

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292148 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.23(22) Дата подачи заявки
2021.02.19

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202010104062.2; 202110169142.0

(32) 2020.02.20; 2021.02.07

(33) CN

(86) PCT/CN2021/076869

(87) WO 2021/164735 2021.08.26

(71) Заявитель:

ХАТЧИСОН МЕДИФАРМА
ЛИМИТЕД (CN)

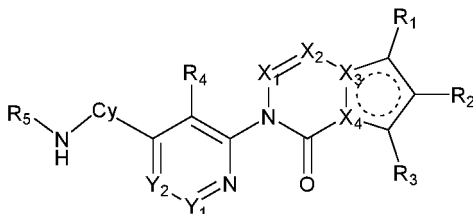
(72) Изобретатель:

Дай Гуансю, Сяо Кунь (CN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к гетероарильным гетероциклическим соединениям формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, способам их получения и их применению, где переменные являются такими, как определено в описании.



A1

202292148

202292148

A1

ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

5 Область техники

Настоящее изобретение относится к гетероарильным гетероциклическим соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, способам их получения и их применению.

10 Уровень техники

Тирозинкиназа Брутона (ВТК), член семейства нерецепторных тирозиновых белков Тес (включая ВТК, LTK, ТЕС, ВМХ, ТХК и тому подобные), широко экспрессируется в гемопоэтических клетках, за исключением Т-клеток, НК-клеток и дифференцированных плазматических клеток. ВТК играет важную роль в передаче сигналов, опосредованных рецептором В-клеточного антигена (BCR) и рецептором Fc γ (Fc γ R) в В-клетках и миелоидных клетках, соответственно. Это ключевой регулятор развития, активации, передачи сигналов и выживания В-клеток. ВТК может контролировать развитие и дифференцировку В-клеток путем активации положительных регуляторных факторов и факторов дифференцировки клеточного цикла, а также может контролировать выживаемость и пролиферацию В-клеток путем регулирования экспрессии проапоптотических белков и антиапоптотических белков. ВТК также играет важную роль в миграции и адгезии клеток В-лимфомы. Кроме того, ВТК играет роль во многих других гемопоэтических сигнальных путях, таких как опосредованная Toll-подобным рецептором (TLR) и цитокиновым рецептором продукция TNF- α в макрофагах, в передаче сигнала, опосредованного рецептором IgE (Fc ϵ RI) в тучных клетках, в ингибировании Fas/APO-1-индуцированного апоптотического сигнала в лимфоидных клетках В-типа и в индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов.

У человека мутация гена ВТК может привести к наследственному иммунодефицитному заболеванию, X-сцепленной агаммаглобулинемии (XLA). Точечная мутация гена ВТК является причиной XLA у пациента-человека, что связано с низким, до необнаруживаемого, уровнем мРНК ВТК и экспрессией белка ВТК, как следствие, почти полным отсутствием созревания и развития В-клеток и иммуноглобулинов, а также значительным ослаблением стойкого кальциевого сигнала в ответ на стимуляцию BCR. Влияние мутации ВТК ограничено только на популяции В-клеток, значительных дефектов развития в других иммунных клетках у пациентов с XLA не обнаружено. Спонтанные мутации гена ВТК также были обнаружены у мышей с X-сцепленным иммунодефицитом (xid), демонстрируя аналогичный, но менее тяжелый фенотип. У мышей с xid или у мышей с нокаутом гена ВТК, индуцируемым мутацией, дифференцировка В-клеток была частично блокирована на стадии В-клеток, с уменьшением количества зрелых В-клеток в кровотоке, а также резистентностью к моделям коллаген-индуцированного артрита и артрита, индуцированного стафилококком. На это указывает большое количество доказательств того, что ВТК в избытке экспрессируется в циркулирующих В-клетках у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (RA),

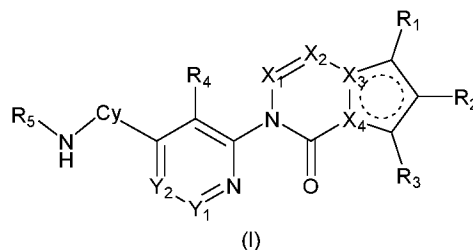
первичный синдром Шегрена (pSS) и системная красная волчанка (SLE), а также В-клеточный лейкоз и лимфома. Аберрантная активация передачи сигналов BCR была подтверждена при этих аутоиммунных заболеваниях и заболеваниях, связанных с В-клетками. Ингибирование В-клеток, сигнального пути BCR и ВТК может в различной степени замедлять прогрессирование заболеваний.

Основываясь на ключевой роли ВТК в развитии и функциях В-клеток, ВТК рассматривается в качестве потенциальной мишени для лечения В-клеточных злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний. Разрабатываются различные ингибиторы ВТК для клинических исследований гематологических злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний. Низкомолекулярные ингибиторы ВТК (такие как ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб, PRN1008, GDC-0853) продемонстрировали многообещающую терапевтическую эффективность. Например, ибрутиниб, необратимый ингибитор ВТК, с относительно высокой долгосрочной эффективностью и низкой токсичностью в клинических исследованиях, был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения рецидивирующей мантийноклеточной лимфомы (MCL) в 2013 году, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) в 2014 году, макроглобулинемии Вальденстрема (WM) в 2015 году и рецидивирующей/рефрактерной лимфомы маргинальной зоны (MZL) в 2017 году. В частности, утвержденные показания были распространены на хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD) в 2017 году, демонстрируя механизм ВТК при лечении хронических аутоиммунных заболеваний. Кроме того, необратимый ингибитор ВТК акалабрутиниб был одобрен для лечения MCL у взрослых в 2017 году и CLL в 2019 году; занубрутиниб был одобрен FDA для лечения MCL в ноябре 2019 года; и продолжается исследование фазы 3 PRN1008 против пузырчатки. Некоторые необратимые ингибиторы ВТК (тиабрутиниб, спебрутиниб и эвобрутиниб) и обратимые ингибиторы ВТК (GDC-0853, ARQ-531 и LOXO-305) находились на стадии доклинической и клинической разработки.

Таким образом, ингибиторы ВТК представляют собой привлекательную терапию для лечения связанных заболеваний, особенно рака, воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний.

Краткое описание изобретения

Предложено соединение формулы (I):



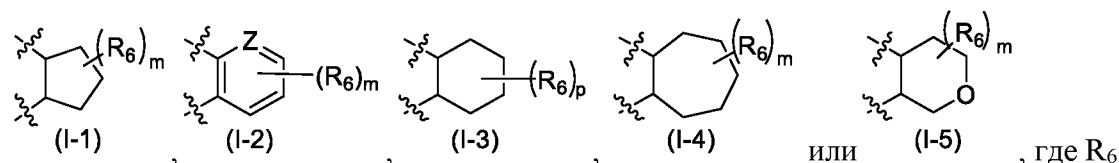
или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой СН или N; или, X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой CR_{14} , где R_{14} выбран из C_{1-6} алкила;

X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой С или N;

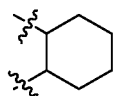
Y_1 и Y_2 каждый независимо представляет собой CR_{10} или N;

R_1 и R_2 каждый независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и фенила; или R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



независимо выбран из дейтерия, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила и C_{1-6} галогеналкила; или два R_6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил; m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; p составляет 1, 2, 3 или 4; Z представляет собой N или CR_7 ; R_7 выбран из водорода, дейтерия, C_{1-6} алкила, галогена и C_{1-6} галогеналкила;

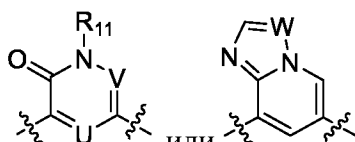
или R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены,



образуют (I-6), при условии, что R_3 представляет собой галоген, или оба X_1 и X_2 не представляют собой СН одновременно;

R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} галогеналкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, -(C_{1-3} алкил)-ОН, -(C_{1-3} алкил)-О-(C_{1-3} алкил), -О-(C_{1-3} алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C_{1-6} алкил или C_{1-3} алкил каждый необязательно замещен одним или более дейтерием или галогеном;



S_u представляет собой C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более дейтерием или галогеном;

U, V и W каждый независимо представляет собой N или CR_{12} ; R_{12} представляет собой водород, дейтерий или галоген;

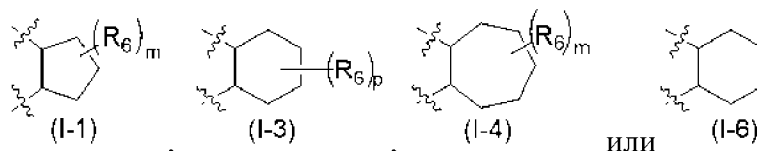
R_5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, -C(O)-(C₁₋₆ алкил), -C(O)-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)-фенил, -C(O)NH-(C₁₋₆ алкил), -C(O)NH-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

- 1) галогена;
- 2) оксо;
- 3) -CN;
- 4) C_{1-6} алкила;
- 5) C_{2-6} алкенила;
- 6) C_{2-6} алкинила;

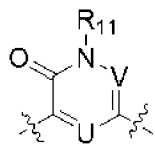
- 7) C_{1-6} алкокси;
- 8) C_{1-6} галогеналкила;
- 9) $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$;
- 10) $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;
- 5 11) C_{3-6} циклоалкила;
- 12) 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, 4-6-членного гетероциклила и дейтерированного 4-6-членного гетероциклила, где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ и $-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$;
- 10 13) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из: галогена, $-CN$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и 4-6-членного гетероциклила;
- 15 14) фенила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из: галогена, $-CN$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и 4-6-членного гетероциклила;
- 20 15) $-NR_a'R_a''$, где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-NR_e'R_e''$, и R_e' и R_e'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$ и 4-6-членного гетероциклила;
- 25 16) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$; и
- 30 17) $-C(O)R_c$, где R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$ и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;
- 35 40

R_{10} представляет собой водород, дейтерий, галоген, CN , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

при условии, что если R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



и Су представляет собой



, то 3-12-членный гетероцикл, при его замещении, не представляет собой пиперазин-1-ил, замещенный C₁₋₆ алкилом как в 2-, так и в 6- положениях.

Вышеуказанные соединения и их активные соединения (включая соединения общей структурной формулы и специфические соединения), раскрытые в контексте настоящего изобретения, включая их фармацевтически приемлемые соли, или их сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры, которые охватываются вышеуказанным объемом, в совокупности называются в настоящем документе «соединения согласно настоящему изобретению».

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения согласно настоящему изобретению и необязательно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Также предложен способ ингибирования активности ВТК *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение ВТК в контакт с эффективным количеством соединений согласно настоящему изобретению.

Также предложен способ лечения или предотвращения заболевания, опосредованного ВТК или по меньшей мере частично ВТК, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединений согласно настоящему изобретению.

Также предложен способ лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединений согласно настоящему изобретению.

Также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного ВТК или по меньшей мере частично ВТК.

Также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания.

Также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного ВТК или по меньшей мере частично ВТК.

Также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания.

Также предложены соединения согласно настоящему изобретению для ингибирования активности ВТК *in vivo* или *in vitro*.

Также предложены соединения согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

Также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения
5 заболевания, опосредованного ВТК или по меньшей мере частично ВТК, особенно для лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания.

Также предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединения согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один дополнительный терапевтический
10 агент, где терапевтический агент предпочтительно выбран из: противовоспалительного агента, иммуномодулятора или противоопухолевого активного агента, где противоопухолевый активный агент включает химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунной контрольной точки и целевой терапевтический агент.

Также предложен набор для лечения или предотвращения заболевания,
15 опосредованного ВТК или по меньшей мере частично ВТК. Набор может содержать фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению и инструкции по применению, и фармацевтическая композиция содержит соединения согласно настоящему изобретению.

20 **Краткое описание чертежей**

Фигура 1: Кривая роста подкожной трансплантированной опухоли TMD8.

Фигура 2: Ингибирующее действие соединений согласно настоящему изобретению на активацию В-клеток в цельной крови мыши, индуцированную анти-IgD антителами.

Фигура 3: Ингибирующее действие соединений согласно настоящему изобретению на
25 активацию В-клеток в цельной крови мыши, индуцированную анти-IgD антителами.

Фигура 4: Влияние соединений согласно настоящему изобретению на объем лапы при артрозе у крыс CIA (коллаген-индуцированный артрит) (объем задней лапы измеряли с помощью измерителя объема лапы, данные были представлены как среднее $\pm$ стандартная
30 ошибка, и каждая группа, соответственно, представляла собой нормальную группу, контрольную группу, получавшую носитель (т.е. модельную группу на фигуре), группы, получавшие соединение 19 QD в различных дозах, и группу, получавшую 4 мг/кг GDC-0853 (нормальная группа: n = 3, другие группы: n = 8)).

Подробное описание изобретения

35 **Определения**

В настоящей заявке следующие слова, фразы и символы, как правило, имеют значения, указанные ниже, за исключением случаев, что контекст, в котором они используются, указывает на иное.

Черточка («-»), которая расположена не между двумя буквами или символами,
40 используется для указания места присоединения заместителя. Например, -OR³ относится к присоединению R³ к остальной части молекулы через атом кислорода.

Термин «алкил» в настоящем документе относится к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода (C₁₋₁₈),

предпочтительно 1-10 атомов углерода (C_{1-10}), более предпочтительно 1-6 атомов углерода (C_{1-6}) и, кроме того, более предпочтительно 1-4 атомов углерода (C_{1-4}) или 1-3 атомов углерода (C_{1-3}). Когда к термину «алкил» добавлен префикс «С», он означает количество атомов углерода. Например, « C_{1-6} алкил» относится к алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода. « C_{1-3} алкил» относится к алкилу, содержащему 1-3 атомов углерода. Примеры C_{1-6} алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил (например, н-пропил, и-пропил), бутил (например, н-бутил, и-бутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (например, н-пентил, и-пентил, нео-пентил) и гексил и тому подобное.

Термин «алкенил», используемый в настоящем документе, относится к прямому или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например, 1, 2 или 3 углерод-углеродных двойных связей ($C=C$) и 2-18 атомов углерода (C_{2-18}), предпочтительно 2-10 атомов углерода (C_{2-10}), более предпочтительно 2-6 атомов углерода (C_{2-6}) и, более предпочтительно, 2-4 атомов углерода (C_{2-4}). Когда к термину «алкенил» добавлен префикс «С», он означает количество атомов углерода.

Например, « C_{2-6} алкенил» относится к алкенилу, содержащему 2-6 атомов углерода. « C_{2-4} алкенил» относится к алкенилу, содержащему 2-4 атома углерода. Примеры C_{2-6} алкенила включают, но не ограничиваются ими, винил, пропенил (например, 2-пропенил) и бутенил (например, 2-бутенил) и тому подобное. Место присоединения для алкенила может быть на или не на двойных связях.

Термин «алкинил», используемый в настоящем документе, относится к прямому или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например, 1, 2 или 3 углерод-углеродных тройных связей ($C\equiv C$) и 2-18 атомов углерода (C_{2-18}), предпочтительно 2-10 атомов углерода (C_{2-10}), более предпочтительно 2-6 атомов углерода (C_{2-6}) и, более предпочтительно, 2-4 атомов углерода (C_{2-4}). Когда к термину «алкинил» добавлен префикс «С», он означает количество атомов углерода.

Например, « C_{2-6} алкинил» относится к алкинилу, содержащему 2-6 атомов углерода. « C_{2-4} алкинил» относится к алкинилу, содержащему 2-4 атома углерода. Примеры C_{2-6} алкинила включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил (например, 2-пропинил) и бутинил (например, 2-бутинил) и тому подобное. Место присоединения для алкинила может быть на или не на тройных связях.

Термин «галоген» или «гало» в настоящем документе означает радикалы фтора, хлора, брома и йода, предпочтительно радикалы фтора, хлора и брома, более предпочтительно радикалы фтора и хлора.

Термин «галогеналкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу, как определено в настоящем описании, в котором один или более, например 1, 2, 3, 4 или 5 атомов водорода заменены атомом галогена, и когда более одного атома водорода заменены атомами галогена, атомы галогена могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Согласно одному варианту реализации термин «галогеналкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу, как определено в настоящем описании, в котором два или более, например, 2, 3, 4, или 5 атомов водорода заменены атомами галогена, где атомы галогена идентичны друг другу. Согласно другому варианту реализации термин «галогеналкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу, как определено в настоящем описании, в котором два или более атома водорода, например, 2, 3, 4, или 5 атомов

водорода заменены атомами галогена, где атомы галогена отличаются друг от друга.

Когда к термину «галогеналкил» добавлен префикс «С», он означает количество атомов углерода. Например, «С₁₋₆ галогеналкил» относится к галогеналкилу, как определено в настоящем документе, содержащему 1-6 атомов углерода. «С₁₋₄ галогеналкил» относится к галогеналкилу, как определено в настоящем документе, содержащему 1-4 атома углерода. Примеры С₁₋₆ галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂ и тому подобное.

Термин «циклоалкил», используемый в настоящем описании, относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу, имеющему 3-12 кольцевых атомов углерода (С₃₋₁₂), например, 3-8 кольцевых атомов углерода (С₃₋₈), 5-7 кольцевых атомов углерода (С₅₋₇), 4-7 кольцевых атомов углерода (С₄₋₇) или 3-6 кольцевых атомов углерода (С₃₋₆), которые могут иметь одно или более колец, например, 1, 2 или 3 кольца, предпочтительно 1 или 2 кольца. Когда к термину «циклоалкил» добавлен префикс «С», он означает количество атомов углерода. Например, «С₃₋₆ циклоалкил» или «3-6 членный циклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему 3-6 кольцевых атомов углерода. Циклоалкил может содержать конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольца циклоалкила могут быть насыщенными или иметь одну или более, например, одну или две двойные связи (т.е. частично ненасыщенные), но не быть полностью сопряженным и не являться арилом, определенным в настоящем документе. Примеры С₃₋₆ циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, спиро[2.2]пентил, циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, цикlopентадиенил, циклогексенил и т.д.

