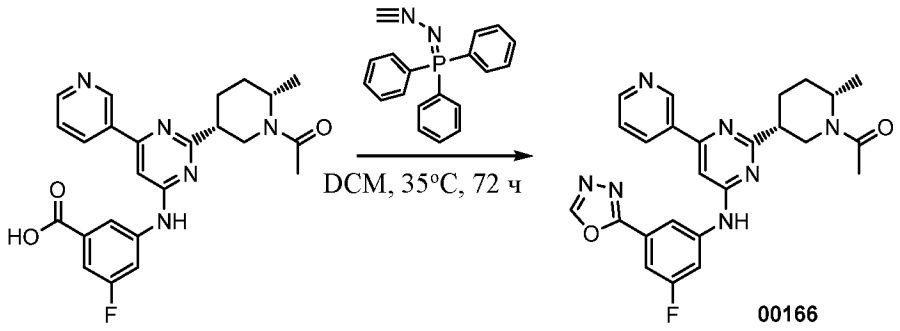
Пример 12: Синтез (2S,5R)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксамида **(00165)**



Раствор 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (26 мг, 0,06 ммоль, полученного аналогично Примеру 3) и 6M хлористоводородной кислоты (6 мл, 36,0 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 48 часов. Смесь концентрировали и очищали с помощью SCX (ионообменной) хроматографии (промывали метанолом и элюировали 3,5M раствором аммиака в метаноле) с получением *N*-(3-фторфенил)-2-((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)-6-

(пиридин-3-ил)пиримидин-4-амина (26 мг, 93%) в виде твердого вещества бежевого цвета. LCMS (Метод C): t_R 1,87 мин, MS (ESI) 364,2 $(M+H)^+$. К раствору *N*-(3-фторфенил)-2-((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-амина (26 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли триэтиламин (0,03 мл, 0,18 ммоль) и триметилсилилизоцианат (8,04 мкл, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (метод B) и лиофилизировали с получением (2S,5R)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксамида (7 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), смесь ротамеров δ 10.05 (s, 1H), 9.25 – 9.18 (m, 1H), 8.71 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.43 – 4.28 (m, 1H), 4.26 – 4.09 (m, 1H), 3.19 – 3.03 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.80 – 1.58 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (Метод D): t_R 3,38 мин, MS (ESI) 407,2 $(M+H)^+$.

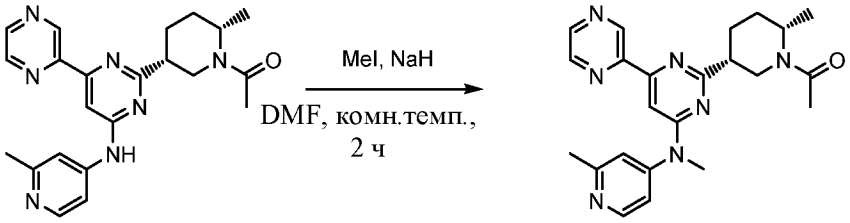
Пример 13: Синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-6-(пиридин- 3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она **(00166)**



К суспензии 3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-фторбензойной кислоты (46 мг, 0,10 ммоль, полученной аналогично Примеру 2) в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор (изоцианимино)трифенилфосфорана (62 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали при 35°C в течение 72 часов и концентрировали. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (Метод B) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)-пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (129 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), смесь ротамеров δ 10.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.24 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 8.73 (dt, J = 4.8, 1.6 Hz,

1H), 8.46 – 8.38 (m, 2H), 8.14 – 7.99 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.92 – 4.78 (m, 0.5H), 4.76 – 4.67 (m, 0.5H), 4.28 – 4.17 (m, 0.5H), 4.11 – 4.00 (m, 0.5H), 3.53 – 3.43 (m, 0.5H), 3.04 – 2.87 (m, 1H), 2.87 – 2.71 (m, 0.5H), 2.19 – 1.95 (m, 5H), 1.95 – 1.79 (m, 0.5H), 1.79 – 1.61 (m, 1.5H), 1.33 – 1.26 (m, 1.5H), 1.22 – 1.11 (m, 1.5H); LCMS (Метод B): t_R 3,03 мин, MS (ESI) 474,2 $(M+H)^+$.

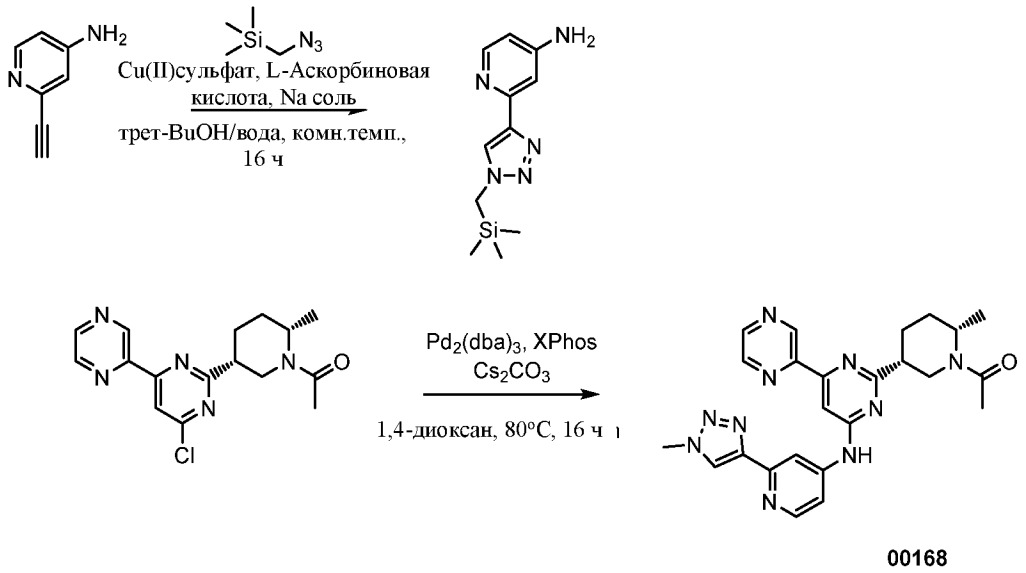
Пример 14: Синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(метил(2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00167)**



00101 **00167**

К раствору 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (50 мг, 0,12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли гидрид натрия (9,9 мг, 0,25 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Добавляли йодметан (12 мкл, 0,18 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой, очищали хроматографией с обращенной фазой (Метод B) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(метил(2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (20 мг, 37%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), смесь ротамеров δ 9.55 (dd, J = 13.2, 1.5 Hz, 1H), 8.81 – 8.71 (m, 2H), 8.49 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 5.0, 2.2 Hz, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 0.5H), 4.75 – 4.58 (m, 0.5H), 4.29 – 4.11 (m, 0.5H), 4.11 – 3.91 (m, 0.5H), 3.56 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 0.5H), 3.33 (s, 3H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.60 (m, 0.5H), 2.14 – 1.75 (m, 5.5H), 1.74 – 1.57 (m, 1.5H), 1.30 – 1.22 (m, 1.5H), 1.16 – 1.10 (m, 1.5H); UPLC (Метод B): t_R 0,84 мин, MS (ESI) 418,2 $(M+H)^+$.

Пример 15: Синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00168)**



00168

К суспензии 2-этинилпиридин-4-амина (200 мг, 1,69 ммоль), натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (168 мг, 0,85 ммоль) и безводного сульфата меди(II) (67,5 мг, 0,42 ммоль) в трет-бутаноле (4 мл) и воде (4 мл) добавляли триметилсилилметилазид (0,25 мл, 1,69 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали метанолом и фильтрат концентрировали с получением бесцветного масла. Масло очищали колоночной хроматографией (от 0% до 5% метанола в дихлорметане) и концентрировали с получением 2-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин- 4-амина (204 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. LCMS (Метод C): t_R 1,76 мин, MS (ESI) 248,1 $(M+H)^+$. В атмосфере аргона 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (100 мг, 0,30 ммоль), 2-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-4-амин (111 мг, 0,45 ммоль) и карбонат цезия (196 мг, 0,60 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (4 мл). Добавляли XPhos (29 мг, 0,06 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (28 мг, 0,06 ммоль), и смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали метанолом и фильтрат концентрировали с получением масла. Неочищенное масло очищали хроматографией с обращенной фазой (Метод: B) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (37 мг, 0,08 ммоль, 26%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), смесь ротамеров δ 10.43 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 9.63 – 9.52 (m, 1H), 8.83 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.71 (dd, J = 42.1, 2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 1H), 4.92 – 4.79 (m, 0.5H), 4.79 – 4.68 (m, 0.5H), 4.30 – 4.19 (m, 0.5H), 4.18 – 4.01 (m,

3.5H), 3.64 – 3.51 (m, 0.5H), 3.08 – 2.93 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 0.5H), 2.24 – 1.96 (m, 5H), 1.96 – 1.81 (m, 0.5H), 1.81 – 1.64 (m, 1.5H), 1.39 – 1.27 (m, 1.5H), 1.23 – 1.13 (m, 1.5H); UPLC (Метод A): t_R 1.27 min, MS (ESI) 471.2 $(M+H)^+$.

Данные анализа

Анализ 1

В каждую лунку 384-луночного микропланшета высевали тысячу четыреста клеток A375. Один день спустя их обрабатывали 1 мкМ S1152 (Selleckchem) в диметилсульфоксиде, 0,5 мкМ S1008 (Selleckchem) и диапазонами доз соединений по изобретению в течение одного дня в модифицированной Дульбекко среде Игла, дополненной 10% фетальной телячьей сыворотки и 2 мМ (2S)-2-амино-4-карбамоилбутановой кислоты. Лунки инкубировали с 4% полиоксиметиленом (Sigma Aldrich 158127) при температуре окружающей среды. Через десять минут полиоксиметилен заменяли 0,025% полиоксиэтилен (20) сорбитан монолауратом в фосфатно-солевом буфере три раза. Через одну минуту фосфатно-солевой буфер заменяли 0,2% октилфениловым эфиром полиэтиленгликоля в фосфатно-солевом буфере. Через десять минут при температуре окружающей среды 0,2% октилфениловый эфир полиэтиленгликоля в фосфатно-солевом буфере трижды заменяли 0,025% полиоксиэтилен (20) сорбитан монолауратом в фосфатно-солевом буфере. Добавляли 1% аминоэтановую кислоту в фосфатно-солевом буфере на десять минут при температуре окружающей среды. 1% аминоэтановую кислоту в фосфатно-солевом буфере заменяли 0,025% полиоксиэтилен (20) сорбитан монолауратом в фосфатно-солевом буфере. В лунки добавляли 0,8 мкг/мл sc-365823 (клон E-4, Santa Cruz Biotechnologies) в 0,025% полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурате в фосфатно-солевом буфере. Через один час при 37ºC раствор трижды заменяли 0,025% полиоксиэтилен (20) сорбитан монолауратом в фосфатно-солевом буфере. Фосфатно-солевой буфер заменяли на 2 мкг/мл A-11029 (Invitrogen) в 0,025% полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурате в фосфатно-солевом буфере. Через один час при температуре окружающей среды в темноте добавляли 12 мкМ 3,8-диамино-5-[3-(диэтилметиламмонио)пропил]-6-фенилфенантридиния дийодида в фосфатно-солевом буфере, содержащем 0,2 мг/мл рибонуклеазы A. Через час при температуре окружающей среды в темноте сигнал в лунках измеряли с помощью Acumen Cellista. 3,8-Диамино-5-[3-(диэтилметиламмонио)пропил]-6-фенилфенантридиния дийодид-положительные объекты определяли в FL3 (565-600 нм) с периметром 50-800 мкм и общей интенсивностью 10000-1000000 FLU. Сигнал в FL2 (500-530 нм) измеряли в

определенных объектах. Нормализованное отношение общего окрашивания в FL2 к общему окрашиванию в FL3 было логарифмически преобразовано. Для расчета значений EC_{50} использовали нелинейную регрессию (переменный наклон, 4 параметра) программы GraphPad Prism (версия 7.0d).