Термин «гетероциклил» или «гетероциклический», используемый в настоящем документе, может быть использован взаимозаменяемо, и каждый из них относится к насыщенным или частично ненасыщенным циклическим радикалам, содержащим 3-12 атомов в кольце, таким как 3-8 атомов в кольце, 4-8 атомов в кольце, 4-6 атомов в кольце или 4-5 атомов в кольце, и содержащим один или более, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в кольцах, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод; он может иметь одно или более колец, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 кольца. Гетероциклил также включает такие соединения, в которых гетероатом N или S необязательно окислен до различных состояний окисления. Место присоединения гетероциклила может быть на N гетероатоме или углероде. Например, «4-8-членный гетероциклил» представляет собой гетероциклил, содержащий 4-8 (4, 5, 6, 7 или 8) атомов в кольце, содержащих по меньшей мере один, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; «4-6-членный гетероциклил» представляет собой гетероциклил, содержащий 4-6 (4, 5 или 6) атомов в кольце, содержащем по меньшей мере один, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно N и O), который предпочтительно представляет собой моноциклическое кольцо; и «4-5-членный гетероциклил» представляет собой гетероциклил, содержащий 4-5 атомов в кольце, содержащем по меньшей мере один, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно N и O), который представляет собой моноциклическое кольцо. Гетероциклил также включает

конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольца гетероциклила могут быть насыщенными или иметь одну или более, например, одну или две двойные связи (т.е. частично ненасыщенные), но не быть полностью сопряженным и не являться гетероарилем, определенным в настоящем документе. Примеры

5 гетероциклила включают, но не ограничиваются ими: 4-8-членный гетероциклил, 4-6-членный гетероциклил и 4-5-членный гетероциклил, такие как оксетанил, азетидинил, пирролидил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидил, пиперазинил, тетрагидропиридил, пиразинил, пиразолидинил и оксаспиро[3.3]гептил, предпочтительно оксетанил (например, оксетан-3-ил), азетидинил, 10 тетрагидропиранил, морфолинил (например, морфолино), пиперазинил (например, пиперазин-1-ил), тетрагидропиридил (например, 1,2,3,6-тетрагидропиридил).

Термин «арил» или «ароматическое кольцо», используемый в настоящем документе, может быть использован взаимозаменяемо, и каждый из них относится к карбоциклическому углеводородному радикалу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода, 15 состоящему из одного кольца или более конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Примеры арила включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафталенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил, фенантрил, инденил, инданил, азуленил, предпочтительно фенил и нафталенил.

Термин «гетероарил» или «гетероароматическое кольцо», используемый в настоящем 20 описании, может быть использован взаимозаменяемо, и каждый из них относится к: моно-, би- или три-кольцевой системе, содержащей 5-15 атомов в кольце, предпочтительно 5-12 атомов в кольце, более предпочтительно 5-10 атомов в кольце и наиболее предпочтительно 5-6 или 8-10 атомов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или более, 25 например, от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где S и N могут быть необязательно окислены до различных состояний окисления. Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, указанные гетероатомы S и O не являются смежными друг с другом. Предпочтительно гетероарил представляет собой 5-12-членный гетероарил. Например, гетероарил включает:

30 5-6-членный моноциклический гетероарил, т.е., моноциклическое кольцо ароматического гидрокарбила, содержащее 5 или 6 атомов в кольце, причем атомы в кольце содержат один или более, например, 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно N), а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода; и гетероарил предпочтительно представляет собой триазилил, 35 пиридил, пиразинил, пиримидил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, триазинил, оксазолил, тиadiaзолил и пиридазинил, более предпочтительно триазолил (например, 1H-1,2,3-триазол), пиридил (например, пиридин-2-ил), пиразинил и пиримидил, и

8-10-членный бициклический гетероарил, то есть, бициклический ароматический гидрокарбил, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, при этом атомы в кольце содержат 40 один или более, например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно, 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно, N), а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, при этом по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо; который предпочтительно представляет собой

4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин, например, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил.

Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими: 5-6-членный моноциклический гетероарил, например, пиридил, N-оксид пиридил, пиразинил, 5 пириимидил, триазинил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, тетразолил, триазолил, тиенил, фуранил, пиранил, пирролил и пиридазинил; и 8-10-членный бициклический гетероарил, такой как бензооксазолил, бензизоксазолил, бензотиенил, бензоизотиенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, 10 имидазопиридил (такой как имидазо[1,2-а]пиридил), имидазопиридазинил (такой как имидазо[1,2-б]пиридазинил), пирролопиридил (такой как 1*H*-пирроло[2,3-б]пиридил), пирролопиримидил (например, пирроло[3,4-д]пиримидил), пиразолопиридил (например, 1*H*-пиразоло[3,4-б]пиридил), пиразолопиримидил (например, пиразоло[1,5-а]пиримидил), триазолопиридил (например, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридил и [1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридил), 15 тетразолопиридил (например, тетразоло[1,5-а]пиридил), бензофуранил, индолил, индазолил, пуринил, хинолил, изохинолинил и 6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин.

Термин «-ОН» в настоящем описании относится к гидроксильному радикалу.

Термин «-CN» в настоящем описании относится к цианорадикалу.

20 Термин «оксо» в настоящем описании относится к =O.

Любой асимметричный атом (например, углерод и т.д.) соединения формулы (I) может существовать в рацемической или энантиомерной богатой форме, например, в (R) -, (S) - или (RS) - конфигурации. В некоторых вариантах реализации асимметричные атомы имеют по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей 25 мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или 100% энантиомерного избытка в (R) - или (S) конфигурациях, соответственно.

Когда структурная формула или химическое название в настоящем документе содержит “(RS)”, это означает любую смесь (R) конфигурации и (S) конфигурации соединения.

30 Термин «необязательный» или «необязательно», используемый в настоящем описании, означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может произойти либо не произойти, и настоящее описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда его не происходит. Например, «необязательно замещенный одним или более» включает незамещенные и замещенные 1, 2, 3 или более 35 описанными заместителями. Специалистам в данной области техники будет понятно в отношении к какой-либо группе, содержащей один или более заместителей, что такие группы не предназначены для введения каких-либо заместителей или структуры замещения, которые будут стерически невозможными, химически некорректными, синтетически не осуществимыми и/или нестабильными.

40 Термин «замещенный» или «замещенный посредством...» в настоящем документе означает, что один или более (например, 1, 2, 3 или 4) водородов на обозначенном атоме или группе замещены одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, предпочтительно заместителями, выбранными из указанной группы заместителей или радикалов, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена.

Указанные заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Термин «замещенный одной или более группами, выбранными из» или «замещенный одной или более» в настоящем документе означает, что один или более водородов на обозначенном атоме или группе независимо замещены одним или более радикалами из указанной группы заместителей или радикалов, причем указанные радикалы могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Предпочтительно «замещенный одной или более группами, выбранными из» или «замещенный одной или более» означает, что обозначенный атом или группа замещены 1, 2, 3 или 4 радикалами, независимо выбранными из указанной группы заместителей или радикалов, причем указанные радикалы могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах реализации, когда заместитель представляет собой оксо (т.е. =O), то 2 атома водорода на одном атоме заменены оксо. Необязательный заместитель может представлять собой любые радикалы, при условии, что комбинации заместителей и/или переменных приводят к образованию химически правильного и стабильного соединения. Химически правильное и стабильное соединение означает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать достаточное выделение из реакционной смеси для идентификации химической структуры соединения. Предпочтительно заместители представляют собой заместители, приведенные в качестве примеров в соединениях согласно варианту осуществления настоящей заявки.

Если не указано иное, заместители названы в основной структуре. Например, следует понимать, что когда (циклоалкил)алкил перечислен в качестве возможного заместителя, место присоединения указанного заместителя к основной структуре находится в алкильной части.

Специалистам в данной области техники («person of ordinary skill in the art», далее «POSITA») будет понятно, что, что некоторые из соединений формулы (I) могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существуют в двух или более стереоизомерных формах. Рацематы указанных изомеров, индивидуальные изомеры и смеси, обогащенные одним энантиомером, а также диастереомеры при наличии двух хиральных центров, а также смеси, частично обогащенные специфическими диастереомерами, включены в объем настоящего изобретения. Далее POSITA будет понятно, что настоящее изобретение включает все индивидуальные стереоизомеры (например, энантиомеры), рацемические смеси или частично разделенные смеси соединений формулы (I) и, в случае необходимости, индивидуальные таутомерные формы.

Рацематы могут быть использованы как таковые или могут быть разделены на индивидуальные изомеры. Разделение может привести к стереохимически чистым соединениям или смесям, обогащенным одним или более изомерами. Способы разделения изомеров хорошо известны (cf. Allinger N. L. and Eliel E. L. in “Topics in Stereochemistry”, Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) и включают физические методы, такие как хроматография с использованием хирального адсорбента. Индивидуальные изомеры могут быть получены в хиральной форме из хиральных предшественников. Кроме того, индивидуальные изомеры могут быть химически выделены из смеси посредством образования диастереомерных солей с хиральной кислотой (такой как индивидуальные энантиомеры 10-камфорсульфоновой кислоты, камфорной кислоты, альфа-бромкамфорной кислоты, винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты,

пирролидон-5 карбоновой кислоты и подобных), фракционной кристаллизации солей и последующего выделения одного или обоих разделенных оснований, необязательно повторяя способ таким образом, чтобы получить один или оба изомера, по существу свободных от другого; т.е., в форме, имеющей оптическую чистоту > 95%. Альтернативно, рацематы могут быть ковалентно связаны с хиральным соединением (вспомогательным веществом) для получения диастереомеров, которые могут быть разделены с помощью хроматографии или с помощью фракционной кристаллизации, после чего хиральное вспомогательное вещество химически удаляют с получением чистых энантиомеров, как известно POSITA.

Термин «таутомер», используемый в настоящем описании, относится к конституционным изомерам соединений, полученных в результате быстрого перемещения атома в двух положениях в молекуле. Таутомеры легко взаимодействуют друг с другом, например, енольная форма и кетоновая форма представляют собой типичные таутомеры.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает соль свободной кислоты или основания соединения формулы (I), которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически приемлемой для введения субъекту. Например, соль присоединения кислоты включает, например, соль, полученную из неорганической кислоты и органической кислоты. Указанная неорганическая кислота включает, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту; указанная органическая кислота включает, например, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту и т.п. Примеры смотри, в целом, в S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002.

Кроме того, если соединение согласно настоящему изобретению получают в форме соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли присоединения кислоты. И наоборот, если продукт является свободным основанием, соль присоединения кислоты, в частности фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с традиционными методиками получения солей присоединения кислоты из основных соединений. POSITA будут понятны различные синтетические методологии, которые могут быть использованы без излишних экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты или солей присоединения основания.

Термин «дейтерированное соединение» или «дейтераты» относится к соединению, в котором один или более атомов водорода, таких как 1, 2, 3, 4 или 5 атомов водорода, заменены атомами дейтерия (D).

Термин «сольваты» означает формы с присоединенным растворителем, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения склонны удерживать фиксированное молярное отношение молекул растворителя в твердом состоянии, образуя тем самым сольват. Если растворитель

представляет собой воду, образованный сольват представляет собой гидрат, если растворитель представляет собой спирт, образованный сольват представляет собой алкохолат. Гидраты образуются посредством комбинации одной или более молекул воды или менее одной молекулы воды, с одной молекулой веществ, в которой вода сохраняет свое молекулярное состояние как H_2O , причем подобная комбинация способна образовывать один или более гидратов, например, полугидрат, моногидрат и дигидрат.

В настоящем документе термины «группа(ы)» и «радикал(ы)» являются синонимами и предназначены для обозначения функциональных групп или фрагментов молекул, присоединяемых к другим фрагментам молекул.

Термин «активный ингредиент» используется для указания химического вещества, обладающего биологической активностью. Согласно некоторым вариантам реализации «активный ингредиент» представляет собой химическое вещество, имеющее фармацевтическое применение.

Термин «фармацевтическая комбинация», используемый в настоящем описании, означает продукт, полученный путем смешивания или объединения двух или более активных ингредиентов, включая фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов, такие как набор, и фармацевтическую композицию. Термин «фиксированная комбинация» означает, что два или более активных ингредиентов (таких как соединения согласно настоящему изобретению и дополнительные терапевтические агенты) вводят одновременно пациенту в форме одной единицы или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что два или более активных ингредиентов (таких как соединения согласно настоящему изобретению и дополнительные терапевтические агенты) вводят одновременно, параллельно или последовательно пациенту в отдельных объектах, причем введение обеспечивает пациенту терапевтически эффективный уровень соединения.

Термины «лечить» или «лечение» или «предотвращение» заболевания или расстройства, в контексте достижения терапевтического эффекта, относятся к введению одного или более фармацевтических веществ, в частности соединения формулы (I), описанных в настоящем описании, субъекту, который имеет заболевание или расстройство, или имеет симптом заболевания или расстройства, или имеет предрасположенность к заболеванию или расстройству, с целью вылечить, лечить, облегчить, ослабить, изменить, поправить, смягчить, улучшить или повлиять на заболевание или расстройство, симптомы заболевания или расстройства, или предрасположенность к заболеванию или нарушению. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой рак, такой как солидные опухоли или гематологические злокачественные новообразования, включая лимфому, лейкоз и миелому. В другом варианте реализации заболевание или расстройство представляет собой воспалительные заболевания или аутоиммунное заболевание.

Термины «лечение», «приведение в контакт» и «реагирующий», в контексте химической реакции, означают добавление или смешивание двух или более реагентов при соответствующих условиях для получения указанного и/или требуемого продукта. Следует понимать, что реакция, которая приводит к указанному и/или требуемому продукту, не обязательно осуществляется непосредственно после объединения двух реагентов, которые были первоначально добавлены, то есть, может существовать одно

или более промежуточных соединений, которые образуются в смеси, и которые, в конечном счете, приводят к образованию указанного и/или требуемого продукта.

Термин «эффективное количество», используемый в настоящем описании, относится к количеству или дозе агента, ингибирующего ВТК, которое достаточно, чтобы в целом обеспечить терапевтический эффект у пациентов, нуждающихся в лечении заболевания или расстройства, опосредованного ВТК, или, по меньшей мере, частично ВТК. Эффективные количества или дозы активного ингредиента согласно настоящему изобретению можно установить с помощью способов, таких как моделирование, исследования эскалации дозы или клинические испытания, а также принимая во внимание факторы, например, режим или способы введения или доставки лекарственных средств, фармакокинетики агента, тяжести и течения заболевания или расстройства, предыдущей или продолжающейся терапии субъекта, состояния здоровья субъекта и реакции на лекарственные средства, а также суждение лечащего врача.

Примерная доза составляет от примерно 0,0001 до примерно 200 мг активного вещества на кг массы тела субъекта в сутки, например, от примерно 0,001 до 100 мг/кг/сутки, или приблизительно от 0,01 до 35 мг/кг/сутки или примерно от 0,1 до 10 мг/кг в сутки в виде одной или отдельных единиц дозировки (например, BID, TID, QID). Для 70-килограммового человека, иллюстративный диапазон подходящей дозировки составляет от примерно 0,05 до приблизительно 7 г/сутки, или примерно от 0,2 до 5 г/сутки. После улучшения заболевания или расстройства пациента доза может быть изменена для поддерживающей терапии. Например, доза или частота приема или и то и другие могут быть уменьшены в зависимости от симптомов, до уровня, при котором обеспечивается требуемый терапевтический эффект. Конечно, если симптомы были облегчены до соответствующего уровня, лечение может быть прекращено. Однако пациентам может потребоваться интермиттирующая терапия на долговременной основе при любом рецидиве симптомов.

Термин «ингибирование» или «ингибирующий» указывает на уменьшение базовой биологической активности или процесса. Термин «ингибирование активности ВТК» представляет собой практическую фармацевтическую активность для целей данного описания и относится к снижению активности ВТК в виде прямого или косвенного ответа на присутствие соединения согласно настоящему изобретению по отношению к активности ВТК при отсутствии соединения согласно настоящему изобретению. Снижение активности может быть связано с прямым взаимодействием соединения согласно настоящему изобретению с ВТК, или с взаимодействием соединения согласно настоящему изобретению с одним или более другими факторами, которые в свою очередь влияют на активность ВТК. Например, присутствие соединения согласно настоящему изобретению может снизить активность ВТК путем непосредственного связывания с ВТК, вызывая (прямо или косвенно) снижение активности ВТК, или путем (прямого или косвенного) уменьшения количества ВТК, присутствующей в клетке или организме.

Термин «субъект» или «пациент» в настоящем документе означает млекопитающее и немлекопитающее. Млекопитающее означает любого члена класса млекопитающих, в том числе, но не ограничиваются ими, человека; приматов, не относящихся к человеку, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных,

таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и тому подобное. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваются ими, птиц и тому подобное. Термин «субъект» или «пациент» не указывает на конкретный возраст или пол. Согласно некоторым вариантам реализации субъектом или пациентом является человек.

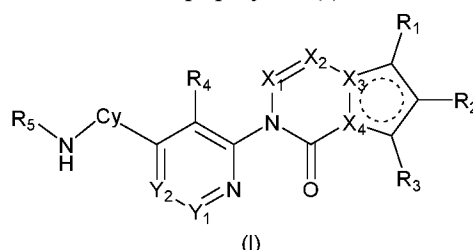
В целом, термин «примерно» используется в настоящем описании для модификации числового значения, выше или ниже указанного значения посредством 20% отклонения.

Технические и научные термины, используемые в настоящем документе и не определенные конкретно, имеют значения, обычно понимаемые POSITA, к которой настоящее изобретение относится.

Все числовые диапазоны в настоящем документе следует интерпретировать как раскрывающие каждое числовое значение и подмножество числовых значений в пределах диапазона, независимо от того, раскрыты ли они конкретно иным образом. Например, когда речь идет о любом диапазоне значений, его следует рассматривать как относящийся к каждому значению в пределах диапазона значений, например, к каждому целому числу в пределах диапазона значений. Например, C₁₋₆, используемый в настоящем документе, представляет собой включение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 C. Настоящее изобретение относится ко всем значениям, находящимся в пределах диапазонов, ко всем меньшим диапазонам и к верхним или нижним границам числового диапазона.

Подробное описание вариантов реализации изобретения (I):

Вариант реализации 1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где

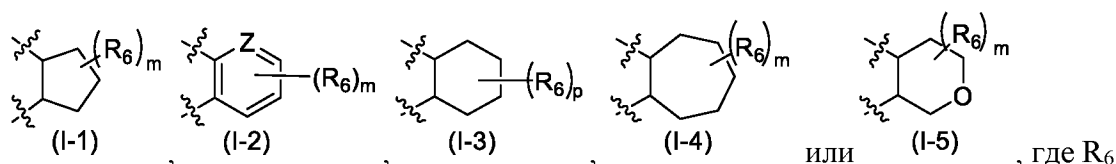
X₁ и X₂ каждый независимо представляет собой СН или N; или, X₁ представляет собой N, X₂ представляет собой CR₁₄, где R₁₄ представляет собой C₁₋₆ алкил;

X₃ и X₄ каждый независимо представляет собой C или N;

Y₁ и Y₂ каждый независимо представляет собой CR₁₀ или N;

R₁ и R₂ каждый независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила и фенила;

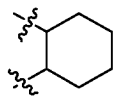
или R₁ и R₂ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



независимо выбран из дейтерия, галогена, гидроксила, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ дейтероалкила и C₁₋₆ галогеналкила; или два R₆ вместе с атомами углерода, к которым

они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил; m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; p составляет 1, 2, 3 или 4; Z представляет собой N или CR₇; R₇ выбран из водорода, дейтерия, C₁₋₆ алкила, галогена и C₁₋₆ галогеналкила;

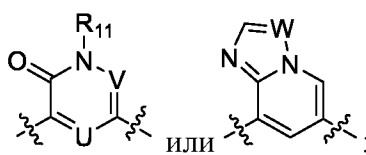
или R₁ и R₂ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены,

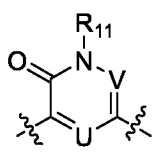
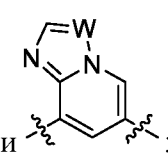


образуют (I-6), при условии, что R₃ представляет собой галоген, или оба X₁ и X₂ не представляют собой СН одновременно;

R₃ представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ галогеналкил;

R₄ представляет собой водород, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -(C₁₋₃ алкил)-ОН, -(C₁₋₃ алкил)-О-(C₁₋₃ алкил), -О-(C₁₋₃ алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C₁₋₆ алкил или C₁₋₃ алкил каждый необязательно замещен одним или более дейтерием или галогеном;



Су представляет собой  или ; где R₁₁ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более дейтерием или галогеном;

U, V и W каждый независимо представляет собой N или CR₁₂; R₁₂ представляет собой водород, дейтерий или галоген;

R₅ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, -C(O)-(C₁₋₆ алкил), -C(O)-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)-фенил, -C(O)NH-(C₁₋₆ алкил), -C(O)NH-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

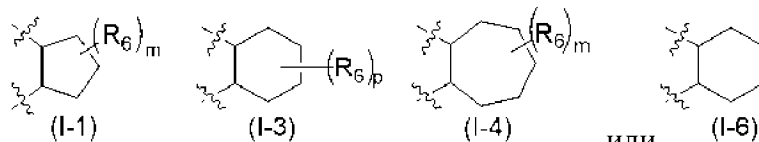
- 1) галогена;
- 2) оксо;
- 3) -CN;
- 4) C₁₋₆ алкила;
- 5) C₂₋₆ алкенила;
- 6) C₂₋₆ алкинила;
- 7) C₁₋₆ алкокси;
- 8) C₁₋₆ галогеналкила;
- 9) -(C₁₋₆ алкил)-ОН;
- 10) -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил);
- 11) C₃₋₆ циклоалкила;
- 12) 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-ОН, 4-6-членного гетероциклила и дейтерированного 4-6-членного гетероциклила, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил каждый

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$;

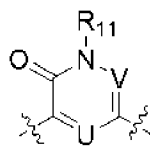
- 5 13) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из: галогена, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{CN}$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{OH}$, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и 4-6-членного гетероциклила;
- 10 14) фенила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из: галогена, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{CN}$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{OH}$, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{N}-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и 4-6-членного гетероциклила;
- 15 15) $-\text{NR}_a'\text{R}_a''$, где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{OH}$, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-\text{NR}_e'\text{R}_e''$, и R_e' и R_e'' каждый независимо
- 20 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{OH}$ и 4-6-членного гетероциклила;
- 25 16) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b'\text{R}_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, $-\text{OH}$, C_{1-6} алкила, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{OH}$; и
- 30 17) $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, где R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{OH}$ и $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$;

R_{10} представляет собой водород, дейтерий, галоген, CN , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

при условии, что если R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



и Su представляет собой



то 3-12-членный гетероциклил, при его замещении, не представляет собой пиперазин-1-ил, замещенный C_{1-6} алкилом как в 2-, так и в 6- положениях;

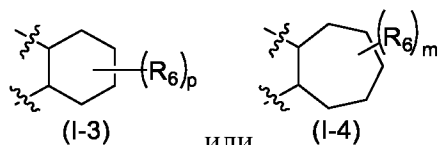
например, X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой СН или N; или, X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой CR_{14} , где R_{14} представляет собой C_{1-6} алкил;

X_3 представляет собой N, и X_4 представляет собой C;

оба Y_1 и Y_2 представляют собой СН;

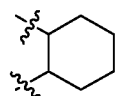
R_3 представляет собой водород, дейтерий или галоген;

R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



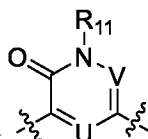
где R_6 независимо выбран из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; m составляет 0, 1 или 2; p составляет 1, 2 или 3;

или R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены,



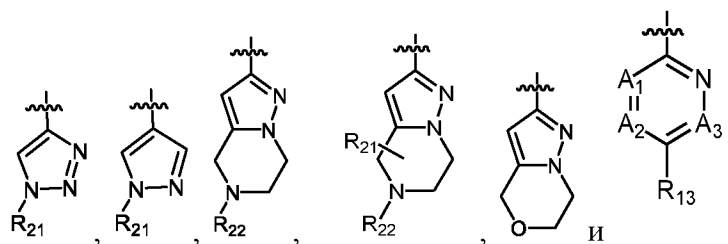
образуют (I-6), при условии, что R_3 представляет собой галоген, или оба X_1 и X_2 не представляют собой СН одновременно;

R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$;



S_u представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$; где R_{11} представляет собой C_{1-6} алкил; оба U и V представляют собой СН; и

R_5 выбран из



где

R_{21} выбран из C_{1-6} алкила;

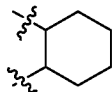
R_{22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ или 4-6-членного гетероцикла;

A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой СН; и R_{13} представляет собой 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила и 4-членного гетероцикла;

при условии, что 6-членный гетероцикл, в случае его замещения, не представляет собой

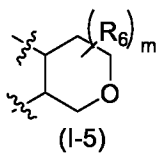
пиперазин-1-ил, замещенный C_{1-6} алкилом как в 2-, так и в -6 положениях.

предпочтительно, R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они



присоединены, образуют (I-6), при условии, что R_3 представляет собой галоген, или оба X_1 и X_2 не представляют собой CH одновременно;

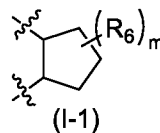
5 например, или R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



; где R_6 независимо выбран из дейтерия, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила и C_{1-6} галогеналкила; m составляет 0, 1 или 2; предпочтительно m представляет собой 0.

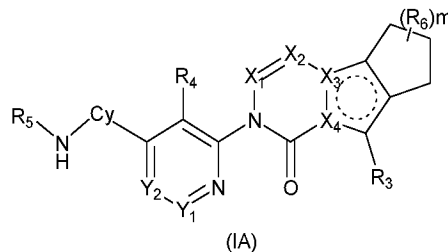
10

Вариант реализации 2. Соединение по варианту реализации 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, его энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_1 и R_2 совместно с атомами



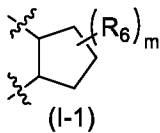
углерода, к которым они присоединены, образуют (I-1), то есть соединение представляет собой соединение формулы (IA):

15

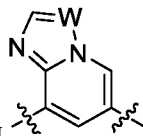


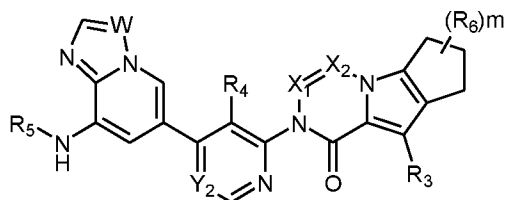
Вариант реализации 3. Соединение по варианту реализации 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, его энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_1 и R_2 совместно с атомами

20



углерода, к которым они присоединены, образуют (I-1), X_3 представляет собой N, X_4 представляет собой C, Y_1 представляет собой CH , Su представляет

с собой , и соединение представляет собой соединение формулы (II):



(II)

где

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой СН или N; или, X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой CR_{14} , где R_{14} выбран из C_{1-6} алкила;

Y_2 представляет собой СН или N;

R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} галогеналкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, $-(C_{1-3}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-3}$ дейтероалкил)-ОН, $-(C_{1-3}$ алкил)-О- $(C_{1-3}$ алкил), -О- $(C_{1-3}$ алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C_{1-6} алкил

необязательно замещен одним или более атомами галогена;

W представляет собой N или CR_{12} , и R_{12} представляет собой водород или галоген;

R_5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, -C(O)- $(C_{1-6}$ алкил), -C(O)- $(C_{3-6}$ циклоалкил), -C(O)-фенил, -C(O)NH- $(C_{1-6}$ алкил), -C(O)NH- $(C_{3-6}$ циклоалкил), -C(O)N $(C_{1-6}$ алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

- 1) галогена;
- (2) оксо;
- (3) -CN;
- 4) C_{1-6} алкила;
- 5) C_{2-6} алкенила;
- 6) C_{2-6} алкинила;
- 7) C_{1-6} алкокси;
- 8) C_{1-6} галогеналкила;
- 9) $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН;
- 10) $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил);
- 11) C_{3-6} циклоалкила;
- 12) 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, оксо, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, 4-6-членного гетероцикла, 4-6-членного фторгетероцикла и дейтерированного 4-6-членного гетероцикла, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более -ОН;
- 13) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более заместителями, выбранными из: галогена, -CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, -

(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

14) фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-OH, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-O(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

15) -NR_a'R_a'', где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил) и 4-6-членного гетероцикла, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями -(C₁₋₆ алкил)-OH, C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -NR_e'R_e'', и R_e' и R_e'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-OH и 4-6-членного гетероцикла;

16) -C(O)NR_b'R_b'', где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, -OH, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и -(C₁₋₆ алкил)-OH; и

17) -C(O)R_c, где R_c выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил);

R₆ представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил или гидроксил; и

m составляет 0, 1, 2 или 3;

предпочтительно, W представляет собой N или CR₁₂, и R₁₂ представляет собой галоген; и/или

предпочтительно R₅ представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из:

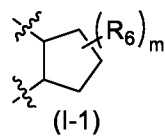
1) C₁₋₆ алкила; и

2) 4-6-членного гетероциклоалкила, который необязательно замещен C₁₋₆ алкилом и 4-6-членным гетероциклом;

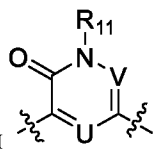
предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно триазол;

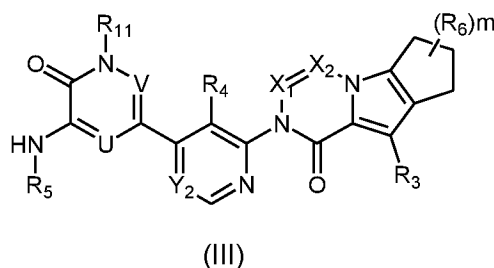
предпочтительно 8-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 8-членный бициклический гетероарил, более предпочтительно 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пирозин.

Вариант реализации 4. Соединение по варианту реализации 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, его энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_1 и R_2 совместно с атомами



углерода, к которым они присоединены, образуют X_3 представляет собой N, X_4 представляет собой C, Y_1 представляет собой CH, S_u представляет

с собой , и соединение представляет собой соединение формулы (III):



где

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой CH или N; или, X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой CR_{14} , где R_{14} выбран из C_{1-6} алкила;

Y_2 представляет собой CH или N;

R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} галогеналкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, $-(C_{1-3}$ алкил)-OH, $-(C_{1-3}$ дейтероалкил)-OH, $-(C_{1-3}$ алкил)-O-(C_{1-3} алкил), -O-(C_{1-3} алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

U и V каждый независимо выбран из N или CH;

R_5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, -C(O)-(C₁₋₆ алкил), -C(O)-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)-фенил, -C(O)NH-(C₁₋₆ алкил), -C(O)NH-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

- 1) галогена;
- 2) оксо;
- 3) -CN;
- 4) C_{1-6} алкила;
- 5) C_{2-6} алкенила;
- 6) C_{2-6} алкинила;
- 7) C_{1-6} алкокси;
- 8) C_{1-6} галогеналкила;
- 9) $-(C_{1-6}$ алкил)-OH;
- 10) $-(C_{1-6}$ алкил)-O-(C_{1-6} алкил);

11) C₃₋₆ циклоалкила;

12) 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, оксо, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, - (C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-ОН, 4-6-членного гетероцикла, 4-6-членного фторгетероцикла и дейтерированного 4-6-членного гетероцикла, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -ОН;

13) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более заместителями, выбранными из: галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, - (C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), - (C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

14) фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-O(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

15)-NR_a'R_a'', где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил) и 4-6-членного гетероцикла, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -NR_e'R_e'', и R_e' и R_e'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-ОН и 4-6-членного гетероцикла;

16) -C(O)NR_b'R_b'', где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, -ОН, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и -(C₁₋₆ алкил)-ОН; и

17) -C(O)R_c, где R_c выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил);

R₆ представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил или гидроксил;

m составляет 0, 1, 2 или 3; и

R₁₁ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ дейтероалкил;

при условии, что 3-12-членный гетероцикл, при его замещении, не является пиперазин-1-илом, замещенным C₁₋₆ алкилом как в 2-, так и в 6- положениях;

предпочтительно, U представляет собой CH, и V представляет собой N или CH; более предпочтительно, U, и V представляют собой CH;

предпочтительно, R₁₁ представляет собой C₁₋₃ алкил, предпочтительно метил или этил, и более предпочтительно метил;

предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно пиридил, пиазинил и пиримидил;

предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно триазолл;

предпочтительно, 8-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, более предпочтительно 4,5,6,7-тетрагидропиазол[1,5-а]пиазинил; и/или

предпочтительно, 3-12-членный гетероциклл представляет собой 4-8-членный гетероциклл, более предпочтительно, 4-6-членный гетероциклл; при условии, что 3-12-членный гетероциклл, при его замещении, не является пиперазин-1-илом, замещенным C_{1-6} алкилом как в 2-, так и в 6- положениях;

более предпочтительно, 3-12-членный гетероциклл представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидропиазил, морфолинил, пиперазинил или тетрагидропиазил; при условии, что 3-12-членный гетероциклл, при его замещении, не является пиперазин-1-илом, замещенным C_{1-6} алкилом как в 2-, так и в 6- положениях.

Вариант реализации 5. Соединение по любому из вариантов реализации 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что X_1 и X_2 представляют собой CH , или один из X_1 и X_2 представляет собой N , и другой представляет собой CH ;

и предпочтительно, как X_1 , так и X_2 представляют собой CH .

Вариант реализации 6. Соединение по любому из вариантов реализации 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что X_1 представляет собой N , X_2 представляет собой CR_{14} , и R_{14} выбран из C_{1-6} алкила.

Вариант реализации 7. Соединение по любому из вариантов реализации 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что Y_2 представляет собой CH .

Вариант реализации 8. Соединение по любому из вариантов реализации 1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород или галоген.

Вариант реализации 9. Соединение по любому из вариантов реализации 1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, - (C_{1-3} алкил)-ОН, -(C_{1-3} дейтероалкил)-ОН, -(C_{1-3} алкил)-О-(C_{1-3} алкил) или -СНО,

отличающееся тем, что C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

5 предпочтительно R_4 представляет собой C_{1-6} алкил или $-(C_{1-3} \text{ алкил})-O-(C_{1-3} \text{ алкил})$, где C_{1-6} алкил замещен одним или более галогенами;

предпочтительно R_4 представляет собой гидроксиметил, гидроксидейтерометил, гидроксизтил, метоксиметил или фторметил;

10 более предпочтительно, R_4 представляет собой гидроксиметил или гидроксидейтерометил;

и более предпочтительно, R_4 представляет собой гидроксиметил.

15 **Вариант реализации 10.** Соединение по любому из вариантов реализации 1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, и R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$.

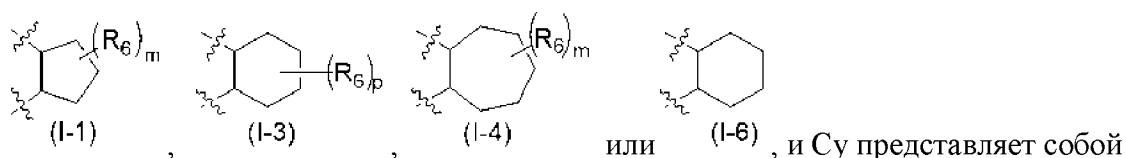
20 **Вариант реализации 11.** Соединение по любому из вариантов реализации 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 представляет собой водород, $-C(O)-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(O)-(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-C(O)-\text{фенил}$, $-C(O)NH-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(O)NH-(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ или $-C(O)N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$.

25 **Вариант реализации 12.** Соединение по любому из вариантов реализации 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, отличающееся тем, что 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

C_{3-6} циклоалкила;

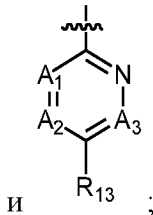
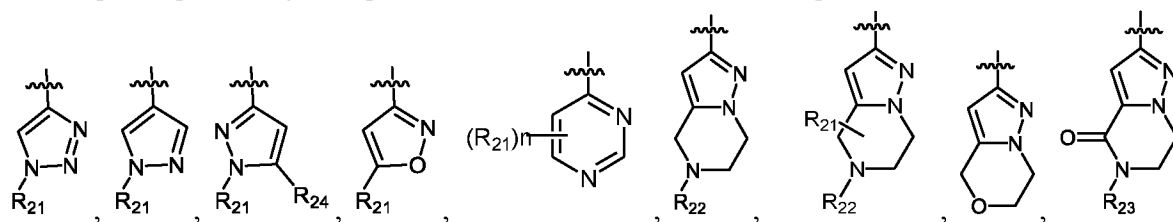
35 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более C_{1-6} алкилами, где C_{1-6} алкил замещен одним или более $-OH$; и $-NR_a'R_a''$, где каждый R_a' и R_a'' независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен посредством $-NR_e'R_e''$, и каждый R_e' и R_e'' независимо выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$ и 4-6-членного гетероцикла;

40 при условии, что если R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



, то 3-12-членный гетероцикл, при его замещении, не представляет собой пиперазин-1-ил, замещенный C₁₋₆ алкилом как в 2-, так и в 6- положениях.

5 **Вариант реализации 13.** Соединение по любому из вариантов реализации 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R₅ выбран из

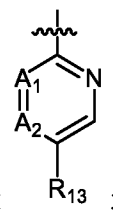


10 где

R₂₁ выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил); n составляет 0, 1 или 2;

15 R₂₂ и R₂₃ каждый независимо выбран из водорода, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил), 4-6-членного гетероцикла или -C(O)R_c, и R_c выбран из водорода, C₁₋₆ алкила или -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил);

R₂₄ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил) или -C(O)NR_{b'}R_{b''}, где R_{b'} и R_{b''} вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-



членный гетероцикл; предпочтительно, R₅ представляет собой

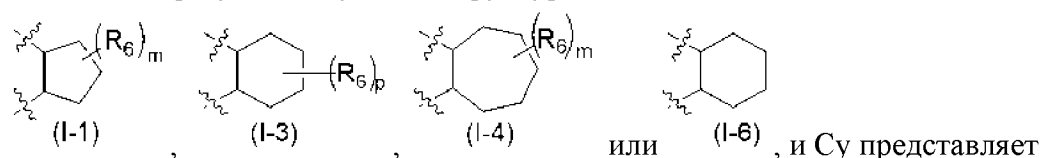
A₁, A₂ и A₃ каждый независимо представляет собой CH или N; и R₁₃ выбран из:

- 20 1) водорода;
- 2) C₁₋₆ алкила;
- 3) C₁₋₆ алкокси;
- 4) галогена;
- 5) C₃₋₆ циклоалкила;
- 25 6) 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из оксо, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆

алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил), 4-6-членного гетероцикла и дейтерированного 4-6-членного гетероцикла, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -ОН;

- 7) фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями,
- 8) -NR_a'R_a'', где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил) и 4-6-членного гетероцикла, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен посредством -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -NR_e'R_e'', и R_e' и R_e'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-ОН и 4-6-членного гетероцикла; и
- 9) -C(O)NR_b'R_b'', где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более C₁₋₆ алкилом;

при условии, что если R₁ и R₂ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:

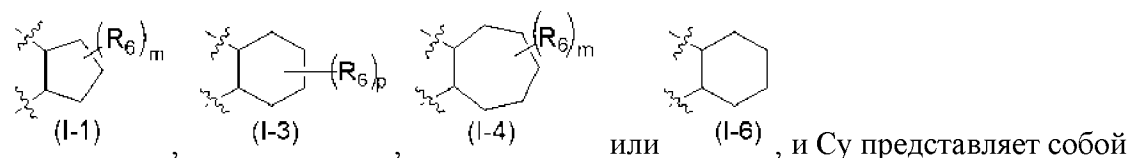


собой , то 3-12-членный гетероцикл, при его замещении, не представляет собой пиперазин-1-ил, замещенный C₁₋₆ алкилом как в 2-, так и в 6-положениях.