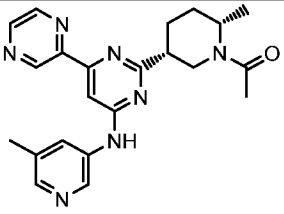
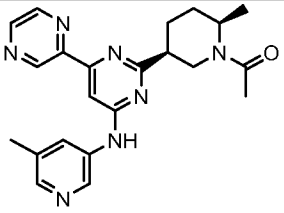
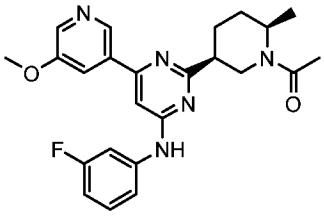
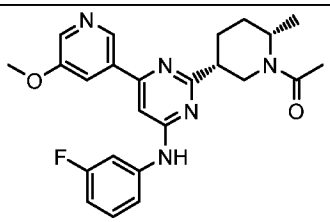
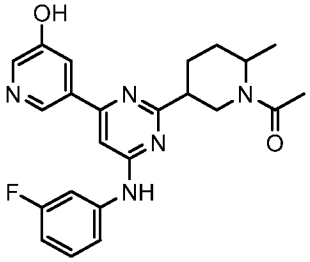
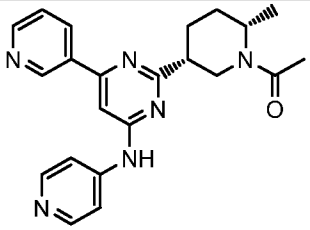
В альтернативной методике на анализ 1 влияла замена контрастного красителя. Точнее, после одного часа инкубации с A-11029 клетки трижды промывали 0,05% полиоксиэтилена (20) сорбитан монолауратом в фосфатно-солевом буфере. Клетки инкубировали с 0,5 мкг/мл 2-(4-амидинофенил)-6-индолкарбамидина дигидрохлоридом, 4',6-диамидино-2-фенилиндола дигидрохлоридом (Sigma D9542) в фосфатно-солевом буфере в течение по меньшей мере 30 минут при температуре окружающей среды в темноте. Для получения изображений в синем и зеленом каналах использовали Celigo Imager (Nexcelom). Синий канал использовали в качестве маски для определения области зеленого сигнала. Средняя интегрированная интенсивность зеленого сигнала была нормализована, и для расчета значений EC_{50} с помощью GraphPad Prism (версия 8.4) использовали нелинейную регрессию (переменный наклон, 4 параметра).

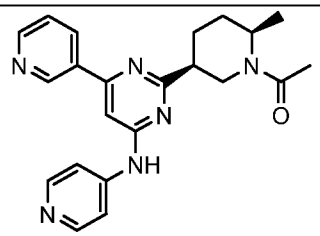
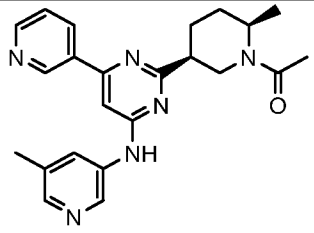
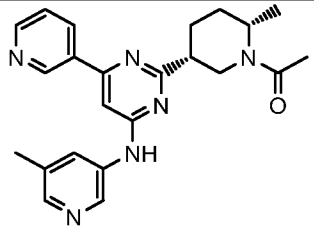
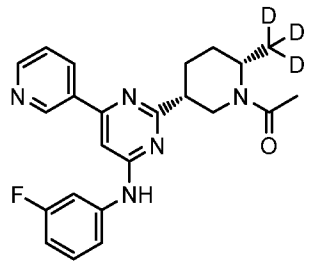
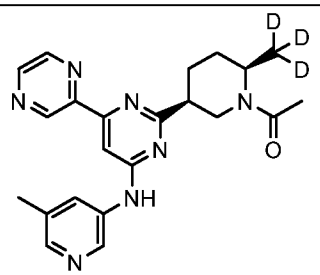
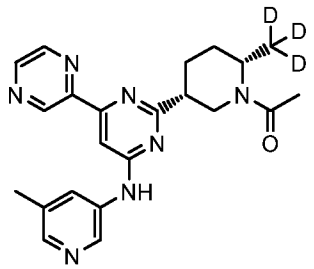
Анализ 2

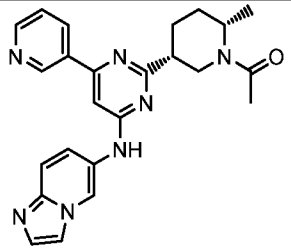
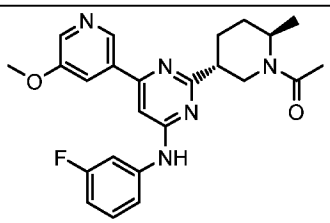
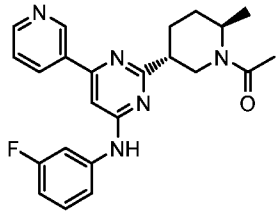
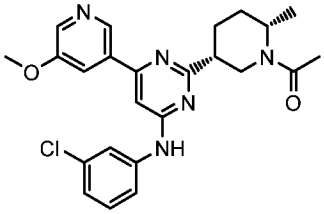
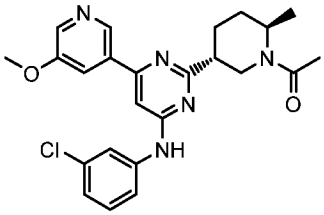
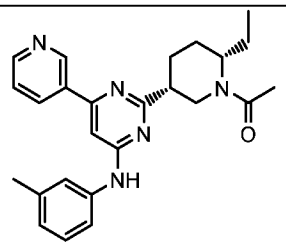
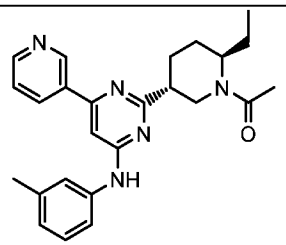
Клеточная эффективность при множественной миеломе:

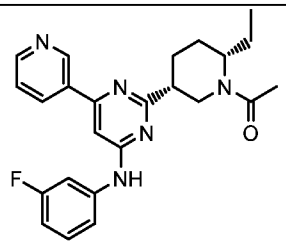
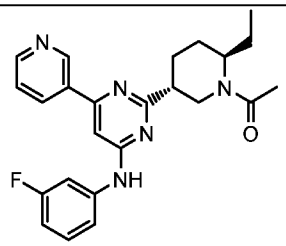
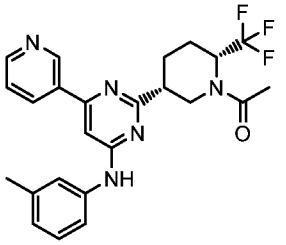
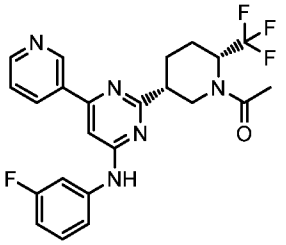
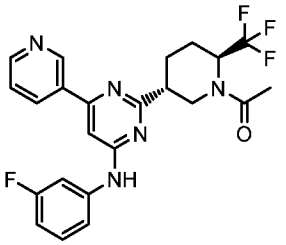
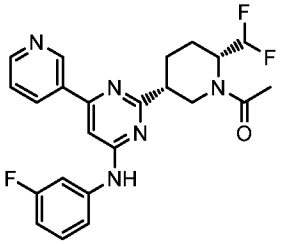
10000 OPM-2 (ACC50; DSMZ) высевали в лунки 384-луночного планшета (Greiner 781090). Клетки обрабатывали в течение 4 дней диапазоном доз соединения или носителя. В конце эксперимента клетки окрашивали непосредственно PrestoBlue (ThermoFisher Scietific; A13262) в течение 2 часов при 37°C в увлажненном инкубаторе в соответствии с инструкциями производителя. Для оценки относительного количества клеток сигнал PrestoBlue измеряли с помощью ридера TecanM1000Pro или ридера Tecan Sparks в соответствии с инструкциями производителя. Фоновые значения (без клеток) вычитали и устанавливали относительно контроля-носителя. Для оценки EC_{50} каждого соединения относительную величину флуоресценции наносили на график против концентрации соединения после логарифмического преобразования. Данные подгоняли нелинейным образом с переменным наклоном (четыре параметра) с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. Клеточную эффективность соединений оценивали в клеточной линии множественной миеломы OPM-2 с использованием анализа клеточной пролиферации/выживания PrestoBlue. Значения EC_{50} классифицировали, как указано ниже.

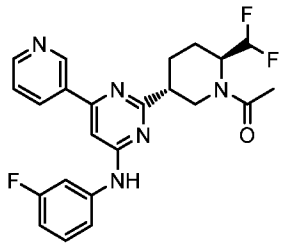
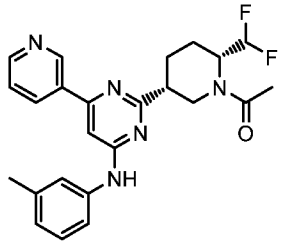
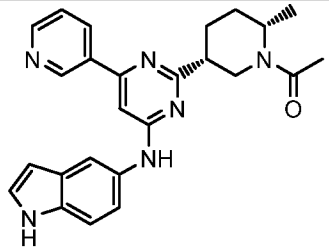
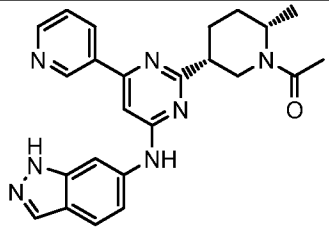
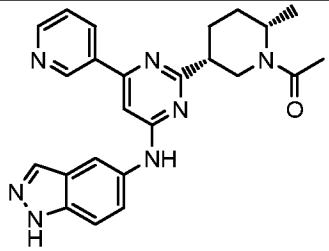
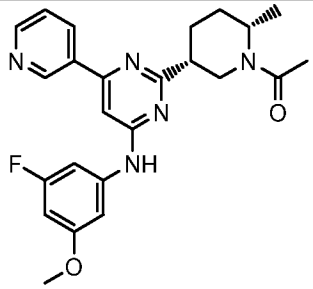
Обозначение EC_{50}: A* < 0,2 мкМ < A < 1 мкМ < B < 10 мкМ < C