Вариант реализации 14. Соединение по варианту реализации 13, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R₁₃ представляет собой 3-12-

членный гетероцикл, предпочтительно ;

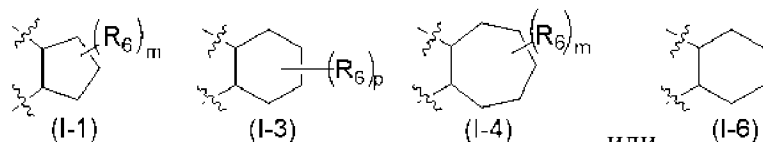
при условии, что если R₁ и R₂ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



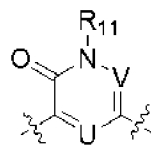
собой , то 3-12-членный гетероцикл, при его замещении, не представляет собой пиперазин-1-ил, замещенный C₁₋₆ алкилом как в 2-, так и в 6-положениях.

Вариант реализации 15. Соединение по варианту реализации 13, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_{13} представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила и 4-5-членного гетероцикла;

при условии, что если R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:

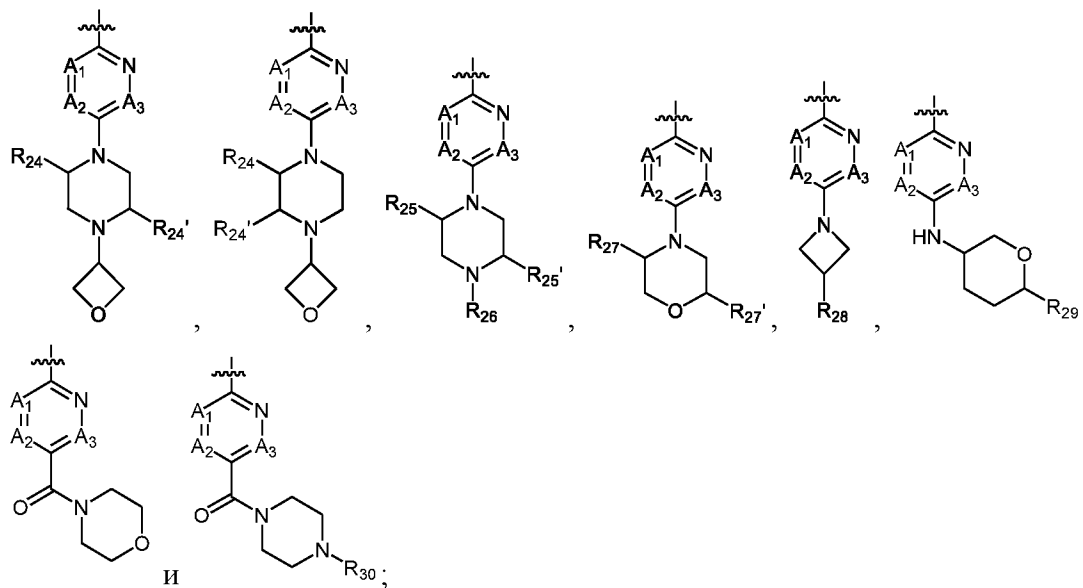


или (I-6), и S_u представляет собой



, то пиперазинил, при его замещении, не является пиперазин-1-илом, замещенным C_{1-6} алкилом как в 2-, так и в 6- положениях.

Вариант реализации 16. Соединение по любому из вариантов реализации 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из



где R_{24} , R_{24}' , R_{25} , R_{25}' , R_{27} и R_{27}' каждый независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила;

R_{26} представляет собой C_{1-6} алкил, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ или тетрагидрофуранил;

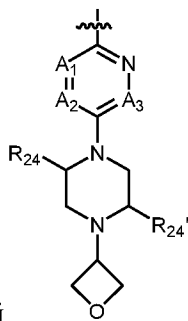
R_{28} представляет собой C_{1-6} алкокси; R_{29} представляет собой водород или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$;

R_{30} представляет собой C_{1-6} алкил;

A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой CH или N ;

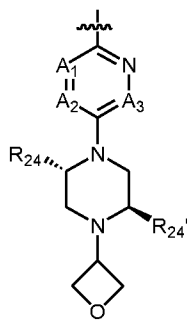
предпочтительно, как A_1 , так и A_2 представляют собой СН, или один из A_1 и A_2 представляет собой N, и другой представляет собой СН;
и более предпочтительно, как A_1 , так и A_2 представляют собой СН.

- 5 **Вариант реализации 17.** Соединение по любому из вариантов реализации 1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 представляет

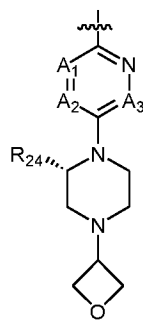


с собой , где A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой СН или N, и R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила;

- 10 и предпочтительно, когда R_{24} представляет собой C_{1-6} алкил (такой как C_{1-3} алкил, более предпочтительно метил), R_5 предпочтительно представляет собой



, где A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой СН или N, и R_{24}' представляет собой C_{1-6} алкил (такой как C_{1-3} алкил, более предпочтительно



метил), и более предпочтительно

15

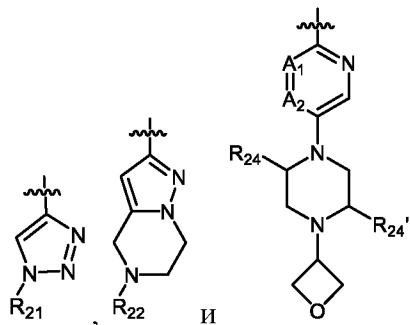
- Вариант реализации 18.** Соединение по вариантам реализации 16 или 17, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила.

20

- Вариант реализации 19.** Соединение по любому из вариантов реализации 13-18, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что A_1 , A_2 и A_3 все

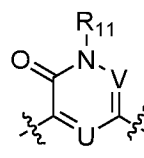
представляют собой СН, или A_1 представляет собой N, и оба A_2 и A_3 представляют собой СН, или A_3 представляет собой N, и оба A_1 и A_2 представляют собой СН.

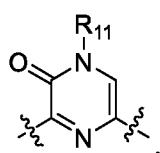
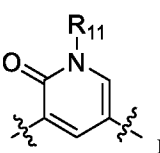
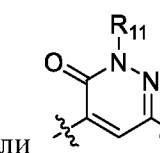
Вариант реализации 20. Соединение по любому из вариантов реализации 1-13, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из:



где R_{21} представляет собой C_{1-6} алкил; R_{22} выбран из водорода, C_{1-6} алкила и 4-членного гетероцикла; A_1 и A_2 соответственно представляют собой СН; и R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила.

Вариант реализации 21. Соединение по любому из вариантов реализации 4-20, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер,

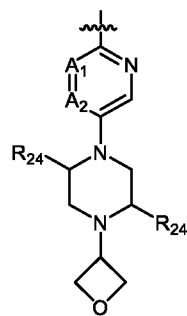
диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что  представляет собой

,  или , где R_{11} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} дейтероалкил;

предпочтительно, R_{11} представляет собой C_{1-3} алкил, предпочтительно метил или этил, и более предпочтительно метил;

и предпочтительно R_{11} представляет собой C_{1-3} дейтероалкил, предпочтительно тридейтерометил.

Вариант реализации 22. Соединение по любому из вариантов реализации 4-21, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что оба X_1 и X_2 представляют собой СН, или один из X_1 и X_2 представляет собой N, и другой представляет собой СН; Y_2 представляет собой СН; R_3 представляет собой водород; R_4 представляет собой $-(C_{1-3}$ алкил)-ОН; U представляет собой СН, V представляет собой N или СН, и R_{11}



представляет собой C_{1-3} алкил; R_5 выбран из C_{1-6} алкила, где R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила, оба A_1 и A_2 представляют собой CH , или A_1 представляет собой N , и A_2 представляет собой CH ; R_6 представляет собой C_{1-6} алкил; и m представляет собой 0 или 2.

5

Вариант реализации 23. Соединение по любому из вариантов реализации 4-22, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что и U , и V представляют собой CH , и R_{11} представляет собой метил.

10

Вариант реализации 24. Соединение по любому из вариантов реализации 1-23, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_6 представляет собой C_{1-3} алкил; и m представляет собой 2.

15

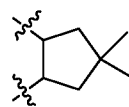
Вариант реализации 25. Соединение по любому из вариантов реализации 1-24, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_6 представляет собой C_{1-3} алкил; и m равен 1.

20

Вариант реализации 26. Соединение по любому из вариантов реализации 1-24, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_6 представляет собой C_{1-6} алкил или гидроксил; и m равен 3.

25

Вариант реализации 27. Соединение по любому из вариантов реализации 1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_6 совместно с пятичленным



кольцом, к которому они присоединены, образует

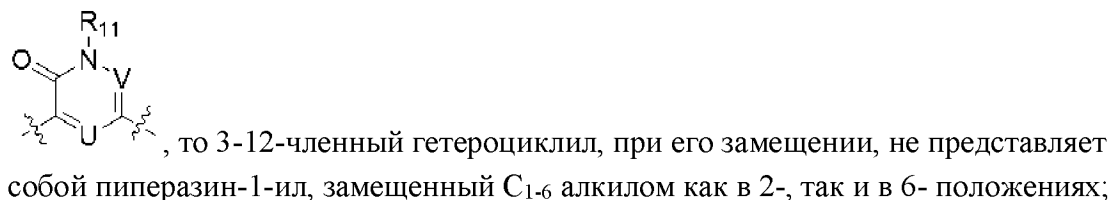
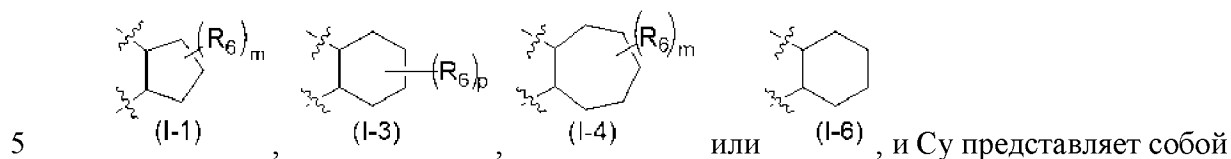
30

Вариант реализации 28. Соединение по любому из вариантов реализации 1-27, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что 3-12-членный гетероцикл выбран из оксетанила, азетидинила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиперазинила, тетрагидропиридила, азаоксаспиро[5.3]нонила,

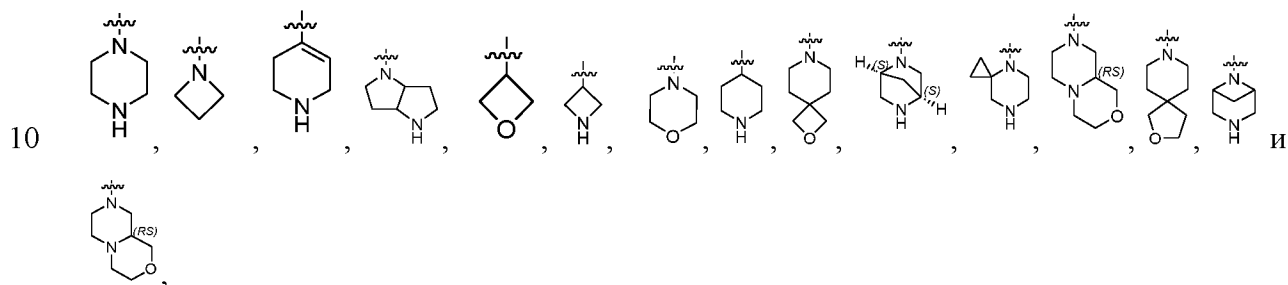
35

диазабицикло[2.2.1]гептила, диазаспиро[5.2]октила, диазооксибицикло[4.4.0]децила, азаоксиаспиро[5.4]децила и диазабицикло[3.1.1]гептила,

при условии, что если R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



предпочтительно, 3-12-членный гетероцикл выбран из:

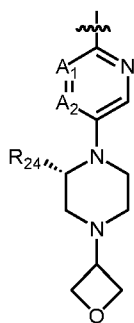


при условии, что если R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



Вариант реализации 29. Соединение по варианту реализации 4, или его

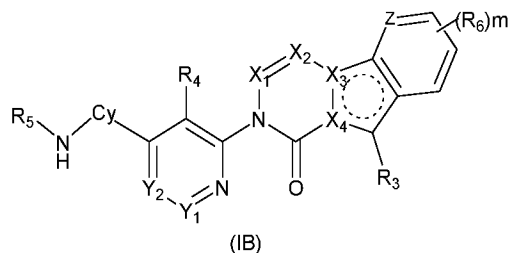
фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что оба X_1 и X_2 представляют собой CH ; Y_2 представляет собой CH ; R_3 представляет собой водород; R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$; оба U и V представляют собой CH , и R_{11} представляет собой метил;



R_5 выбран из , где R_{24} представляет собой C_{1-3} алкил, и оба A_1 и A_2 представляют собой CH ; и R_6 вместе с пятичленным кольцом, к которому они

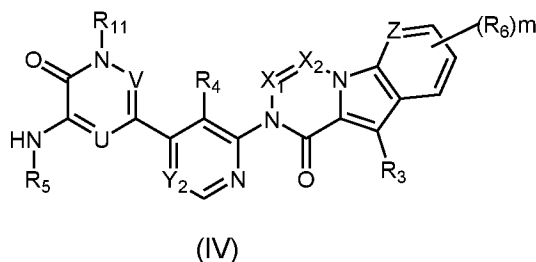
присоединены, образует .

- 5 **Вариант реализации 30.** Соединение по варианту реализации 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (IB)



10

- Вариант реализации 31.** Соединение по варианту реализации 30, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (IV):



15

где

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой CH или N ; или, X_1 представляет собой N , X_2 представляет собой CR_{14} , где R_{14} выбран из C_{1-6} алкила;

Y_2 представляет собой CH или N ;

20

R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} галогеналкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-6} алкил, $-(C_{1-3}$ алкил)- OH , $-(C_{1-3}$ дейтероалкил)- OH , $-(C_{1-3}$ алкил)- O -(C_{1-3} алкил), $-O$ -(C_{1-3} алкил), $-CHO$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

U и V каждый независимо выбран из N или CH;

Z представляет собой N или CH;

R₅ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, -C(O)-(C₁₋₆ алкил), -C(O)-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)-фенил, -C(O)NH-(C₁₋₆ алкил), -C(O)NH-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

- 1) галогена;
- 2) оксо;
- 3) -CN;
- 4) C₁₋₆ алкила;
- 5) C₂₋₆ алкенила;
- 6) C₂₋₆ алкинила;
- 7) C₁₋₆ алкокси;
- 8) C₁₋₆ галогеналкила;
- 9) -(C₁₋₆ алкил)-ОН;
- 10) -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил);
- 11) C₃₋₆ циклоалкила;
- 12) 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, оксо, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-ОН, 4-6-членного гетероцикла, 4-6-членного фторгетероцикла и дейтерированного 4-6-членного гетероцикла, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -ОН;
- 13) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более заместителями, выбранными из: галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;
- 14) фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;
- 15) -NR_a'R_a'', где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил) и 4-6-членного гетероцикла, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -NR_e'R_e'', и R_e' и R_e'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-ОН и 4-6-членного гетероцикла;

16) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, -ОН, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$; и

17) $-C(O)R_c$, где R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

R_6 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или гидроксил;

m составляет 0, 1, 2 или 3; и

R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} дейтероалкил;

предпочтительно, как X_1 , так и X_2 представляют собой СН, или один из X_1 и X_2 представляет собой N, и другой представляет собой СН;

предпочтительно, как X_1 , так и X_2 представляют собой СН;

предпочтительно, Y_2 представляет собой СН;

предпочтительно R_3 представляет собой водород или галоген;

предпочтительно, R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$, $-(C_{1-3} \text{ дейтероалкил})-OH$, $-(C_{1-3} \text{ алкил})-O-(C_{1-3} \text{ алкил})$ или $-CHO$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогенов; более предпочтительно, R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$;

предпочтительно R_4 представляет собой C_{1-6} алкил или $-(C_{1-3} \text{ алкил})-O-(C_{1-3} \text{ алкил})$, где C_{1-6} алкил замещен одним или более галогенами;

предпочтительно, R_4 представляет собой гидроксиметил, гидроксидейтерометил, гидроксидетил, метоксиметил или фторметил; более предпочтительно, R_4 представляет собой гидроксиметил;

предпочтительно, R_3 представляет собой водород, и R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$;



предпочтительно, Z представляет собой СН;

предпочтительно, U представляет собой СН, и V представляет собой N или СН; более предпочтительно, и U , и V представляют собой СН;

предпочтительно, как U , так и V представляют собой СН, и R_{11} представляет собой метил;

предпочтительно, R_{11} представляет собой C_{1-3} алкил, предпочтительно метил или этил, и более предпочтительно метил;

предпочтительно, R_{11} представляет собой C_{1-3} дейтероалкил, предпочтительно тридейтерометил;

предпочтительно R_6 представляет собой галоген;

предпочтительно R_6 представляет собой C_{1-3} алкил;

5 предпочтительно m представляет собой 0 или 1;

предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно пиридил, пирозинил и пиримидил;

10 предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно триазолил;

предпочтительно, 8-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, более предпочтительно 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозинил; и/или

15 и предпочтительно 3-12-членный гетероцикл представляет собой 4-6-членный гетероцикл, более предпочтительно оксетанил, азетидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперазинил или тетрагидропиридил.

Вариант реализации 32. Соединение по любому из вариантов реализации 30-31, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что Y_2 представляет собой CH .

Вариант реализации 33. Соединение по любому из вариантов реализации 30-32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 представляет собой водород, $-C(O)-(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)-(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)$ -фенил, $-C(O)NH-(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)NH-(C_{3-6}$ циклоалкил) или $-C(O)N(C_{1-6}$ алкил)₂.

Вариант реализации 34. Соединение по любому из вариантов реализации 30-32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, отличающееся тем, что 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

C_{3-6} циклоалкила;

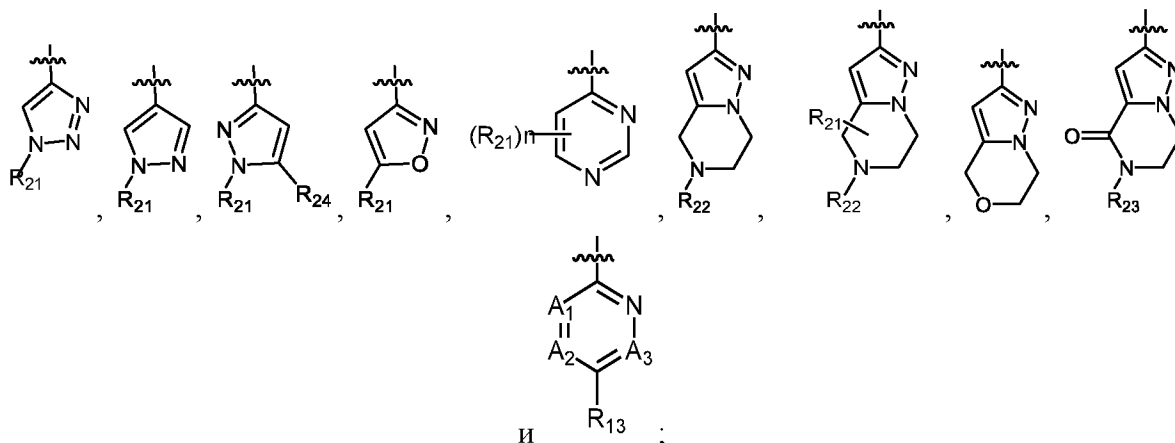
3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более C_{1-6} алкилами, где C_{1-6} алкил замещен одним или более $-OH$; и

$-NR_a'R_a''$, где каждый R_a' и R_a'' независимо выбран из водорода и C_{1-6}

алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен посредством $-NR_e'R_e''$, и

каждый R_e' и R_e'' независимо выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)- OH и 4-6-членного гетероцикла.

Вариант реализации 35. Соединение по любому из вариантов реализации 30-34, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из:



5

где

R_{21} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$; n составляет 0, 1 или 2;

10

R_{22} и R_{23} каждый независимо выбран из водорода, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, 4-6-членного гетероциклила или $-C(O)R_c$, и R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

R_{24} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил;

15

A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой CH или N;

R_{13} выбран из:

1) водорода;

2) C_{1-6} алкила;

3) C_{1-6} алкокси;

20

4) галогена;

5) C_{3-6} циклоалкила;

6) 4-8-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из оксо, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, 4-6-членного гетероциклила и дейтерированного 4-6-членного гетероциклила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-OH$;

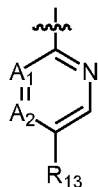
25

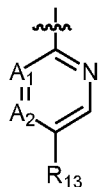
7) фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из 4-6-членного гетероциклила;

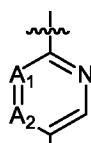
8) $-NR_a'R_a''$, где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-NR_e'R_e''$, и R_e' и R_e'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$ и 4-6-членного гетероциклила; и

30

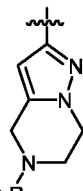
9) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более C_{1-6} алкилом;



5 предпочтительно, R_5 представляет собой , где A_1 и A_2 каждый независимо представляет собой CH или N, и R_{13} представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероцикла;



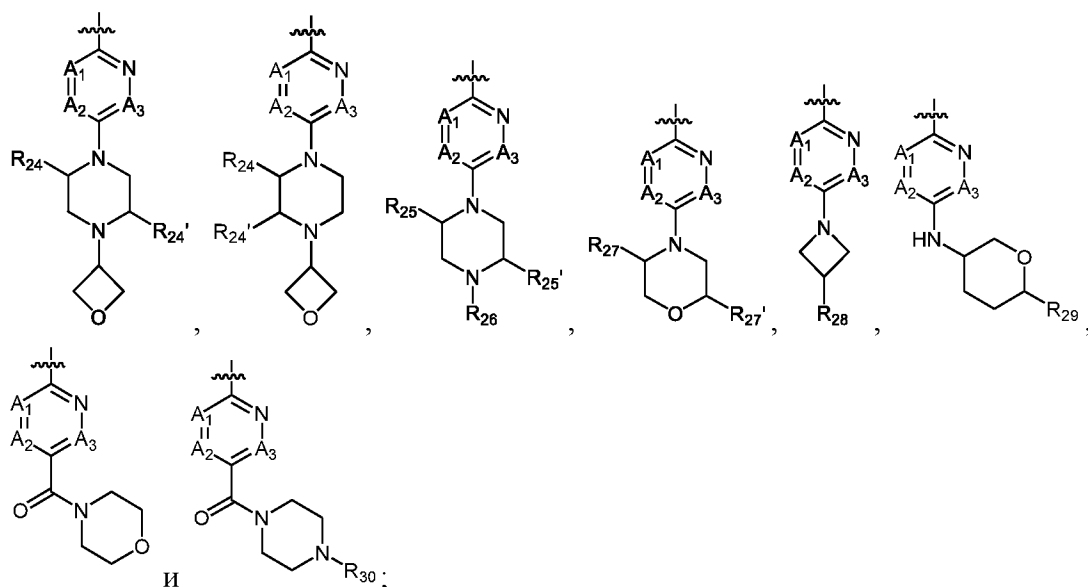
10 предпочтительно, R_5 представляет собой $Ra'-N-Ra''$, где каждый из A_1 и A_2 независимо представляет собой CH или N; Ra' и Ra'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и 4-6-членного гетероцикла;



15 предпочтительно, R_5 представляет собой R_{22} , где R_{22} выбран из водорода, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, 4-6-членного гетероцикла или $-C(O)R_c$, и R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

20 предпочтительно, R_{13} представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила и 4-5-членного гетероцикла;

25 предпочтительно, R_5 выбран из:



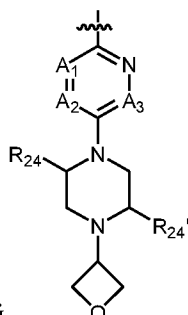
где R_{24} , R_{24}' , R_{25} , R_{25}' , R_{27} и R_{27}' каждый независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила;

5 R_{26} представляет собой C_{1-6} алкил, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ или тетрагидрофуранил;

R_{28} представляет собой C_{1-6} алкокси; R_{29} представляет собой водород или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$;

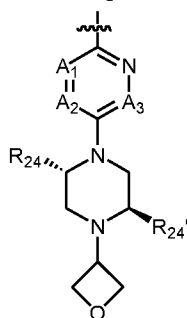
R_{30} представляет собой C_{1-6} алкил; и

10 A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой CH или N ;



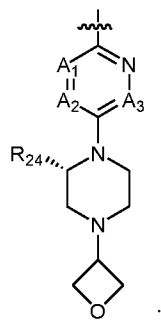
R_5 представляет собой , где A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой CH или N , и R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила;

15 предпочтительно, когда R_{24} представляет собой C_{1-6} алкил (такой как C_{1-3} алкил, более предпочтительно метил), R_5 предпочтительно представляет собой



, где A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой CH или N , и

R_{24}' представляет собой C_{1-6} алкил (такой как C_{1-3} алкил, более предпочтительно



метил), и более предпочтительно

предпочтительно, каждый из R_{24} и R_{24}' независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

предпочтительно, A_1 , A_2 и A_3 все представляют собой CH, или A_1 представляет собой N, и оба A_2 и A_3 представляют собой CH, или A_3 представляет собой N, и оба A_1 и A_2 представляют собой CH; и предпочтительно, все A_1 , A_2 и A_3 представляют собой CH.

Вариант реализации 36. Соединение по любому из вариантов реализации 30-35, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что

как X_1 , так и X_2 представляют собой CH, или один из X_1 и X_2 представляет собой N, и другой представляет собой CH;

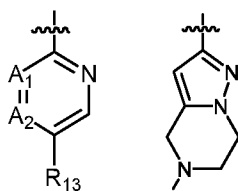
Y_2 представляет собой CH;

R_3 представляет собой водород;

R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$;

Z представляет собой CH;

U представляет собой CH, и V представляет собой N или CH;

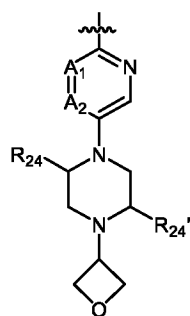


R_5 представляет собой A_1 или A_2 , где каждый из A_1 и A_2 независимо представляет собой CH или N, и R_{13} представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероцикла; R_{22} выбран из водорода, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, 4-6-членного гетероцикла или $-C(O)R_c$, и R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

R_6 представляет собой водород или галоген;

m составляет 0, 1 или 2; и

R_{11} представляет собой C_{1-3} алкил;



предпочтительно, R_5 выбран из , где каждый из R_{24} и R_{24}' независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила, оба A_1 и A_2 представляют собой CH , или A_1 представляет собой N , и A_2 представляет собой CH ;

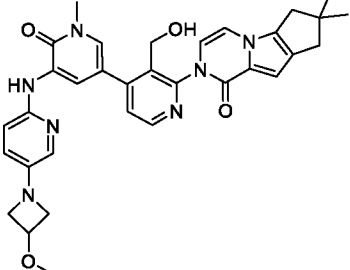
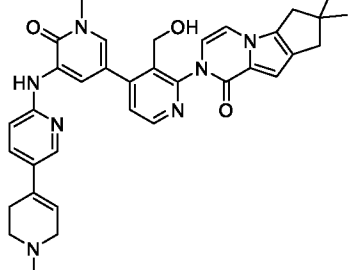
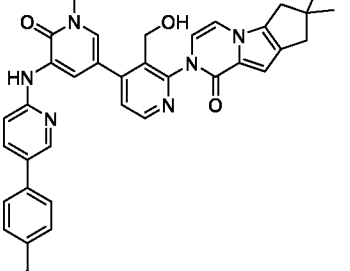
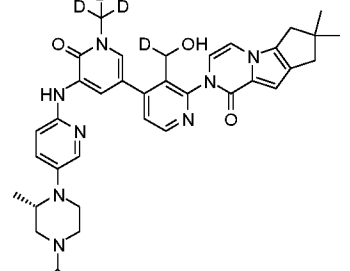
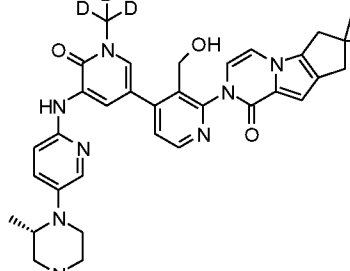
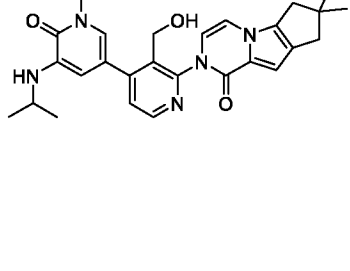
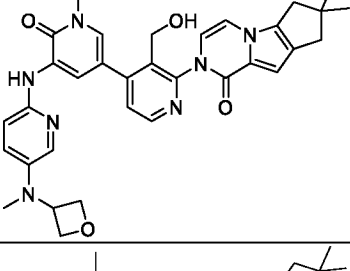
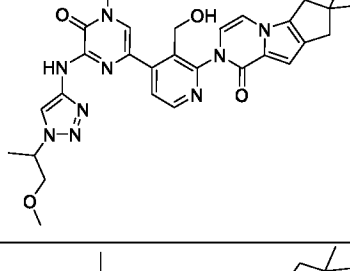
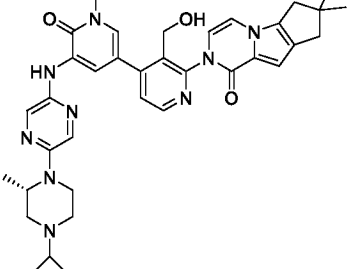
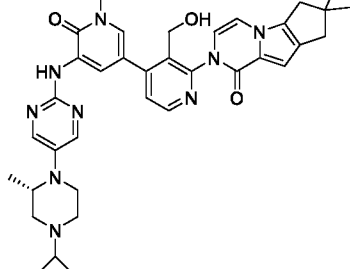
5 и более предпочтительно, как A_1 , так и A_2 представляют собой CH .

Вариант реализации 37. Соединение по варианту реализации 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, выбранное из:

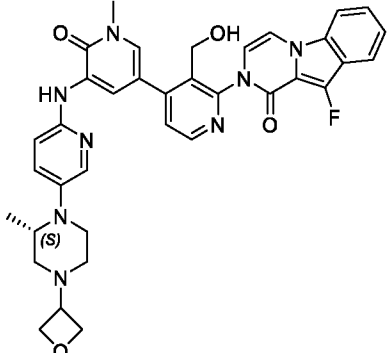
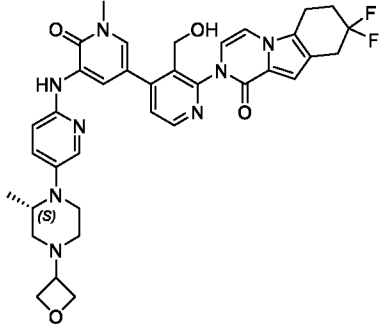
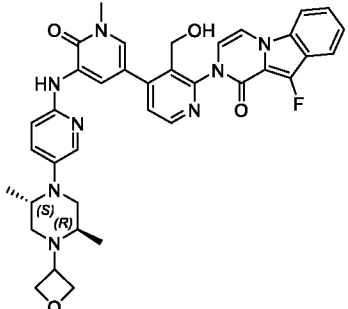
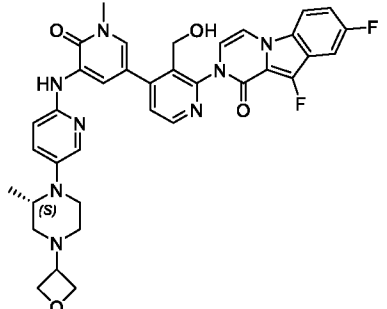
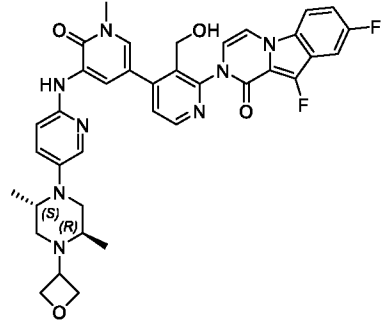
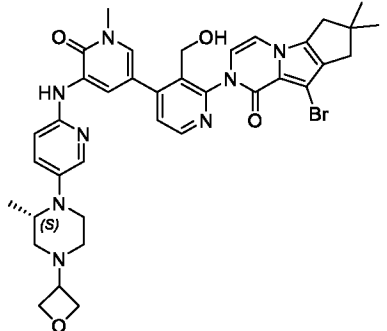
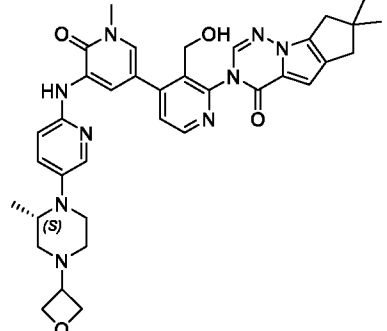
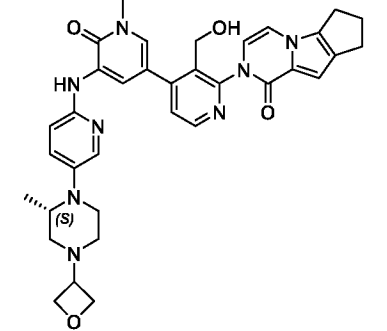
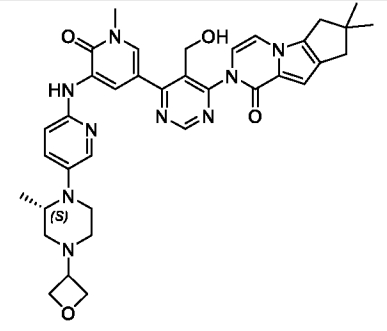
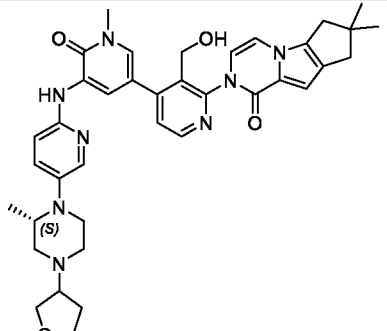
No.	Структурная формула	No.	Структурная формула
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

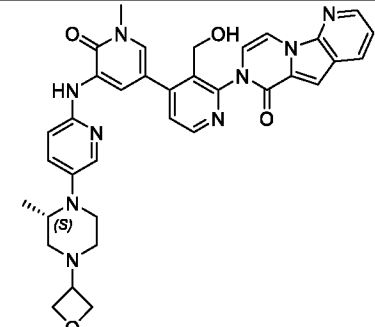
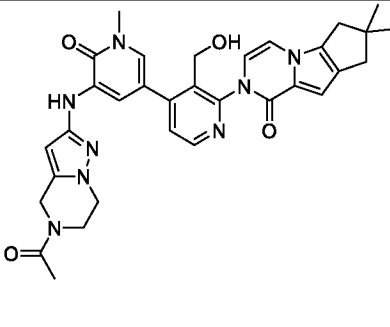
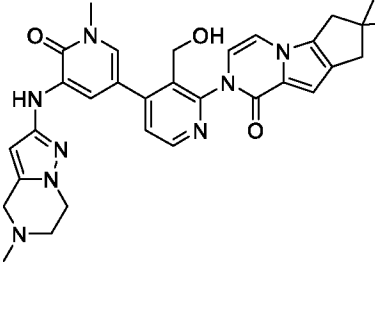
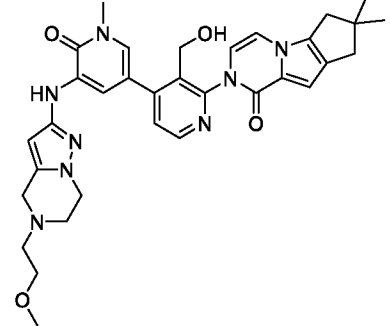
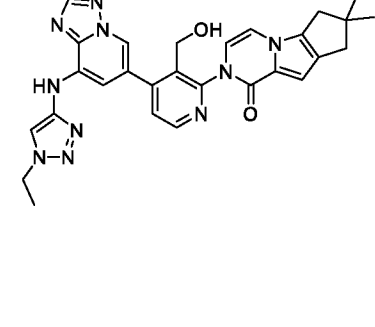
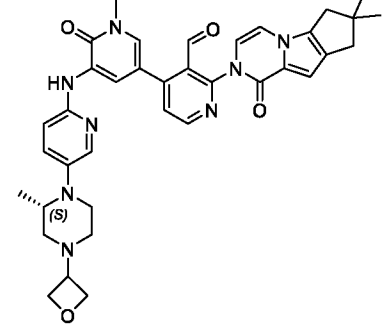
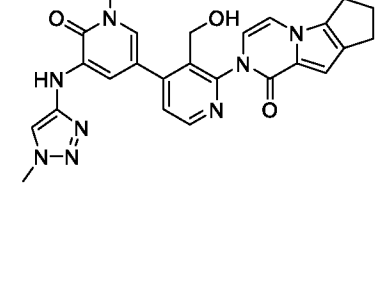
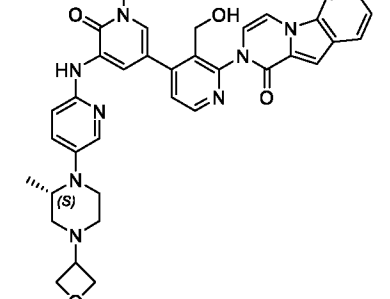
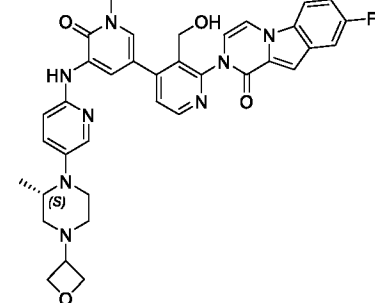
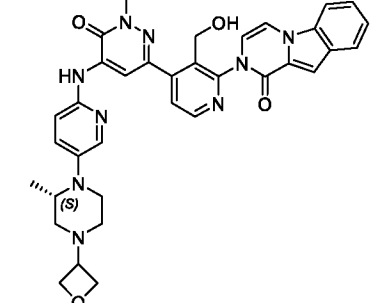
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