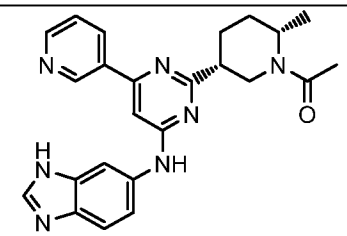
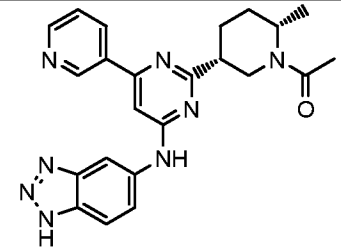
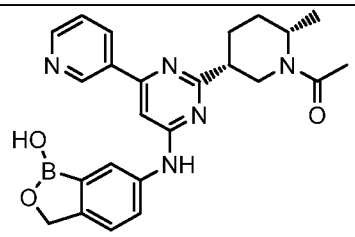
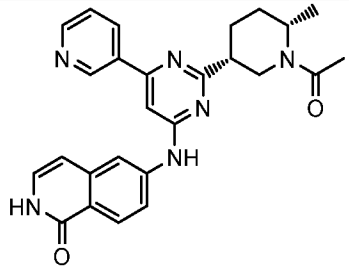
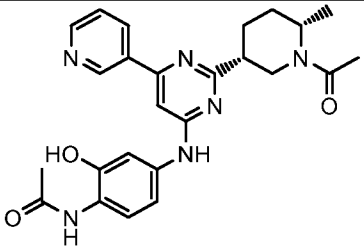
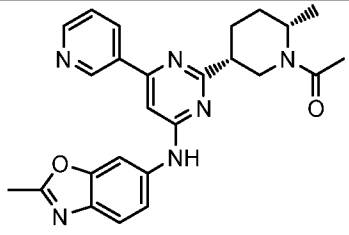
Соединение #	Анализ 1	Анализ 2
 00001	A*	-
 00002	C	-
 00003	C	C
 00004	A*	A*
 00005	A*	-
 00006	A	-

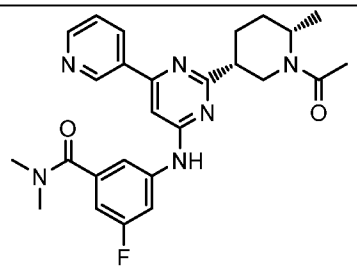
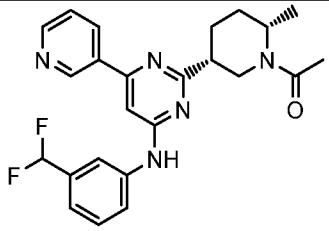
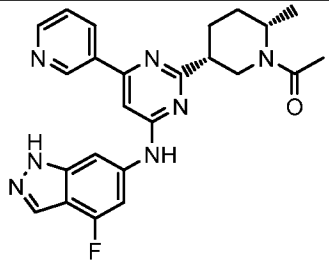
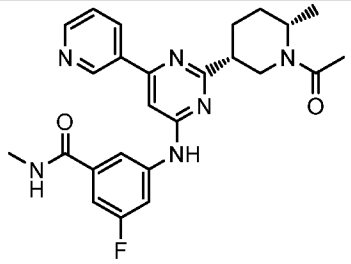
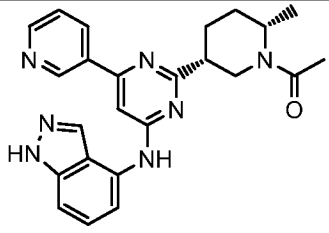
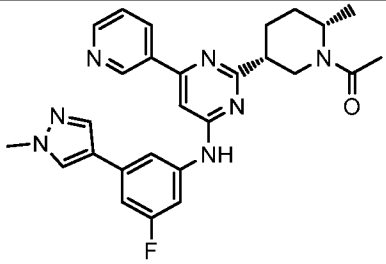
 00007	C	-
 00008	C	-
 00009	A*	A
 00010	A*	-
 00011	C	-
 000012	A*	-

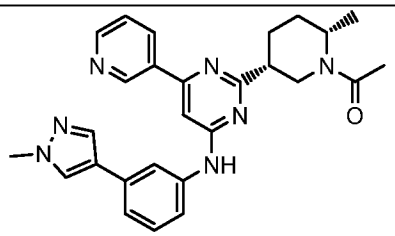
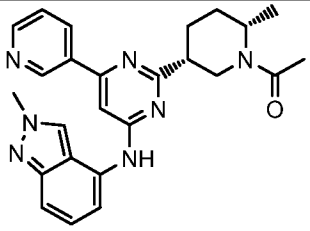
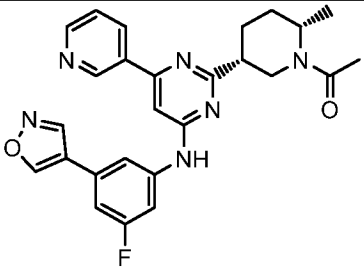
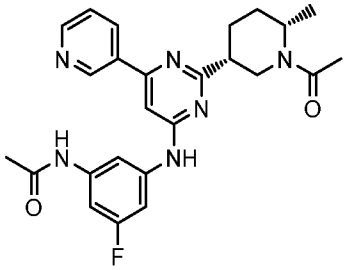
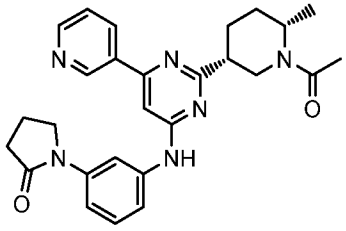
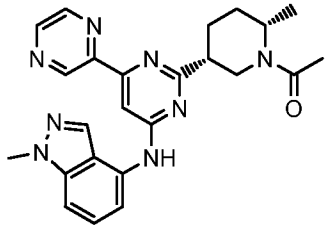
 00013	B	-
 00014	C	-
 00015	C	-
 00016	A*	-
 00017	B	-
 00018	B	-
	C	-

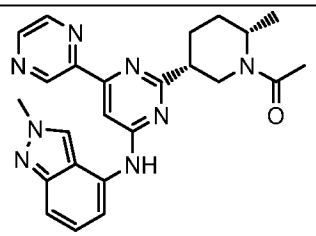
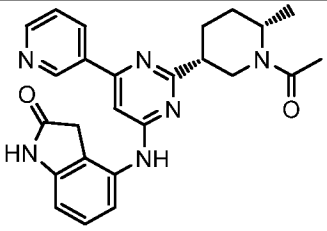
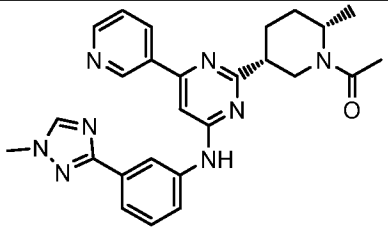
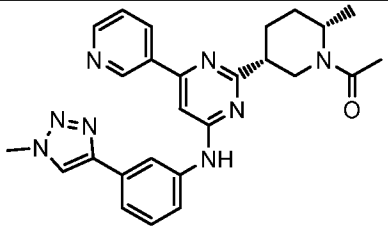
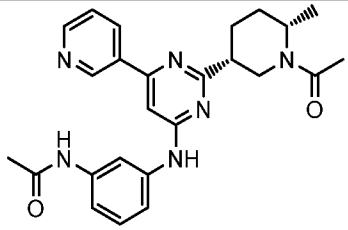
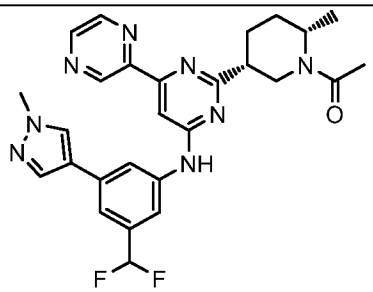
00019		
 00020	B	-
 00021	C	-
 00022	A	-
 00023	A	-
 00024	C	-
 00025	B	-

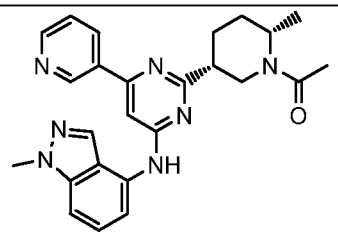
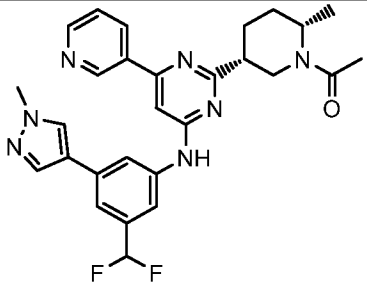
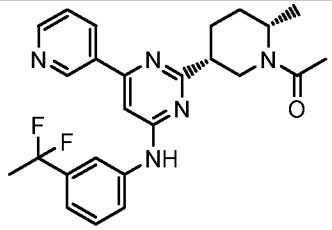
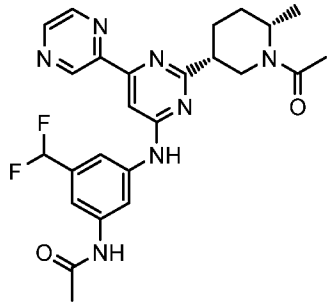
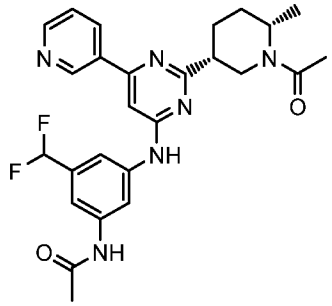
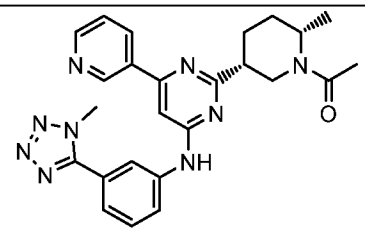
 00026	C	-
 00027	B	-
 00028	A*	-
 00029	A	-
 00030	A*	-
 00031	A*	-

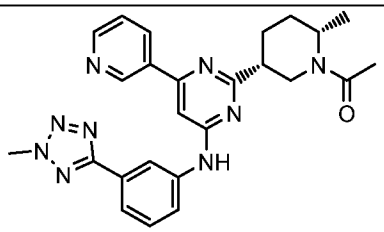
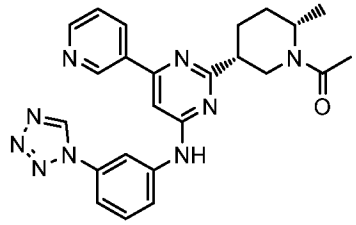
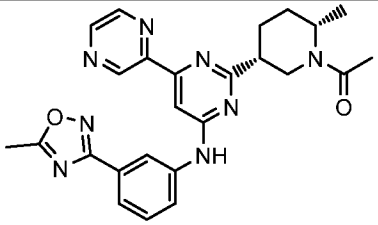
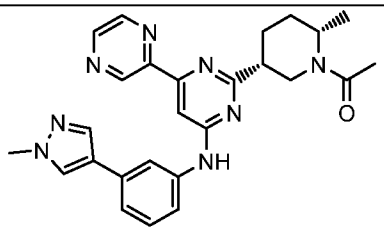
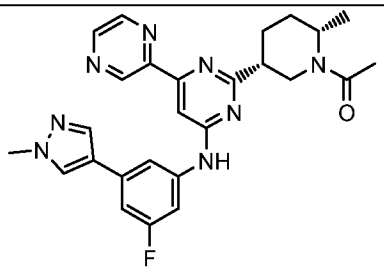
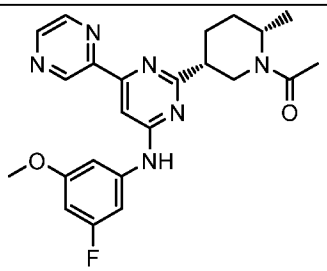
 00032	A	-
 00033	A	-
 00034	A	-
 00035	A*	-
 00036	B	-
 00037	A	-