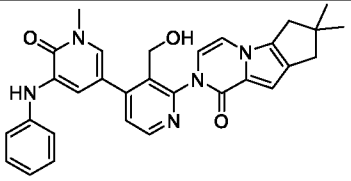
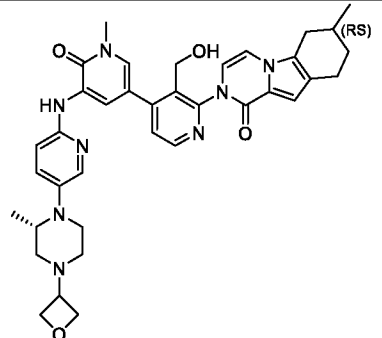
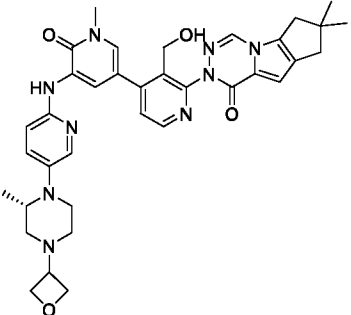
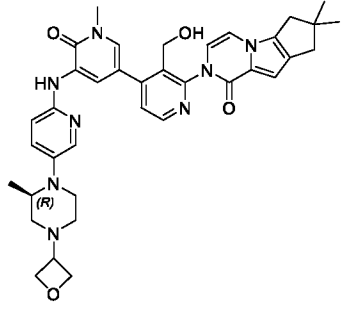
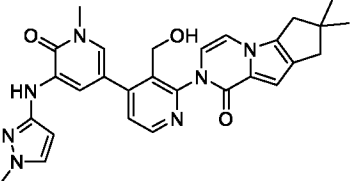
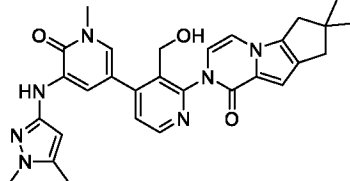
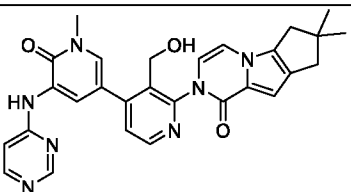
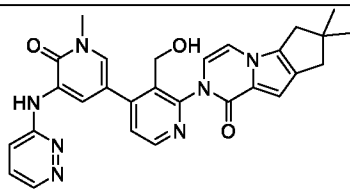
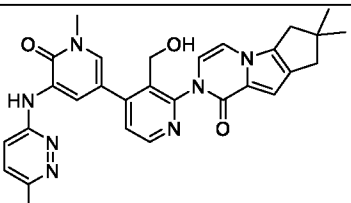
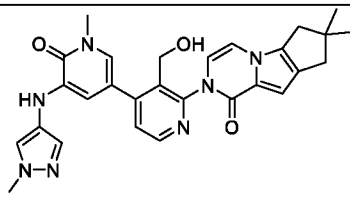
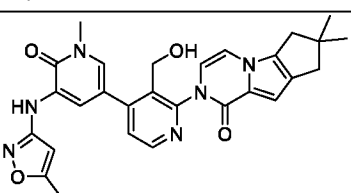
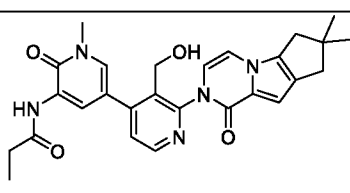
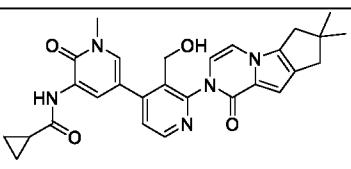
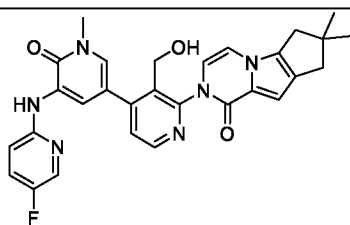
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

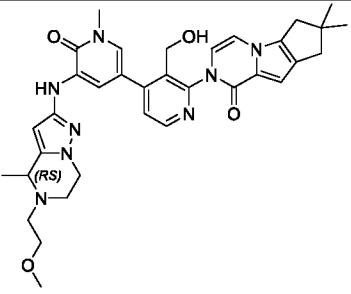
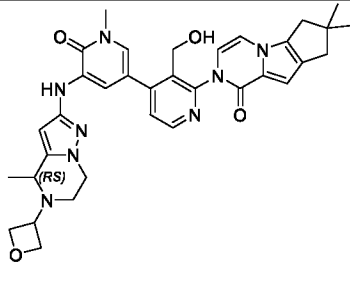
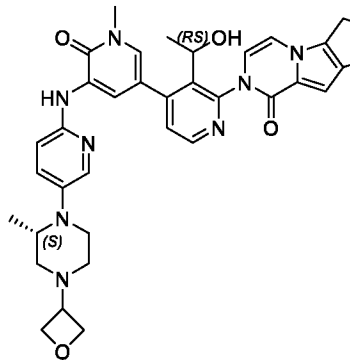
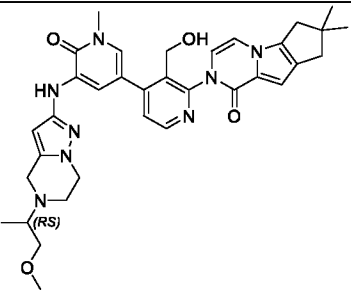
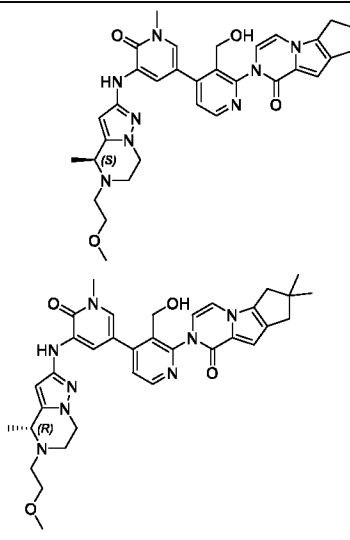
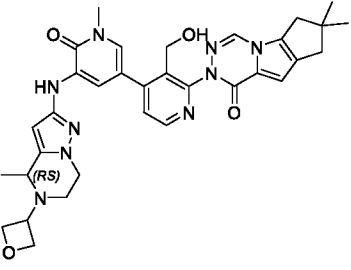
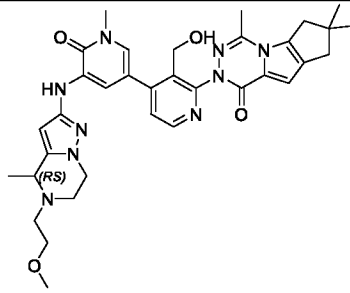
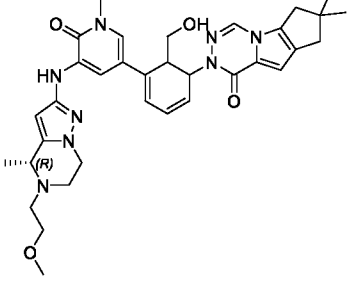
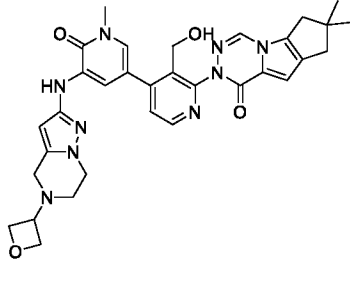
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

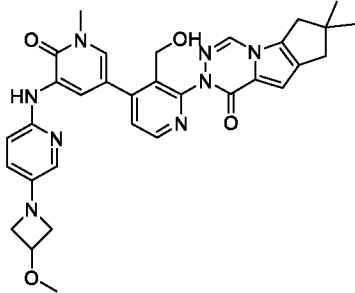
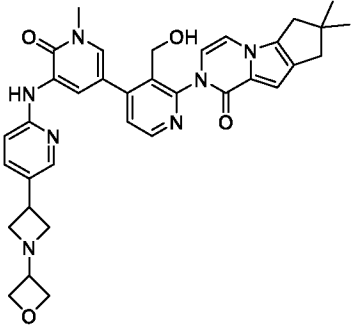
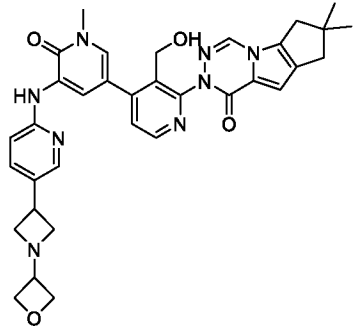
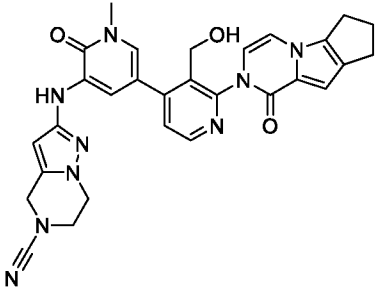
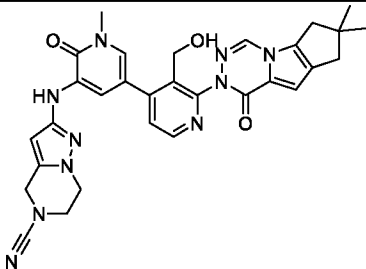
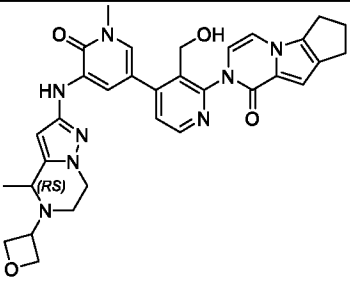
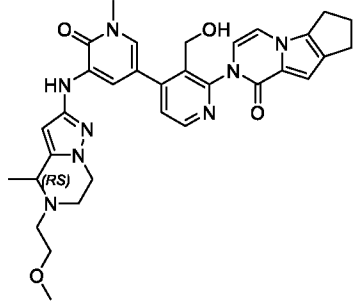
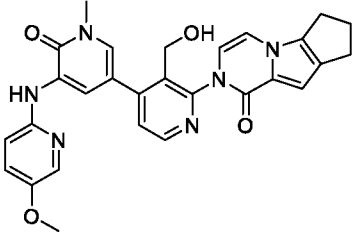
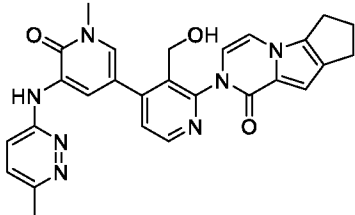
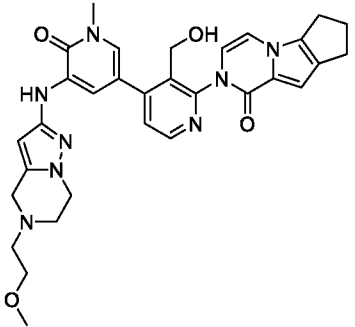
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

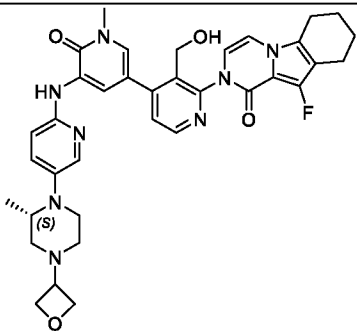
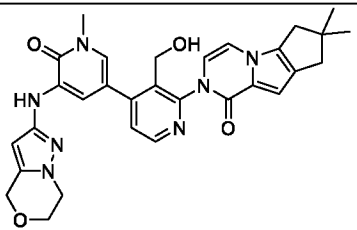
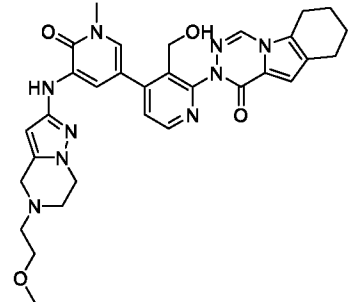
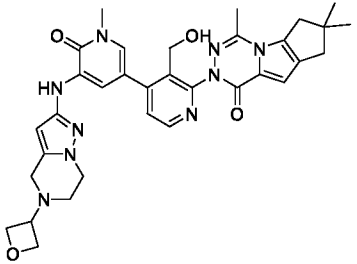
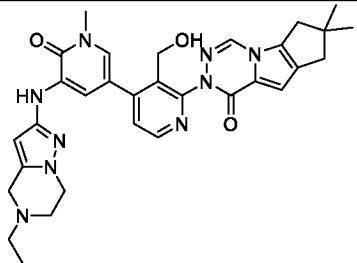
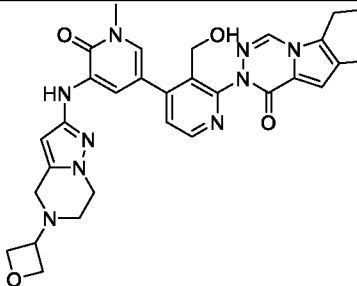
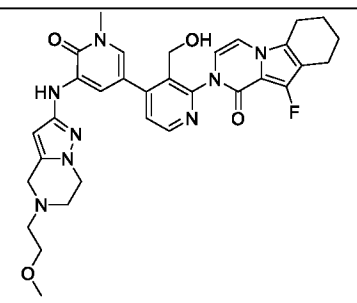
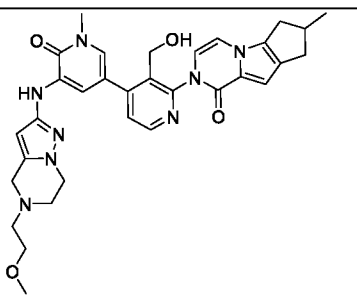
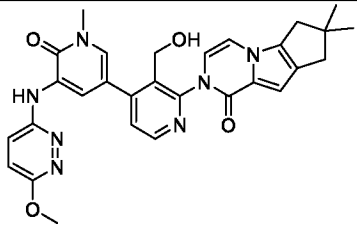
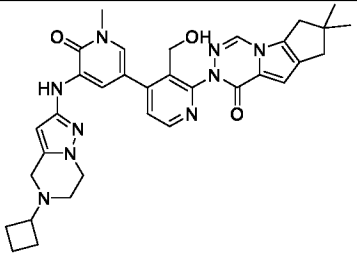
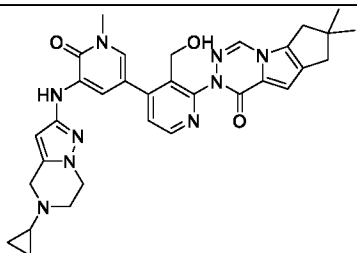
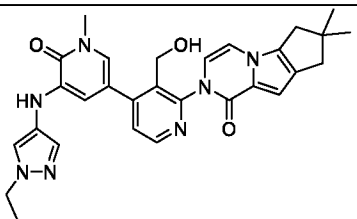
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

111		112	
		114	
115		116 и 117	
118		121	
119 и 120		122	

123		124	
125		126	
127		130	
131		132	
133		134	
135		136 и 137	
138			

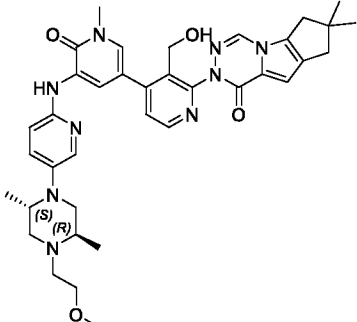
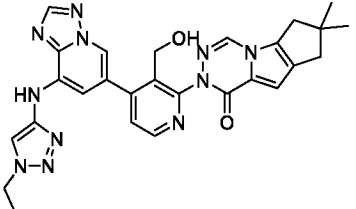
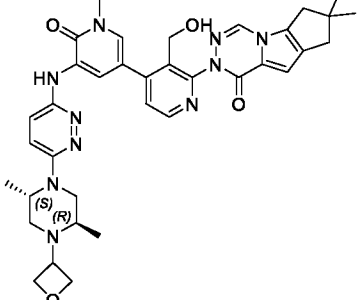
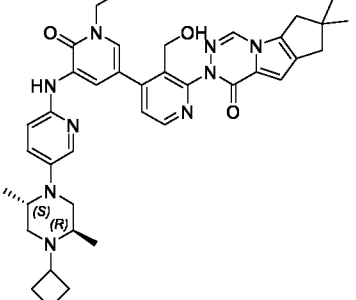
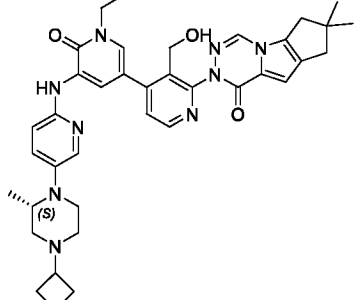
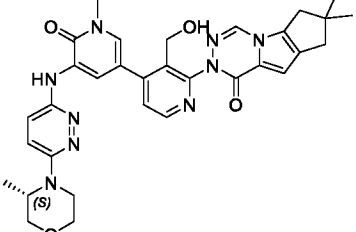
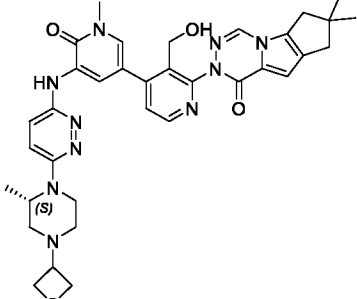
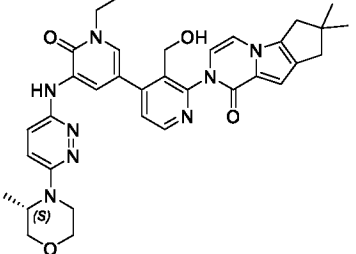
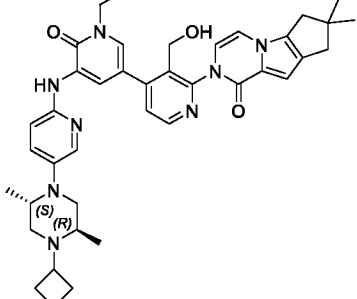
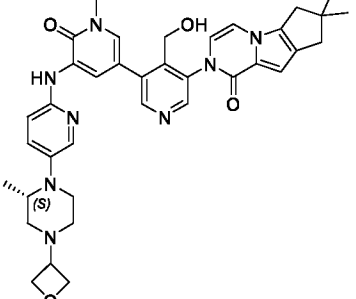
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

197		
198		198 и 199
200		
201		202
203		204
205		206

207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

Вариант реализации 38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации 1-37 и/или его фармацевтически приемлемую соль, и необязательно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант реализации 39. Способ ингибирования активности ВТК *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение ВТК в контакт с эффективным количеством соединения по любому из вариантов реализации 1-37 и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации 40. Применение соединения по любому из вариантов реализации 1-37 и/или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного ВТК, или по меньшей мере частично ВТК, предпочтительно для лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания, отличающееся тем, что рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лимфому, лейкоз и миелому; рак более предпочтительно выбран из В-клеточного злокачественного новообразования, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), В-крупноклеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Беркитта, В-клеточной злокачественной лимфомы высокой степени, не относящейся к группе Беркитта, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, лимфотической лимфомы малого размера (SLL), лимфобластной лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого моноцитарного лейкоза человека, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), лейкоза ворсистых клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) (такого как CLL высокого риска), миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза, миеломы (такой как множественная миелома) или болезни «трансплантат против хозяина»; а воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из: системного воспаления и местного воспаления, артрита, ревматоидного артрита, воспаления, связанного с иммуносупрессией, отторжения трансплантата, аллергического заболевания, язвенного колита, болезни Крона, дерматита, астмы, красной волчанки, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, склеродермии (также называемой системным склерозом), рассеянного склероза, остеопороза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, синдрома сухого глаза, обыкновенной пузырчатки, заболеваний, связанных с трансплантацией почки.