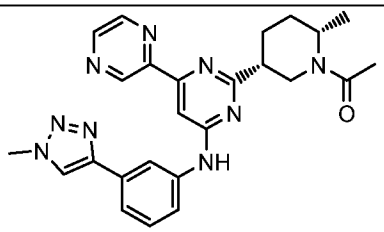
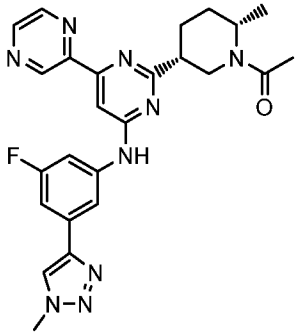
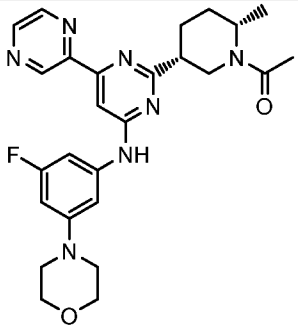
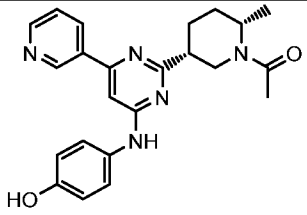
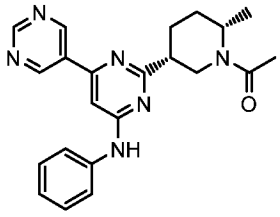
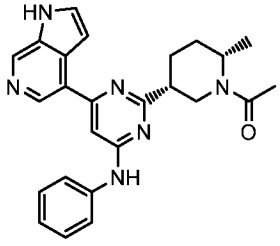
 00038	A	-
 00039	A*	A*
 00040	A*	-
 00041	A*	A*
 00042	A*	-
 00043	A*	-

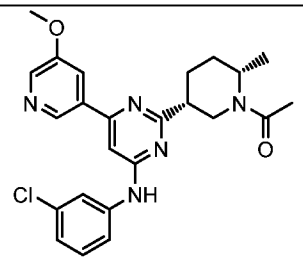
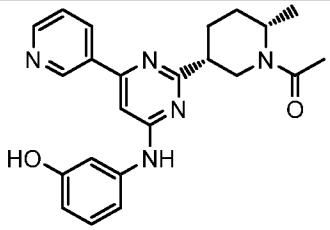
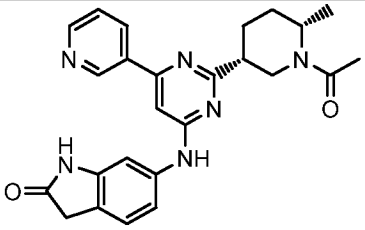
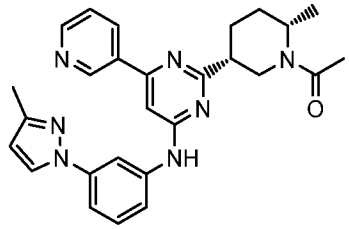
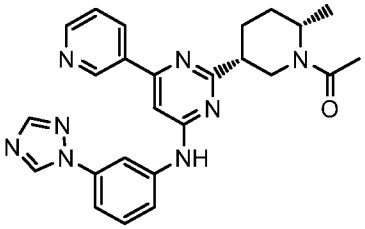
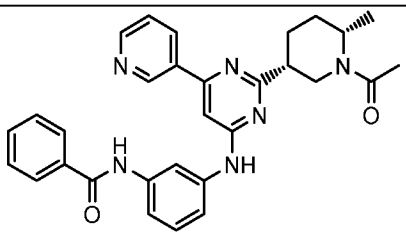
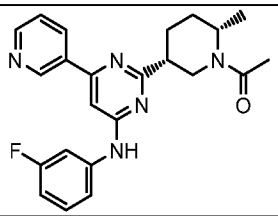
 00044	A*	A*
 00045	A*	A
 00046	A*	-
 00047	A*	A*
 00048	A*	-
 00049	A*	A*

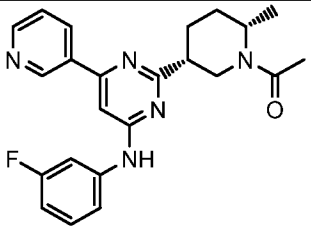
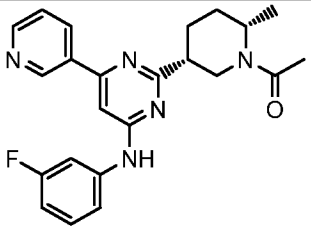
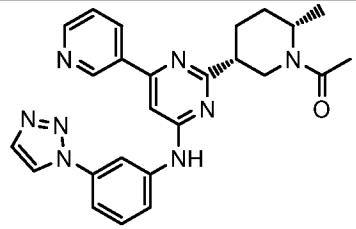
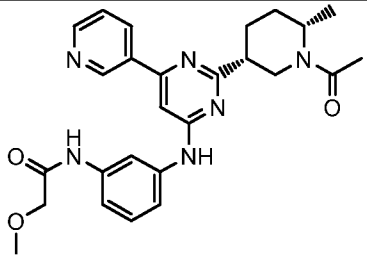
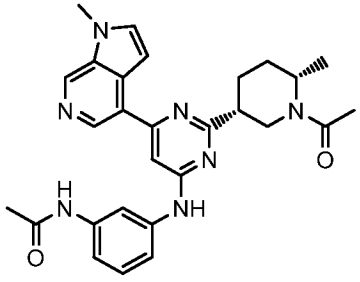
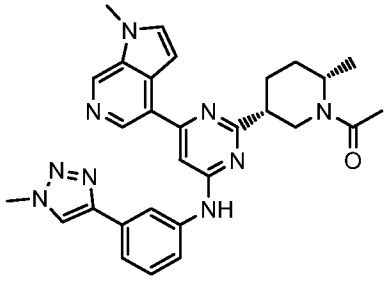
 00050	A*	A
 00051	A	B
 00052	A*	A*
 00053	A*	A*
 00054	A*	A*
 00055	A*	A*

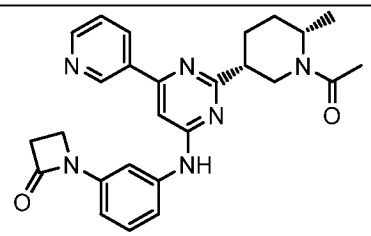
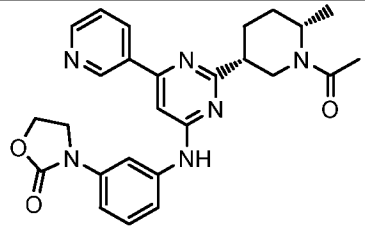
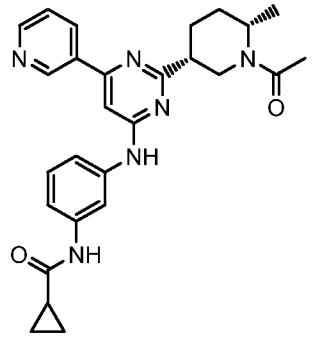
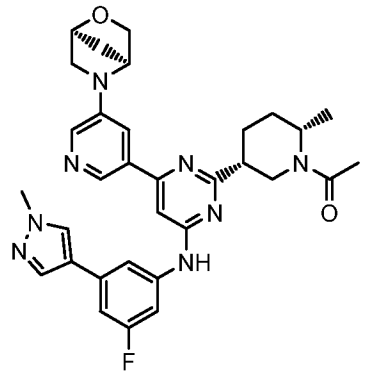
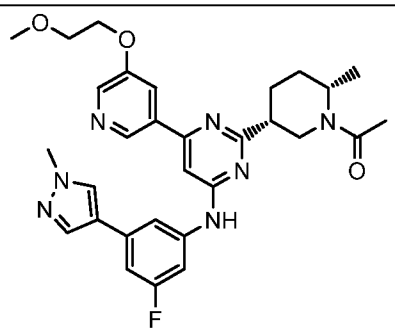
 00056	A*	A*
 00057	A*	A*
 00058	A*	A
 00059	A*	A*
 00060	A	A*
 00061	A*	A

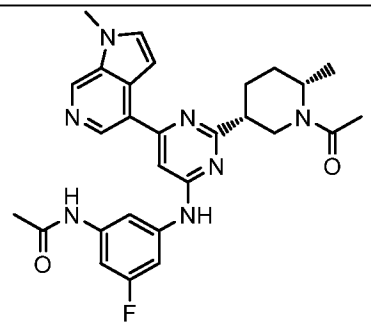
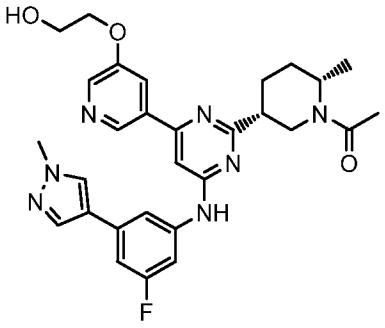
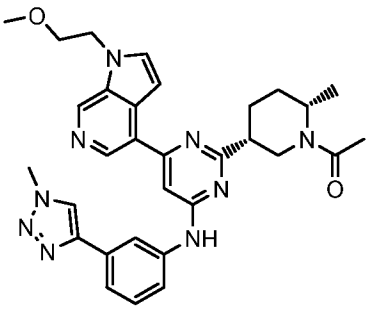
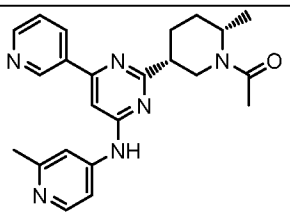
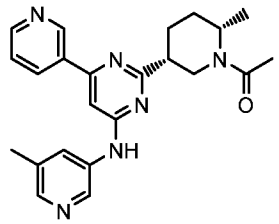
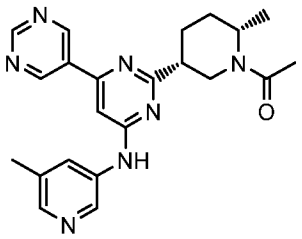
 00062	A*	A*
 00063	A*	A
 00064	A*	A*
 00065	A*	A*
 00066	A*	A*
 00067	A*	A*

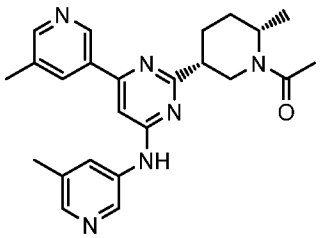
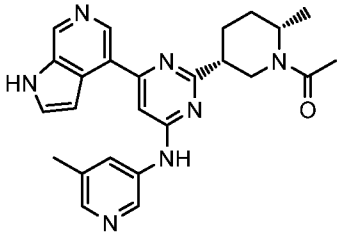
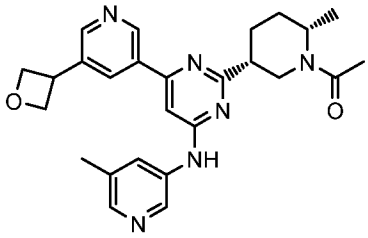
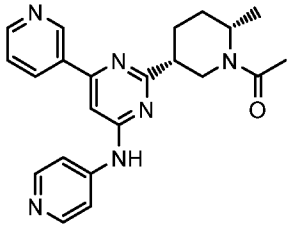
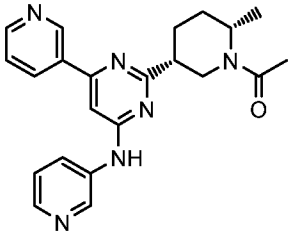
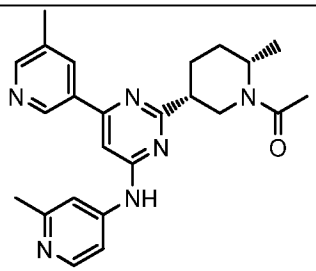
 00068	A*	A*
 00069	A*	A*
 00070	A*	A*
 00071	A	-
 00072	A	A
 00073	A*	A*

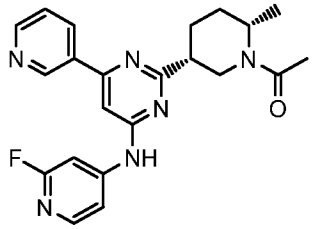
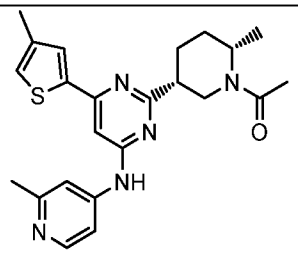
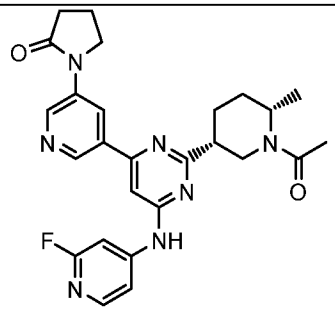
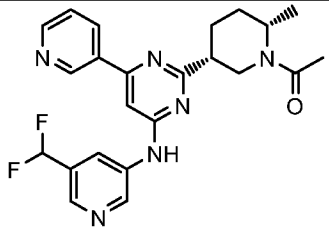
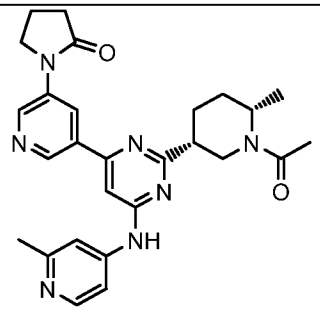
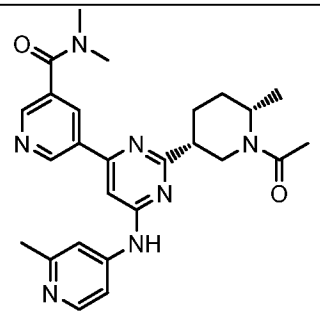
 00074	A*	-
 00075	A*	-
 00076	A	-
 00077	A*	A
 00078	A*	A*
 00079	A*	A*
	A*	A

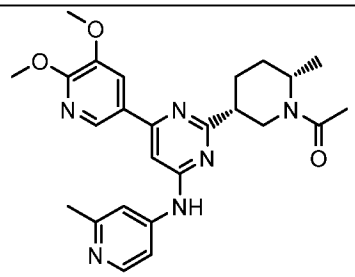
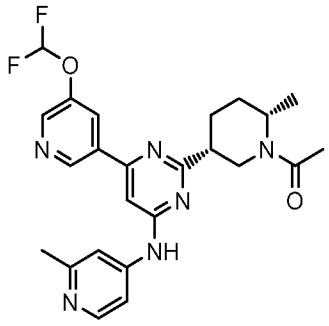
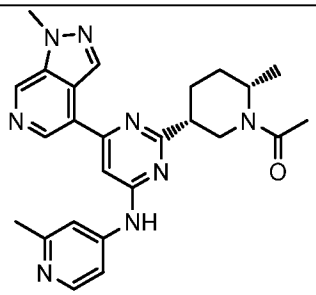
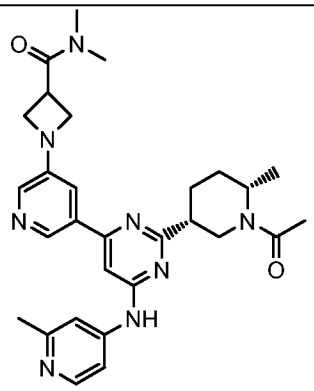
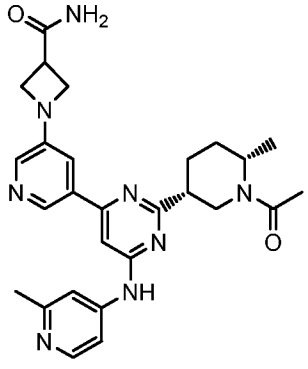
00080		
 00081	A	A
 00082	A	A
 00083	A*	A
 00084	A*	A
 00085	A*	A*
 00086	A*	A*

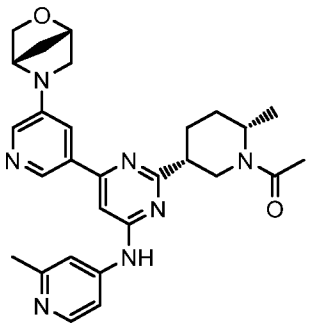
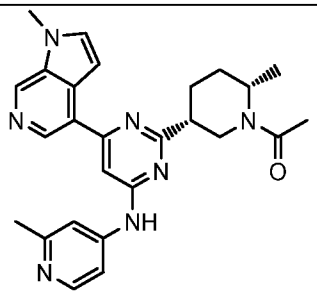
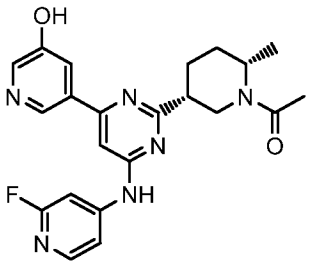
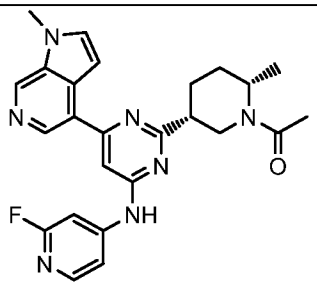
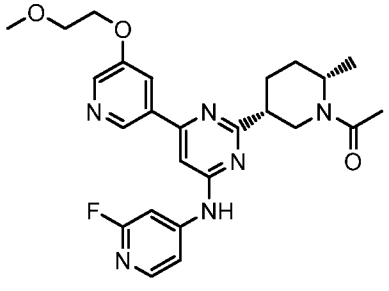
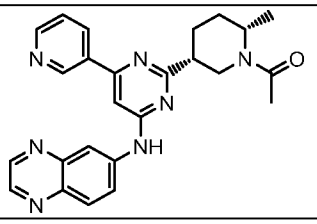
 00087	A*	A
 00088	A*	A
 00089	A*	A*
 00090	-	A*
 00091	A*	A*

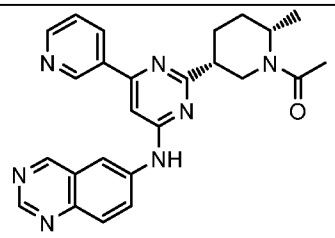
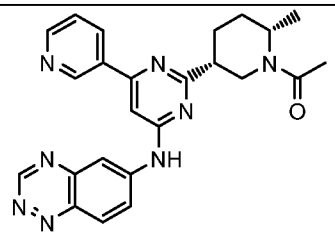
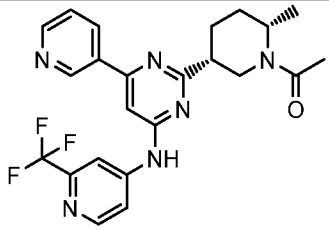
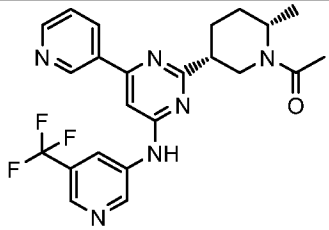
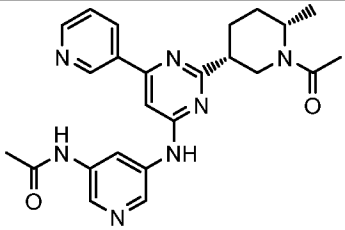
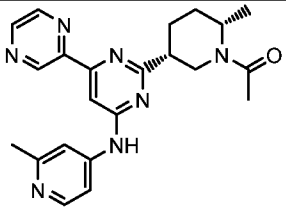
 00092	A*	A*
 00093	A*	A*
 00094	A*	A*
 00095	A*	A*
 00096	A*	A
 00097	B	-

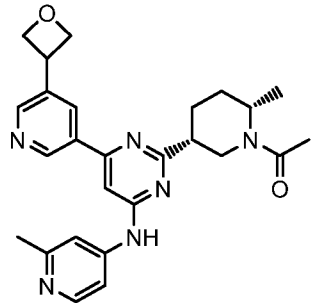
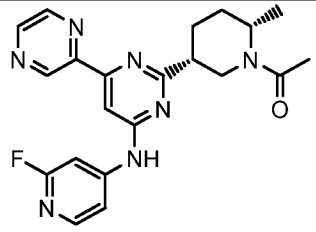
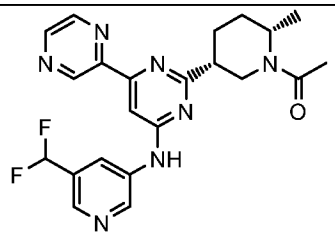
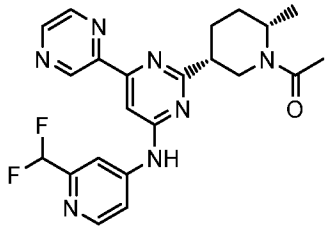
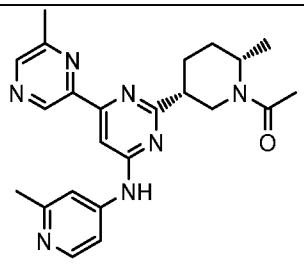
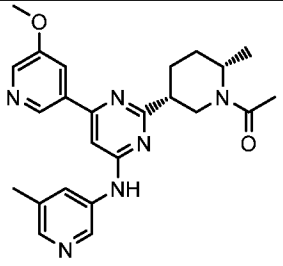
 00098	A*	-
 00099	A	-
 00100	A	-
 00101	A	-
 00102	A	-
 00103	A*	A*