Вариант реализации 41. Способ лечения или предотвращения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации 1-37, и/или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что заболевание представляет собой заболевание, опосредованное ВТК, или по меньшей мере частично ВТК; заболевание предпочтительно представляет собой рак, воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание; рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лимфому, лейкоз и миелому; рак более предпочтительно выбран из В-клеточного злокачественного новообразования, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), В-крупноклеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Беркитта, В-клеточной злокачественной лимфомы высокой степени, не относящейся к группе Беркитта, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, лимфотической лимфомы малого размера (SLL), лимфобластной лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого моноцитарного лейкоза человека, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), лейкоза ворсистых клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) (такого как CLL высокого риска), миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза, миеломы (такой как множественная миелома) или болезни «трансплантат против хозяина»; а воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из: системного воспаления и местного воспаления, артрита, ревматоидного артрита, воспаления, связанного с иммуносупрессией, отторжения трансплантата, аллергического заболевания, язвенного колита, болезни Крона, дерматита, астмы, красной волчанки, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, склеродермии, рассеянного склероза, остеопороза, идиопатической тромбоцитопенической пурпур, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, синдрома сухого глаза, обыкновенной пузырчатки, и заболеваний, связанных с трансплантацией почки.

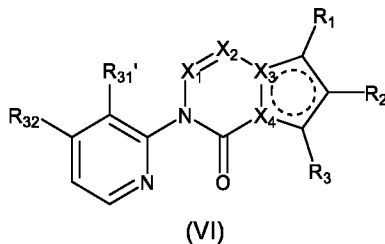
Вариант реализации 42. Соединение по любому из вариантов реализации 1-37 и/или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

Вариант реализации 43. Соединение по любому из вариантов реализации 1-37 и/или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного ВТК, или по меньшей мере частично ВТК, и предпочтительно для применения для лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания, отличающееся тем, что рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или

гематологическое злокачественное новообразование, включая лимфому, лейкоз и миелому; рак более предпочтительно выбран из В-клеточного злокачественного новообразования, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), В-крупноклеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Беркитта, В-клеточной злокачественной лимфомы высокой степени, не относящейся к группе Беркитта, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, лимфотической лимфомы малого размера (SLL), лимфобластной лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого моноцитарного лейкоза человека, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), лейкоза ворсистых клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) (такого как CLL высокого риска), миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза, миеломы (такой как множественная миелома) или болезни «трансплантат против хозяина»; а воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из: системного воспаления и местного воспаления, артрита, ревматоидного артрита, воспаления, связанного с иммуносупрессией, отторжения трансплантата, аллергического заболевания, язвенного колита, болезни Крона, дерматита, астмы, красной волчанки, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, склеродермии, рассеянного склероза, остеопороза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, синдрома сухого глаза, обыкновенной пузырчатки, и заболеваний, связанных с трансплантацией почки.

Вариант реализации 44. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из вариантов реализации 1-37 и/или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, где терапевтический агент предпочтительно выбран из: противовоспалительного агента, иммуномодулятора или противоопухолевого активного агента, где противоопухолевый активный агент включает химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунной контрольной точки и целевой терапевтический агент.

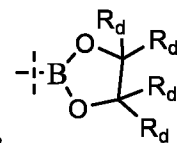
Вариант реализации 45. Соединение формулы (VI):



или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где

$X_1, X_2, X_3, X_4, R_1, R_2$ и R_3 определены в любом из вариантов реализации 1-34;

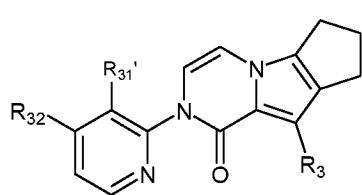
$R_{31'}$ представляет собой $-CHO$, $-C_{1-3}$ алкил- OH , $-C_{1-3}$ алкил- OAc , C_{1-3} алкил, $-C(O)-C_{1-3}$ алкил или C_{1-3} галогеналкил, и



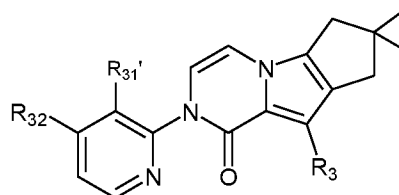
5 R_{32} представляет собой галоген, $-B(OH)_2$, $-B(OC_{1-6} \text{ алкил})_2$



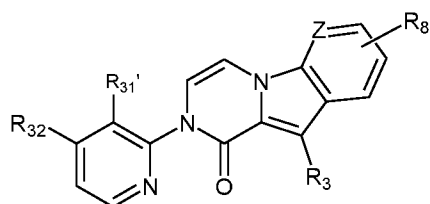
Вариант реализации 46. Соединение по варианту реализации 45, которое представляет собой



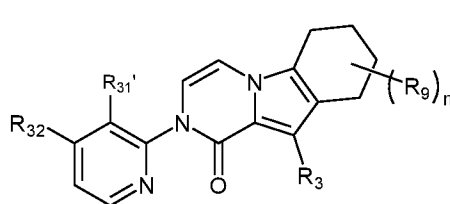
(V-1)



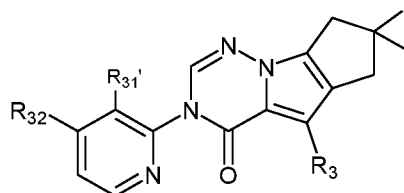
(V-2)



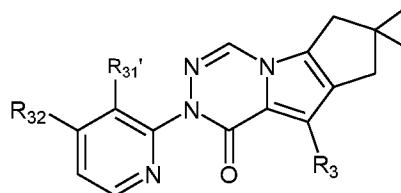
(V-3)



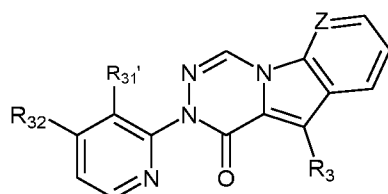
(V-4)



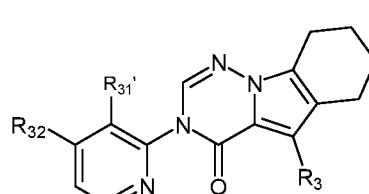
(V-5)



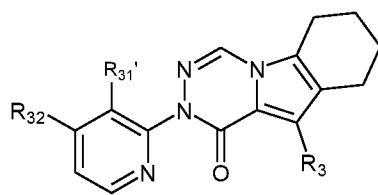
(V-6)



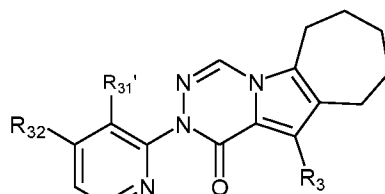
(V-7)



(V-8)



(V-9)



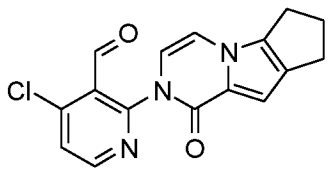
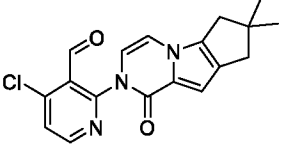
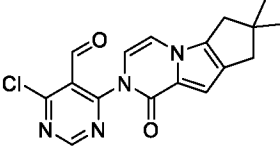
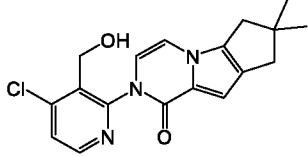
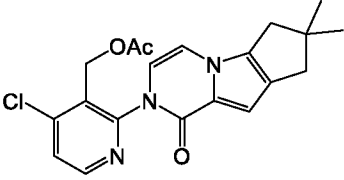
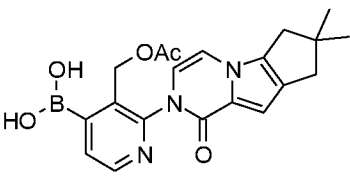
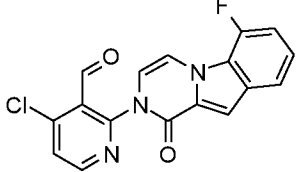
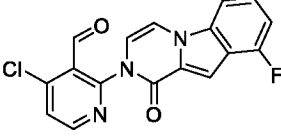
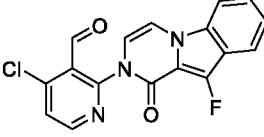
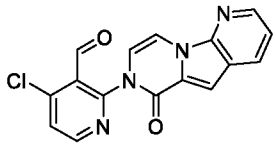
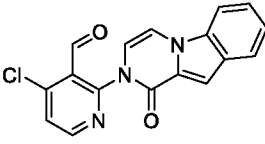
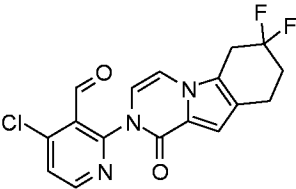
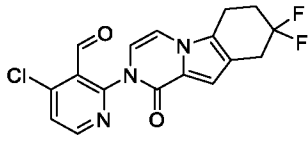
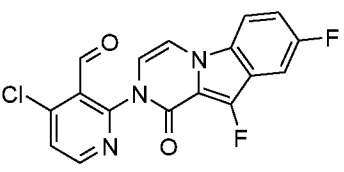
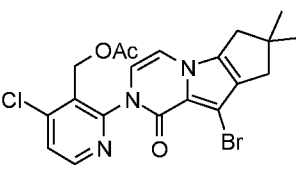
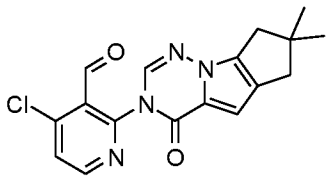
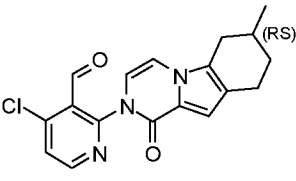
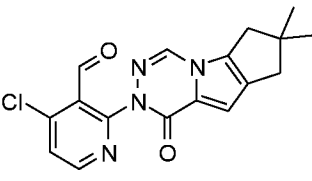
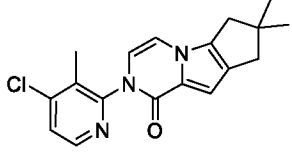
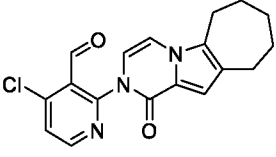
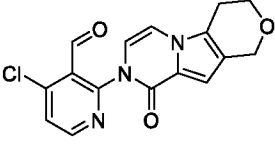
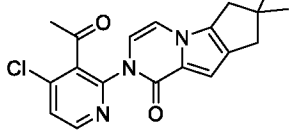
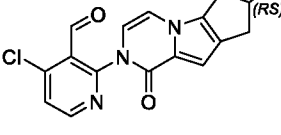
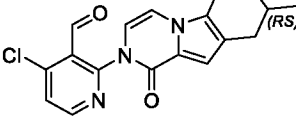
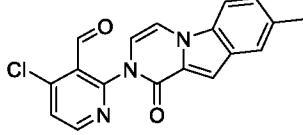
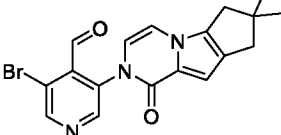
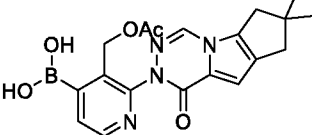
(V-10)

или

, где Z представляет собой

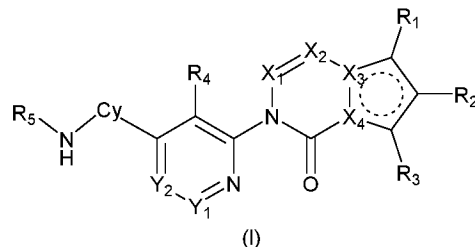
N или CR₇; каждый из R₇ и R₈ независимо представляет собой водород или галоген; R₉ представляет собой галоген или C₁₋₆ алкил; и n составляет 1 или 2.

Вариант реализации 47. Соединение по варианту реализации 45, выбранное из:

Подробное описание вариантов реализации (II):

Вариант реализации 1. Соединение формулы (I):

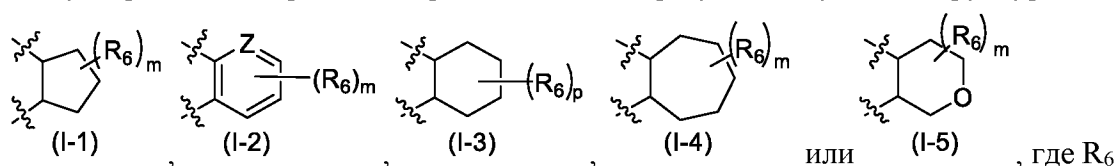


5 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой СН или N; X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой С или N;

Y_1 и Y_2 каждый независимо представляет собой CR_{10} или N;

10 R_1 и R_2 каждый независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и фенила; или R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:

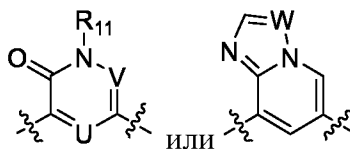


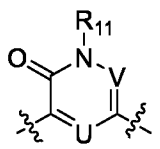
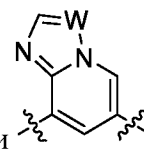
15 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} дейтероалкила и C_{1-6} галогеналкила; или два R_6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил; m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; p

составляет 1, 2, 3 или 4; Z представляет собой N или CR₇; R₇ выбран из водорода, дейтерия, C₁₋₆ алкила, галогена и C₁₋₆ галогеналкила;

R₃ представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ галогеналкил;

R₄ представляет собой водород, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -(C₁₋₃ алкил)-ОН, -(C₁₋₃ алкил)-О-(C₁₋₃ алкил), -О-(C₁₋₃ алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C₁₋₆ алкил или C₁₋₃ алкил каждый необязательно замещен одним или более дейтерием или галогеном;



Су представляет собой  или ; где R₁₁ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более дейтерием или галогеном;

U, V и W каждый независимо представляет собой N или CR₁₂; R₁₂ представляет собой водород, дейтерий или галоген;

R₅ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, -C(O)-(C₁₋₆ алкил), -C(O)-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)NH-(C₁₋₆ алкил), -C(O)NH-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

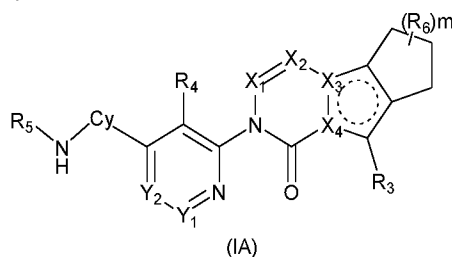
- 1) галогена;
- (2) оксо;
- (3) -CN;
- 4) C₁₋₆ алкила;
- 5) C₂₋₆ алкенила;
- 6) C₂₋₆ алкинила;
- 7) C₁₋₆ алкокси;
- 8) C₁₋₆ галогеналкила;
- 9) -(C₁₋₆ алкил)-ОН;
- 10) -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил);
- 11) 4-8-членного гетероциклила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-ОН и 4-6-членного гетероциклила, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, -NH₂, -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)₂ и -NH(C₃₋₆ циклоалкил);
- 12) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из: галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆

алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероциклила;

- 13) фенила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из: галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-OH, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N-(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероциклила;
 - 14) -NR_a'R_a'', где каждый R_a' и R_a'' независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил) и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями -(C₁₋₆ алкил)-OH;
 - 15) -C(O)NR_b'R_b'', где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, -OH, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил), -NH₂, -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NH(C₃₋₆ циклоалкил) и -(C₁₋₆ алкил)-OH; и
 - 16) -C(O)R_c, где R_c выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, -(C₁₋₆ алкил)-OH и -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил);
- R₁₀ представляет собой водород, дейтерий, галоген, CN, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

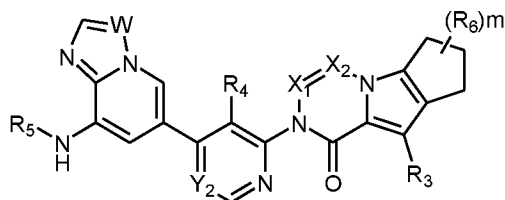
Вариант реализации 2. Соединение по варианту реализации 1, или его

фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (IA):



Вариант реализации 3. Соединение по варианту реализации 2, или его

фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (II):



(II)

где

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой CH или N;

Y_2 представляет собой CH или N;

5 R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} галогеналкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, $-(C_{1-3}$ алкил)-OH, $-(C_{1-3}$ дейтероалкил)-OH, $-(C_{1-3}$ алкил)-O- $(C_{1-3}$ алкил), -O- $(C_{1-3}$ алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил;

W представляет собой N или CR₁₂, и R₁₂ представляет собой водород или галоген;

10 R_5 представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

1) галогена;

(2) оксо;

15 (3) -CN;

4) C_{1-6} алкила;

5) C_{2-6} алкенила;

6) C_{2-6} алкинила;

7) C_{1-6} алкокси;

20 8) C_{1-6} галогеналкила;

9) $-(C_{1-6}$ алкил)-OH;

10) $-(C_{1-6}$ алкил)-O- $(C_{1-6}$ алкил);

11) 4-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, оксо, -CN, C_{1-6}

25 алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-O- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-OH, 4-6-членного гетероцикла и 4-6-членного фторгетероцикла;

12) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более заместителями, выбранными из: галогена, -CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-OH, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-O- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-N $(C_{1-6}$ алкил)₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{3-6}$ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

30 13) фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-OH, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-O $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-N $(C_{1-6}$ алкил)₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{3-6}$ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

14) $-NR_a'R_b''$, где каждый R_a' и R_b'' независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$;

15) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$; и

16) $-C(O)R_c$, где R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

R_6 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил; и

m составляет 0, 1 или 2;

предпочтительно W представляет собой N или CR_{12} , и R_{12} представляет собой галоген;

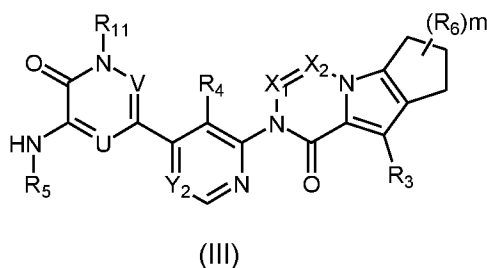
предпочтительно R_5 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из:

- 1) C_{1-6} алкила; и
- 2) 4-6-членного гетероциклоалкила, который необязательно замещен C_{1-6} алкилом и 4-6-членным гетероциклилом;

предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно триазалил;

предпочтительно 8-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 8-членный бициклический гетероарил, более предпочтительно 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразинил.