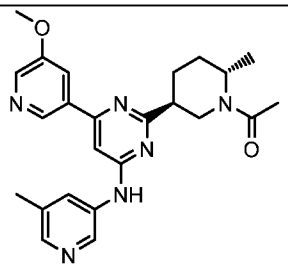
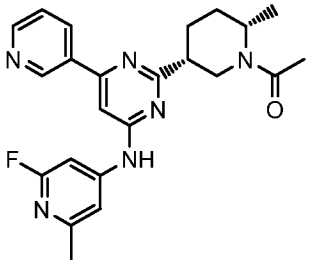
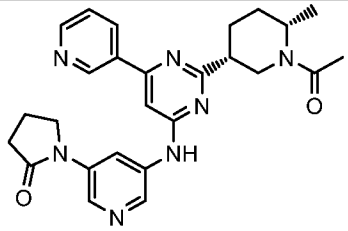
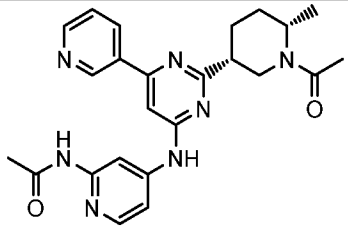
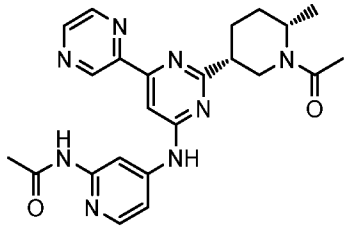
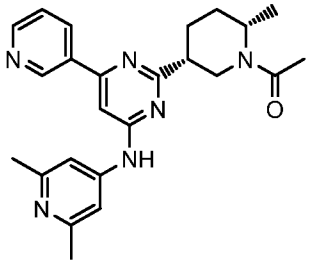
 00104	A*	A*
 00105	A*	A
 00106	A*	-
 00107	A	A
 00108	A	-
 00109	C	-

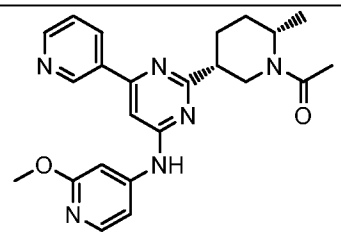
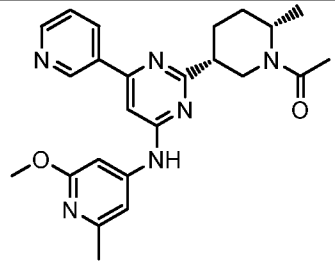
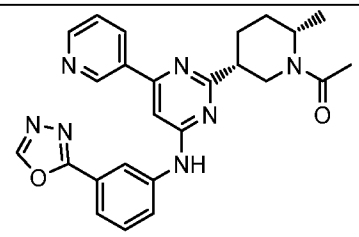
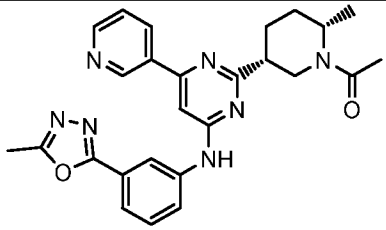
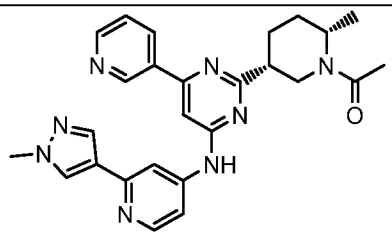
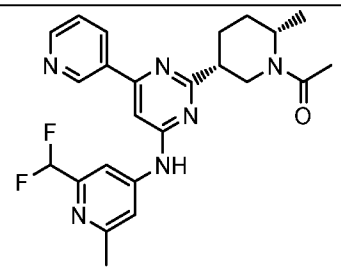
 00110	C	-
 00111	A*	A
 00112	A*	A*
 00113	B	B
 00114	C	-

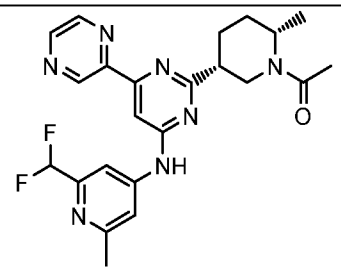
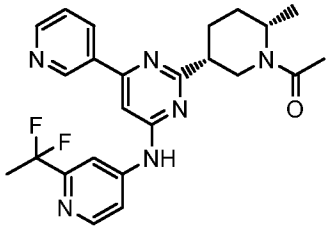
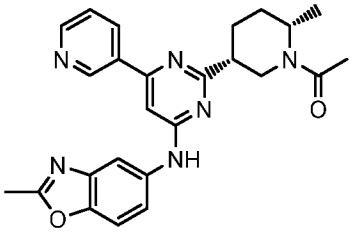
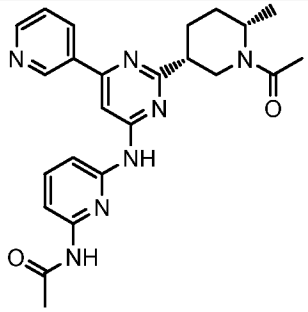
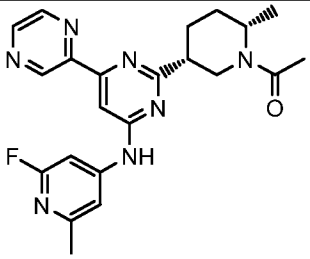
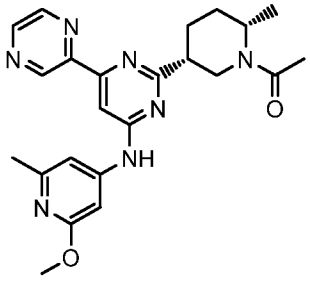
 00115	A*	A
 00116	A*	A*
 00117	B	B
 00118	A*	A*
 00119	A*	A*
	A*	-

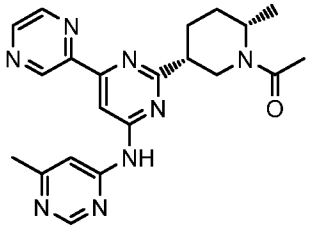
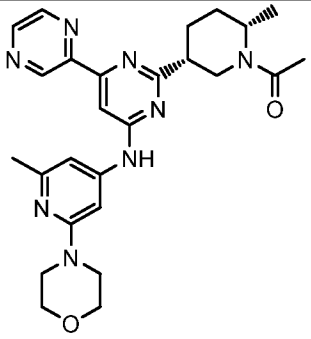
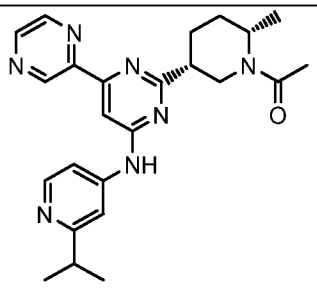
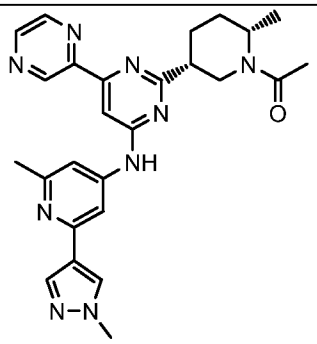
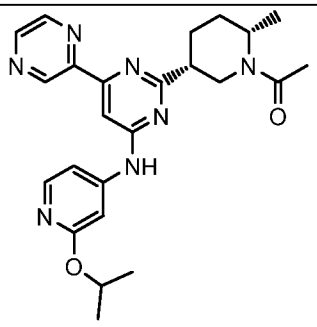
00120		
 00121	A*	-
 00122	A	-
 00123	A*	A*
 00124	A*	A
 00125	B	-
 000126	A*	A*

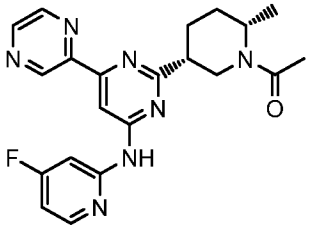
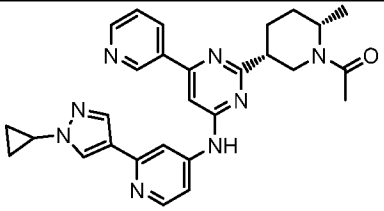
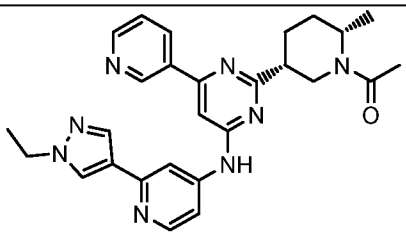
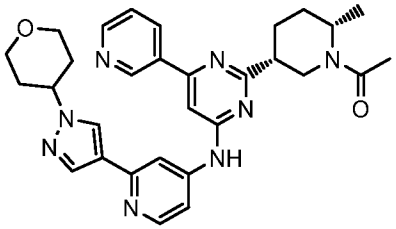
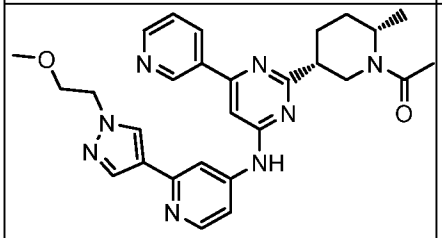
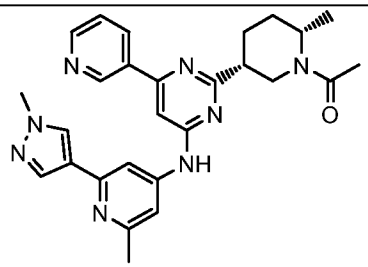
 00127	A*	-
 00128	A*	A*
 00129	A*	-
 00130	A*	A*
 00131	A*	A*
 00132	A*	A*

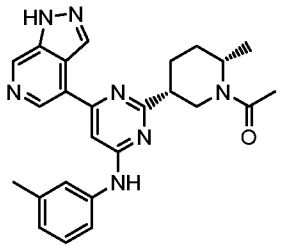
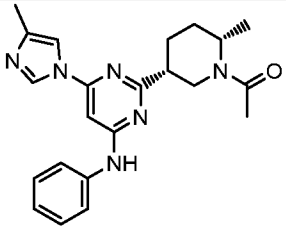
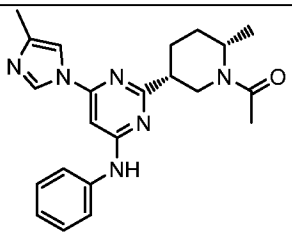
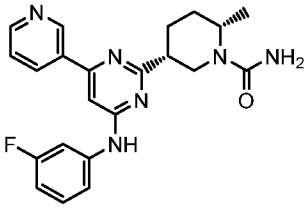
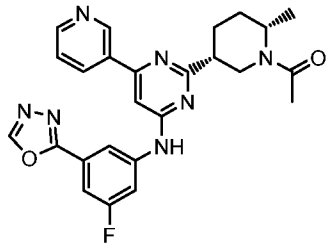
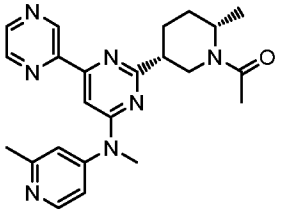
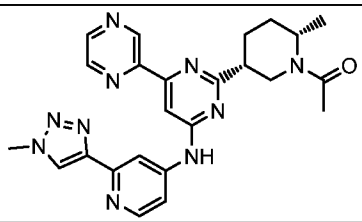
 00133	C	-
 00134	A*	A*
 00135	B	-
 00136	B	B
 00137	A	B
 00138	A*	A

 00139	A*	A*
 00140	A*	A*
 00141	A*	A*
 00142	A*	A*
 00143	A*	A*
 00144	A*	A*

 00145	A*	A*
 00146	A*	A
 00147	A*	A*
 00148	A*	A*
 00149	A*	A*
 00150	A*	A*

 00151	A	A
 00152	A*	A
 00153	A*	A
 00154	A*	A*
 00155	A	A

 00156	A	A
 00157	A*	A*
 00158	A*	A*
 00159	A*	A*
 00160	A	A
 00161	A*	A*

 00162	B	-
 00163	B	-
 00164	B	-
 00165	B	-
 00166	A*	-
 00167	A	B
	A*	A*

00168		

Анализ 3

Анализ связывания бромодомена CBP (TR-FRET)

10 мМ растворы соединений в DMSO предварительно разбавляли в DSMO до 25-кратных (25x) исходных растворов в DMSO. Затем их разводили до 4x в аналитическом буфере. Серии разведений в аналитическом буфере выполняли, поддерживая стабильную концентрацию DMSO. 5 мкл соединения в аналитическом буфере переносили в аналитический планшет (обеспеченный набором для анализа) и анализ TR-FRET (Cayman Chemicals; 600850) выполняли, используя инструкции изготовителя. После 1 часа инкубации при комнатной температуре в темноте аналитические планшеты считывали на планшетном ридере Tecan M1000 или планшетном ридере Tecan Spaks с использованием режима TR-FRET (считывание сверху; возбуждение 340 нМ, ширина полосы 20 нМ; эмиссия 620 нМ, ширина полосы 7 нМ; оптимальное усиление определено для первой лунка, количество вспышек: 5, частота вспышек 100 Гц, время интегрирования: 500 мкс, время задержки: 100 мкс, комнатная температура). Отношение TR-FRET рассчитывали путем деления эмиссии 670 нм на эмиссию 620 нм. Значения были логарифмически преобразованы, и нелинейную регрессию с переменным наклоном (4 параметра) использовали для подгонки значений к кривой доза-ответ для оценки значений EC50.

Условные обозначения EC50: **A*** < 0,2 мкМ < **A** < 1 мкМ < **B** < 10 мкМ < **C**

Соединение #	Анализ 3	Соединение #	Анализ 3
00001	A*	00068	A*
00003	C	00069	A*
00004	A*	00072	A
00009	A*	00073	A*
00013	A	00086	A*
00030	A	00092	A*
00038	A	00095	A*
00039	A	00101	A
00040	A*	00103	A*
00041	A*	00104	A*

00042	A	00126	A*
00043	A*	00128	A*
00044	A*	00149	A*
00045	A*	00152	A*
00046	A*	00153	A*
00053	B	00163	B
00065	A*	00165	B
00066	B	00168	A*

Кристаллическая структура бромодомена CREBBP человека в комплексе с соединением 00004

КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ

Экспериментальная установка

Конструкция, используемая для кристаллизации, включала остатки с 1081 по 1197. Кристаллы CREBBP в комплексе с соединением 00004 получали с использованием установок для диффузии паров в висячей капле. CREBBP при концентрации 20,3 мг/мл (10 мМ Hepes, 500 мМ NaCl, 5% глицерин, 0,5 мМ TCEP, pH 7,4) предварительно инкубировали с 4,3 мМ (3,0-кратный молярный избыток) 00004 (150 мМ в DMSO) в течение 1 ч. Затем 1 мкл раствора белка смешивали с 1 мкл резервуарного раствора (0,1 М $MgCl_2$, 0,1 М MES/NaOH, pH 6,3, 18% (масс./об.) PEG 6000 и 10% (об/об) этиленгликоля) и уравновешивали при 4°C над 0,4 мл резервуарного раствора. Появились хорошо дифрагирующие кристаллы, которые выросли до полного размера за 4 дня.

СБОР ДАННЫХ

Кристаллы криозащищали путем добавления 10% глицерина (конечная концентрация) в каплю кристаллизации перед установкой. Полный 1,6 Å набор данных CREBBP/00004crystal собирали в Diamond Light Source (Didcot, UK, beamline i03), и данные были интегрированы, проанализированы и масштабированы с помощью XDS, Pointless и Aimless в autoPROC Pipeline (Таблица 1).

Таблица 1: Статистика сбора данных

Пространственная группа	$P2_1$
Параметры элементарной ячейки [Å]	a=70.4, b=58.6, c=73.2

	α=90.0, β=115.4, γ=90.0
Разрешение [Å]	66.14-1.60 (1.63-1.60)
# Уникальные отражения	68872 (2664)
I/σ(l)	14.9 (2.2)
Полнота [%]	97.2 (75.5)
Кратность	3.3 (2.1)
R_{meas}	0.050 (0.460)

Определение и уточнение структуры

Молекулярную замену проводили с использованием ранее определенной структуры CREBBP в качестве исходной модели. В результате нескольких раундов попеременной ручной перестройки и уточнения с помощью программы REFMAC5 была получена окончательная модель (таблица 2). Факторы атомного смещения моделировались с помощью одного изотропного B-фактора на атом.

Таблица 2: Статистика уточнения

Разрешение	35.00-1.60 (1.64-1.60)
R_{work}	0.151 (0.305)
R_{free}	0.190 (0.351)
Полнота [%]	97.2 (77.6)

Результаты

Авторы изобретения получили кристаллы CREBBP/00004, которые дифрагировали до разрешения 1,6 Å и определяли трехмерную структуру комплекса белок-лиганд. Чистая электронная плотность в карте пропуска Fo-Fc исходной модели в месте связывания соединения в каждой цепи CREBBP выявила связывание всего соединения (фигура 3) и обеспечила возможность его однозначного размещения. Кроме того, структура также подтверждает абсолютную стереохимию соединения **00004** (2S, 5R на пиперидиновой группе).

BromoKdMAX-анализ

BromoKdMAX выполняли в DiscoverX. Этот анализ может быть использован для определения того, связываются ли соединения по настоящему изобретению с

бромодоменом p300 и/или бромодоменом CBP с определенным значением K_d (например, 100 нМ или менее).

Принцип метода состоит в следующим:

BROMOscan™ представляет собой новую ведущую в отрасли платформу для идентификации низкомолекулярных ингибиторов бромодомена. Основанный на проверенной технологии KINOMEscan™, BROMOscan™ использует запатентованный конкурентный анализ, направленный на лиганд-связывающий участок, для количественного измерения взаимодействий между тестируемыми соединениями и бромодоменами. Эта проверенная и надежная панель методов определения является подходящей для высокопроизводительного скрининга и предоставляет количественные данные о связывании лиганда для облегчения идентификации и оптимизации сильнодействующих и селективных низкомолекулярных ингибиторов бромодомена. Анализы BROMOscan™ включают следовые концентрации бромодомена (<0,1 нМ) и, таким образом, сообщают об истинных значениях Kd термодинамического ингибитора в широком диапазоне аффинностей (от <0,1 нМ до >10 мкМ).

Анализ проводили следующим образом:

Для анализа бромодомена штаммы фага T7, демонстрирующие бромодомены, выращивали параллельно в 24-луночных блоках, применяя в качестве хозяина E. coli из штамма BL21. E. coli выращивали до фазы логарифмического роста и инфицировали фагом T7 из замороженного сырья (множественность заражения = 0,4), и инкубировали при встряхивании при 32°C до лизиса (90-150 минут). Лизаты центрифугировали (5000×g) и отфильтровывали (0,2 мкм) для удаления остатков клеток. Покрытые стрептавидином магнитные бусины обрабатывали биотинилированными низкомолекулярными или ацетилированными пептидными лигандами в течение 30 минут при комнатной температуре, получая аффинные смолы для анализа бромодомена. Бусины с лигандом блокировали избытком биотина и промывали блокирующим буфером (SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0,05% Tween 20, 1 мМ DTT) для удаления несвязанного лиганда и уменьшения неспецифического связывания фага. Реакции связывания проводили комбинированием бромодоменов, аффинных бусин с лигандом и тестируемых соединений в 1x буфере для связывания (17% SeaBlock, 0,33x PBS, 0,04% Tween 20, 0,02% BSA, 0,004% азид натрия, 7,4 мМ DTT). Тестируемые соединения готовили в виде 1000X стоковых растворов в 100% DMSO. Значения Kd определяли с использованием 11-точечной серии 3-кратных разведений соединения с одной контрольной точкой DMSO. Все соединения для измерения Kd распределяются

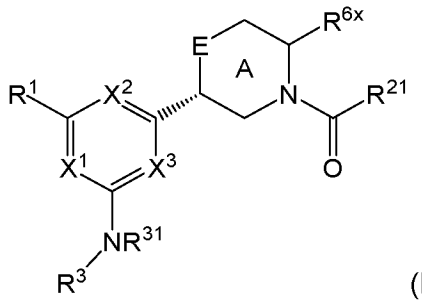
методом акустического переноса (бесконтактное дозирование) в 100% DMSO. Затем соединения разбавляли непосредственно в растворе для анализа так, чтобы конечная концентрация DMSO составляла 0,09%. Все реакции проводили в полипропиленовых 384-луночных планшетах. Каждый из них имел конечный объем 0,02 мл. Планшеты для анализа инкубировали при комнатной температуре при встряхивании в течение 1 часа, и аффинные бусины промывали отмывочным буфером (1x PBS, 0,05% Tween 20). Затем бусины заново суспендировали в элюирующем буфере (1x PBS, 0,05% Tween 20, 2 мкМ небиотинилированного аффинного лиганда) и инкубировали при комнатной температуре при встряхивании в течение 30 минут. Концентрацию бромодомена в элюатах определяли методом количественной ПЦР (qPCR). Были получены следующие результаты:

Название соединения	DiscoveRx Gene Symbol	Entrez Gene Symbol	Modifier	Kd (нМ)
00004	ATAD2A	ATAD2	>	10000
00004	ATAD2B	ATAD2B	>	10000
00004	BAZ2A	BAZ2A	>	10000
00004	BAZ2B	BAZ2B	>	10000
00004	BRD1	BRD1	>	10000
00004	BRD2(1)	BRD2	>	10000
00004	BRD2(1,2)	BRD2	=	7600
00004	BRD2(2)	BRD2	>	10000
00004	BRD3(1)	BRD3	>	10000
00004	BRD3(1,2)	BRD3	>	10000
00004	BRD3(2)	BRD3	>	10000
00004	BRD4(1)	BRD4	>	10000
00004	BRD4(1,2)	BRD4	>	10000
00004	BRD4(2)	BRD4	>	10000
00004	BRD4(полной длины,короткий-изо.)	BRD4	=	7100
00004	BRD7	BRD7	>	10000
00004	BRD8(1)	BRD8	>	10000
00004	BRD8(2)	BRD8	>	10000
00004	BRD9	BRD9	>	10000
00004	BRDT(1)	BRDT	>	10000
00004	BRDT(1,2)	BRDT	>	10000
00004	BRDT(2)	BRDT	>	10000
00004	BRPF1	BRPF1	>	10000
00004	BRPF3	BRPF3	>	10000
00004	CECR2	CECR2	>	10000

00004	CREBBP	CREBBP	=	29
00004	EP300	EP300	=	12
00004	FALZ	BPTF	>	10000
00004	GCN5L2	KAT2A	>	10000
00004	PBRM1(2)	PBRM1	>	10000
00004	PBRM1(5)	PBRM1	>	10000
00004	PCAF	KAT2B	>	10000
00004	SMARCA2	SMARCA2	>	10000
00004	SMARCA4	SMARCA4	>	10000
00004	TAF1(2)	TAF1	>	10000
00004	TAF1L(2)	TAF1L	>	10000
00004	TRIM24(Bromo.)	TRIM24	>	10000
00004	TRIM24(PHD,Bromo.)	TRIM24	>	10000
00004	TRIM33(PHD,Bromo.)	TRIM33	>	10000
00004	WDR9(2)	BRWD1	>	10000

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси



(I)

где

R^1 выбран из галогена и -(необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S);

R^{21} выбран из водорода, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и -(необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила);

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила);

каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x, где по меньшей мере один из указанных X^1, X^2 и X^3 представляет собой N;

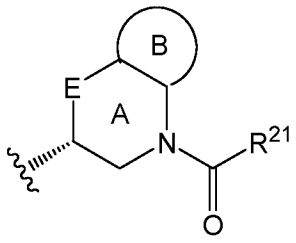
R^{31} выбран из -водорода, -C_{1-6}-алкила и -(C_{1-6}-алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E отсутствует или выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x{}_2–$, –NH–, $–NR^x–$, –O–, $–L^1–L^2–$ и $–L^2–L^1–$, где L^1 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$, $–CR^x{}_2–$, –NH–, $–NR^x–$ и –O–, и L^2 выбран из $–CH_2–$, $–CHR^x–$ и $–CR^x{}_2–$;

R^{6x} представляет собой –галоген, –OH, =O, $C_{1–6}$-алкил, $C_{1–6}$-галогеналкил, $C_{1–6}$-алкил, замещенный одним или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb},

моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb}, где указанный R^{xb} независимо выбран из –галогена, –OH, =O, $C_{1–4}$-алкила, $C_{1–2}$-галогеналкила, $C_{1–2}$-алкила, замещенного одной или двумя OH;

где кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x, где любые две группы R^x в кольце A могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A может быть необязательно связана с R^{21}; и/или где кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



где кольцо B представляет собой -(необязательно замещенный гетероцикл) или -(необязательно замещенный карбоцикл);

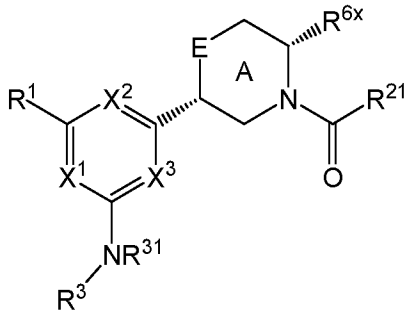
каждый R^x независимо выбран из -галогена, -OH, -O-(необязательно замещенного $C_{1–6}$-алкила), -NH-(необязательно замещенного $C_{1–6}$-алкила), -N(необязательно замещенного $C_{1–6}$-алкила)$_2$, =O, -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила) и -O-(необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенного C_{3-6}-циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоцикла и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -(C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, -CN, -NO_2, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*,

–N(R*)–$S(O)_2$R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –$S(O)_2$R*, –$S(O)_2$–NR*R*, –N(R*)–$S(O)_2$–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R*, соединенные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

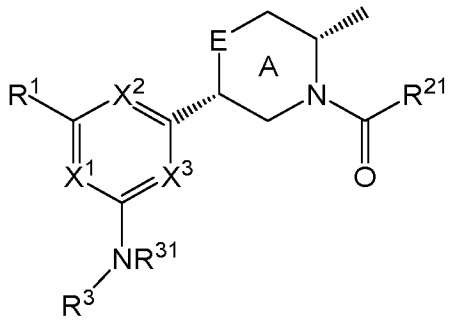
где необязательный заместитель необязательно замещенного C_{1-6}-алкила и необязательно замещенного C_{1-6}-алкилена независимо выбран из -галогена, -CN, -NO_2, оксо, –C(O)R**, –COOR**, –C(O)NR**R**, –NR**R**, –N(R**)–C(O)R**, –N(R**)–C(O)–OR**, –N(R**)–C(O)–NR**R**, –N(R**)–$S(O)_2$R**, –OR**, –O–C(O)R**, –O–C(O)–NR**R**, –SR**, –S(O)R**, –$S(O)_2$R**, –$S(O)_2$–NR**R** и –N(R**)–$S(O)_2$–NR**R**; где R** независимо выбран из H, C_{1-6}-алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}-алкилом; где любые два R**, соединенные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

2. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V)



(V),

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VI)



(VI)

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X^2 и X^3 представляют собой N, и где предпочтительно X^1 представляет собой CH.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{21} представляет собой $–CH_3$ или $–CH_2CH_3$, и где предпочтительно R^{21} представляет собой $–CH_3$.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{31} выбран из –водорода и $–C_{1-2}$-алкила, и где предпочтительно R^{31} представляет собой –водород.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где E выбран из $CH_2–$, –O–, $–CH_2–O–$ и $–CH_2–CH_2–$, и где E предпочтительно представляет собой $-CH_2$.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где количество групп R^x в кольце A равно 0, 1 или 2.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый R^x независимо выбран из –галогена, –OH, $–O–C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $–NH–C_{1–2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, $-N(C_{1-2}$-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, =O, C_{1-3}-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}, C_{1-2}-галогеналкила, -W-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, представляет собой $–(C_{1–2}$-алкилен)– или $–O–(C_{1–2}$-алкилен)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6}-циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, -F и –OH.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного карбоциклила), и где R^1 предпочтительно выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила. и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, -O-(C_{1-6}-алкила), –O–(C_{1-6}-галогеналкила), –OH, –(C_{1-2}-алкилен)–O–(C_{1-4}-алкилен)–OR*, –(C_{1-2}-алкилен)–OR*, –O–(C_{1-4}-алкилен)–OR*, –(C_{1-2}-алкилен)–O–(C_{1-4}-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, –O–(C_{1-4}-алкилен)–$N(R^{\circ\circ})_2$, –O–(C_{1-4}-алкилен)–$C(O)N(R^{\circ\circ})_2$, –CN, =O, , –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, -O-(C_{1-4}-алкила), –O–(C_{1-4}-галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, при этом каждый независимо содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями,

выбранными из галогена, –$C_{1–6}$-алкила, $C_{1–6}$-галогеналкила, –O–($C_{1–6}$-алкила), –O–($C_{1–6}$-галогеналкила), –OH, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R**)–C(O)R*, –N(R**)–C(O)–OR*, –N(R**)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, при этом каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, –$C_{1–4}$-алкила, $C_{1–4}$-галогеналкила, –O–($C_{1–4}$-алкила), –O–($C_{1–4}$-галогеналкила), –OH, =O, –C_{1-3}-алкилен–OR*, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, -C_{1-2}-алкилен-OH, -C_{1-2}-алкилен-O(C_{1-2}-алкила), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3}-алкилена, такого как -CH_2-CH_2- и -CH_2-CH_2-CH_2-, C_{1-3}-алкилена, замещенного от 1 до 4 F, -CH_2-O-CH_2- и -CH_2-NH-CH_2-.

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что соединение формулы (I) активно в отношении бромодомена p300 и/или бромодомена CBP с EC_{50} 10000 нМ или менее.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая:

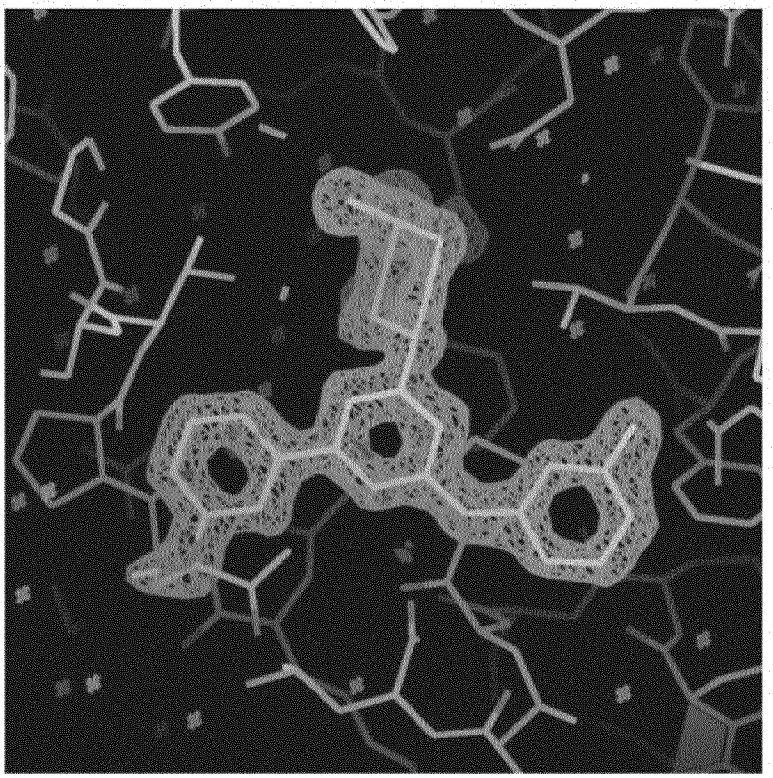
соединение, имеющее формулу (I) по любому из пп. 1-12, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси,

и необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или носителей.

14. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-12, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси, или фармацевтическая композиция по п. 13, отличающийся тем, что соединение или фармацевтическая композиция предназначены для применения в лечении или облегчении течения рака, при этом рак предпочтительно выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака

предстательной железы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак яичников, колоректальной опухоли, волосатоклеточного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, рака печени, рака молочной железы, рака пищевода, рака головы и шеи, и глиомы, в частности, множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза, рака предстательной железы, меланомы и немелкоклеточного рака легкого.

15. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 14, где указанное соединение или фармацевтическую композицию применяют в комбинации со вторым терапевтическим агентом, при этом указанный второй терапевтический агент предпочтительно представляет собой противораковый агент.



Фиг. 1