Вариант реализации 4. Соединение по варианту реализации 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (III):



где

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой СН или N;

Y_2 представляет собой СН или N;

R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} галогеналкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, $-(C_{1-3}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-3}$ дейтероалкил)-ОН, $-(C_{1-3}$ алкил)-О- $(C_{1-3}$ алкил), -О- $(C_{1-3}$ алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил;

U и V каждый независимо выбран из N или СН;

R_5 представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

1) галогена;

(2) оксо;

(3) -CN;

4) C_{1-6} алкила;

5) C_{2-6} алкенила;

6) C_{2-6} алкинила;

7) C_{1-6} алкокси;

8) C_{1-6} галогеналкила;

9) $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН;

10) $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил);

11) 4-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, оксо, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, 4-6-членного гетероцикла и 4-6-членного фторгетероцикла;

12) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более заместителями, выбранными из: галогена, -CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-N $(C_{1-6}$ алкил)₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{3-6}$ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

13) фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-О $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-N $(C_{1-6}$ алкил)₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{3-6}$ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

14) -NR_a'R_a'', где каждый R_a' и R_a'' независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил) и 4-6-членного гетероцикла, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН;

15) -C(O)NR_b'R_b'', где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, -ОН, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-

$\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{NH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{OH}$; и

16) $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, где R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$;

5 R_6 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

m составляет 0, 1 или 2; и

R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} дейтероалкил;

10 предпочтительно, U представляет собой CH , и V представляет собой N или CH ;
более предпочтительно, и U , и V представляют собой CH ;

предпочтительно, R_{11} представляет собой C_{1-3} алкил, предпочтительно метил или этил, и более предпочтительно метил;

15 предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно пиридил, пиазинил и пиримидил;

предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно триазолил;

20 предпочтительно 8-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, более предпочтительно 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазинил;

и предпочтительно 4-8-членный гетероцикл представляет собой 4-6-членный гетероцикл, более предпочтительно оксетанил, азетидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперазинил или тетрагидропиридил.

25 **Вариант реализации 5.** Соединение по любому из вариантов реализации 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что и X_1 , и X_2 представляют собой CH , или один из X_1 и X_2 представляет собой N , и другой представляет собой CH ;

30 и предпочтительно, как X_1 , так и X_2 представляют собой CH .

Вариант реализации 6. Соединение по любому из вариантов реализации 1-5, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что Y_2 представляет собой CH .

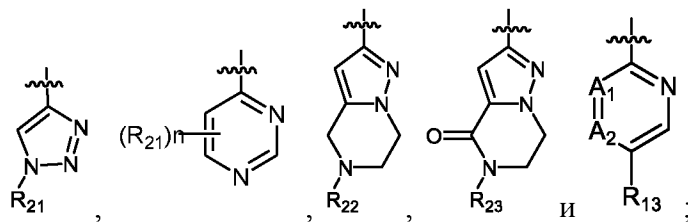
35 **Вариант реализации 7.** Соединение по любому из вариантов реализации 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород или галоген.

40 **Вариант реализации 8.** Соединение по любому из вариантов реализации 1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, $-(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})-\text{OH}$, $-(\text{C}_{1-3} \text{ дейтероалкил})-\text{OH}$ или $-\text{CHO}$;

и предпочтительно, R_4 представляет собой гидроксиметил или гидроксидейтерометил.

Вариант реализации 9. Соединение по любому из вариантов реализации 1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, и R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$.

Вариант реализации 10. Соединение по любому из вариантов реализации 1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из



где

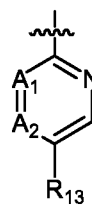
R_{21} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

n составляет 0, 1 или 2;

R_{22} и R_{23} каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, 4-6-членного гетероцикла или $-C(O)R_c$, и R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

A_1 и A_2 , каждый независимо, представляют собой CH или N ; и R_{13} выбран из:

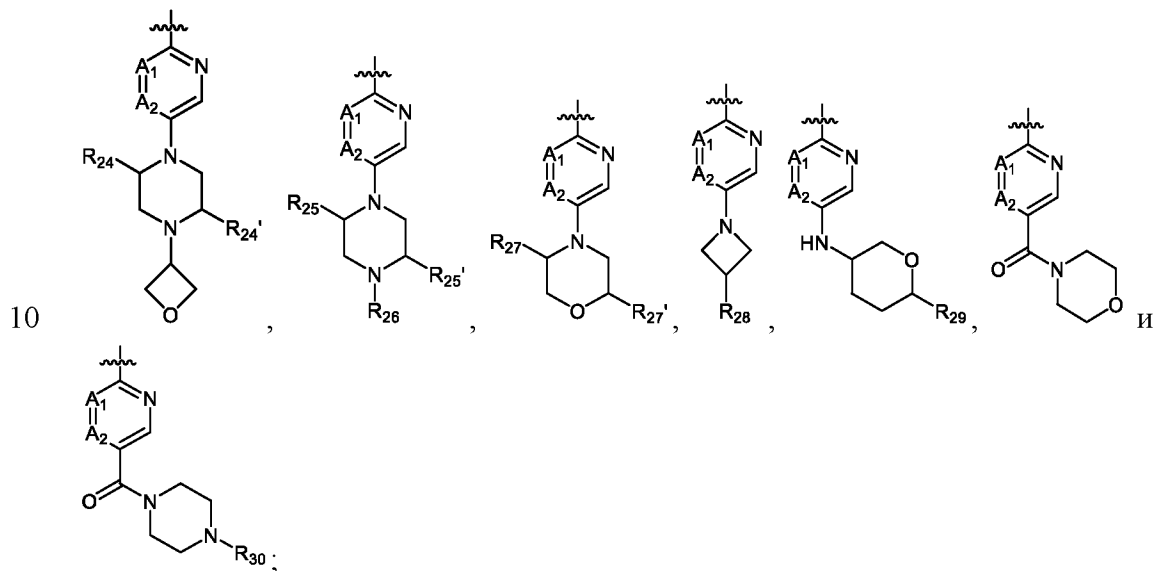
- 1) водорода;
- 2) C_{1-6} алкила;
- 3) 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероцикла;
- 4) фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из 4-6-членного гетероцикла;
- 5) $-NR_a'R_b''$, где каждый R_a' и R_b'' независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероцикла, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен посредством $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$; и
- 6) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N , к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более C_{1-6} алкилом;



предпочтительно R_5 представляет собой

Вариант реализации 11. Соединение по варианту реализации 10, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_{13} представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила и 4-5-членного гетероцикла;

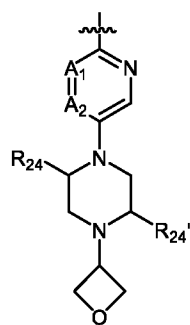
Вариант реализации 12. Соединение по любому из вариантов реализации 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из



предпочтительно, как A_1 , так и A_2 представляют собой CH , или один из A_1 и A_2 представляет собой N , и другой представляет собой CH ;

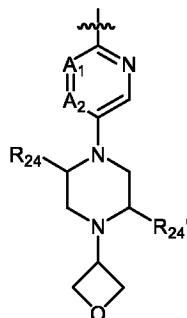
и более предпочтительно, как A_1 , так и A_2 представляют собой CH .

Вариант реализации изобретения 13. Соединение по любому из вариантов реализации 1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из



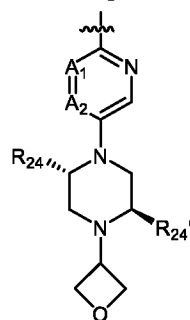
, где каждый из R_{24} и R_{24}' независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила;

предпочтительно, когда R_{24} представляет собой C_{1-6} алкил (такой как C_{1-3} алкил,

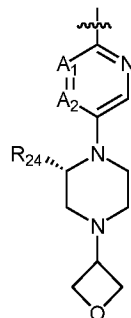


более предпочтительно метил),

предпочтительно представляет собой



5 , где R_{24}' представляет собой C_{1-6} алкил (такой как C_{1-3} алкил, более

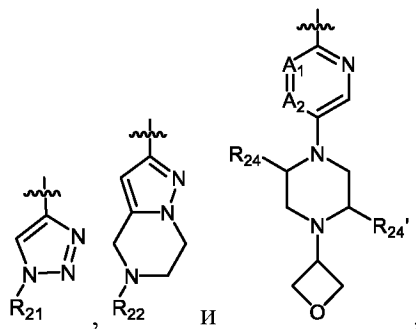


предпочтительно метил), и более предпочтительно

Вариант реализации 14. Соединение по вариантам реализации 12 или 13, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила.

Вариант реализации изобретения 15. Соединение по любому из вариантов реализации 10-14, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что и A_1 , и A_2 представляют собой CH , или A_1 представляет собой N , и A_2 представляет собой CH .

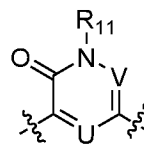
Вариант реализации 16. Соединение по любому из вариантов реализации 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из:

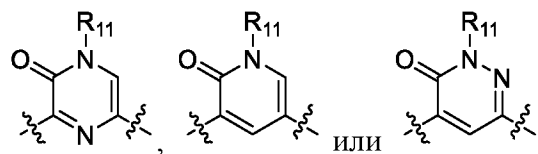


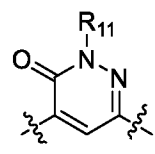
5 где R_{21} представляет собой C_{1-6} алкил; R_{22} выбран из водорода, C_{1-6} алкила и 4-членного гетероцикла; A_1 и A_2 соответственно представляют собой CH; и R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила.

Вариант реализации 17. Соединение по любому из вариантов реализации 4-16, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер,

10

диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что  представляет собой

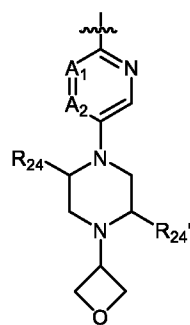


или , где R_{11} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} дейтероалкил;

15 предпочтительно, R_{11} представляет собой C_{1-3} алкил, предпочтительно метил или этил, и более предпочтительно метил;
и предпочтительно R_{11} представляет собой C_{1-3} дейтероалкил, предпочтительно тридейтерометил.

20 **Вариант реализации 18.** Соединение по любому из вариантов реализации 4-17, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что оба X_1 и X_2 представляют собой CH, или один из X_1 и X_2 представляет собой N, и другой представляет собой CH; Y_2 представляет собой CH; R_3 представляет собой водород; R_4 представляет собой $-(C_{1-3}$ алкил)-OH; U представляет собой CH, V представляет собой N или CH, и R_{11}

25



представляет собой C_{1-3} алкил; R_5 выбран из независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила, оба A_1 и A_2 представляют собой CH , или A_1 представляет собой N , и A_2 представляет собой CH ; R_6 представляет собой C_{1-6} алкил, и m представляет собой 0 или 2.

5

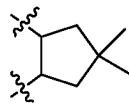
Вариант реализации 19. Соединение по любому из вариантов реализации 4-18, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что U , и V представляют собой CH , и R_{11} представляет собой метил.

10

Вариант реализации 20. Соединение по любому из вариантов реализации 1-19, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_6 представляет собой C_{1-3} алкил, и m равен 2.

15

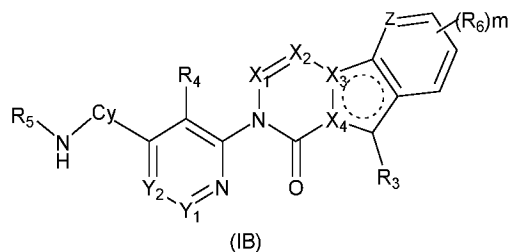
Вариант реализации 21. Соединение по любому из вариантов реализации 1-20, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_6 совместно с пятичленным



кольцом, к которому они присоединены, образует

20

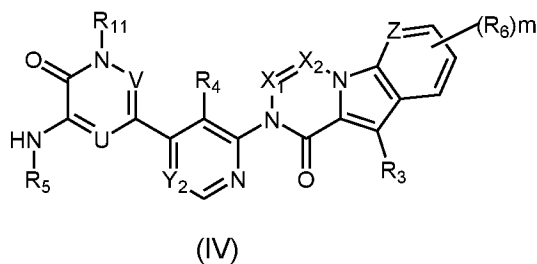
Вариант реализации 22. Соединение по варианту реализации 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (IB)



25

Вариант реализации 23. Соединение по варианту реализации 22, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (IV):

30



где

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой СН или N;

Y_2 представляет собой СН или N;

5 R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} галогеналкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, $-(C_{1-3}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-3}$ дейтероалкил)-ОН, $-(C_{1-3}$ алкил)-О- $(C_{1-3}$ алкил), -О- $(C_{1-3}$ алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил;

U и V каждый независимо выбран из N или СН;

10 Z представляет собой N или СН;

R_5 представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

- 1) галогена;
- 15 (2) оксо;
- (3) -CN;
- (4) C_{1-6} алкила;
- (5) C_{2-6} алкенила;
- (6) C_{2-6} алкинила;
- 20 (7) C_{1-6} алкокси;
- (8) C_{1-6} галогеналкила;
- (9) $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН;
- (10) $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил);
- 11) 4-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, оксо, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, - $(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, 4-6-членного гетероцикла и 4-6-членного фторгетероцикла;
- 25 12) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более заместителями, выбранными из: галогена, -CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, - $(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{1-6}$ алкил), - $(C_{1-6}$ алкил)-N $(C_{1-6}$ алкил)₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{3-6}$ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;
- 30 13) фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$

алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероциклила;

14) -NR_a'R_a'', где каждый R_a' и R_a'' независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил) и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями -(C₁₋₆ алкил)-ОН;

15) -C(O)NR_b'R_b'', где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, -ОН, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и -(C₁₋₆ алкил)-ОН; и

16) -C(O)R_c, где R_c выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил);

R₆ представляет собой галоген или C₁₋₆ алкил;

m составляет 0, 1 или 2; и

R₁₁ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ дейтероалкил;

предпочтительно, как X₁, так и X₂ представляют собой СН, или один из X₁ и X₂ представляет собой N, и другой представляет собой СН;

предпочтительно, как X₁, так и X₂ представляют собой СН;

предпочтительно, Y₂ представляет собой СН;

предпочтительно R₃ представляет собой водород или галоген;

предпочтительно, R₄ представляет собой C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₃ алкил)-ОН, -(C₁₋₃ дейтероалкил)-ОН или -СНО; более предпочтительно R₄ представляет собой -(C₁₋₃ алкил)-ОН;

предпочтительно, R₄ представляет собой гидроксиметил или гидроксидейтерометил;

предпочтительно, R₃ представляет собой водород, и R₄ представляет собой -(C₁₋₃ алкил)-ОН;



предпочтительно, Z представляет собой СН;

предпочтительно, U представляет собой СН, и V представляет собой N или СН;

более предпочтительно, и U, и V представляют собой СН;

предпочтительно, как U, так и V представляют собой СН, и R₁₁ представляет собой метил;

предпочтительно, R_{11} представляет собой C_{1-3} алкил, предпочтительно метил или этил, и более предпочтительно метил;

предпочтительно, R_{11} представляет собой C_{1-3} дейтероалкил, предпочтительно тридейтерометил;

5 предпочтительно R_6 представляет собой галоген;

предпочтительно m представляет собой 0 или 1;

предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно пиридил, пиазинил и пиримидил;

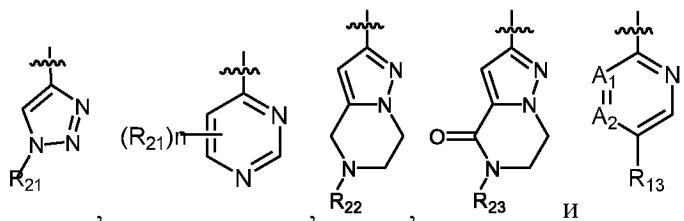
10 предпочтительно 5-6-членный моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, более предпочтительно триазилил;

предпочтительно 8-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, более предпочтительно 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазинил;

15 и предпочтительно 4-8-членный гетероциклил представляет собой 4-6-членный гетероциклил, более предпочтительно оксетанил, азетидинил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперазинил или тетрагидропиридил.

Вариант реализации 24. Соединение по любому из вариантов реализации 22-23, или
20 его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что Y_2 представляет собой CH.

Вариант реализации 25. Соединение по любому из вариантов реализации 22-24, или
25 его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из:



где

R_{21} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

30 n составляет 0, 1 или 2;

R_{22} и R_{23} каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, 4-6-членного гетероциклила или $-C(O)R_c$, и R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

A_1 и A_2 каждый независимо представляет собой CH или N; и

35 R_{13} выбран из:

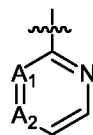
1) водорода;

2) C_{1-6} алкила;

3) 4-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероциклила;

40

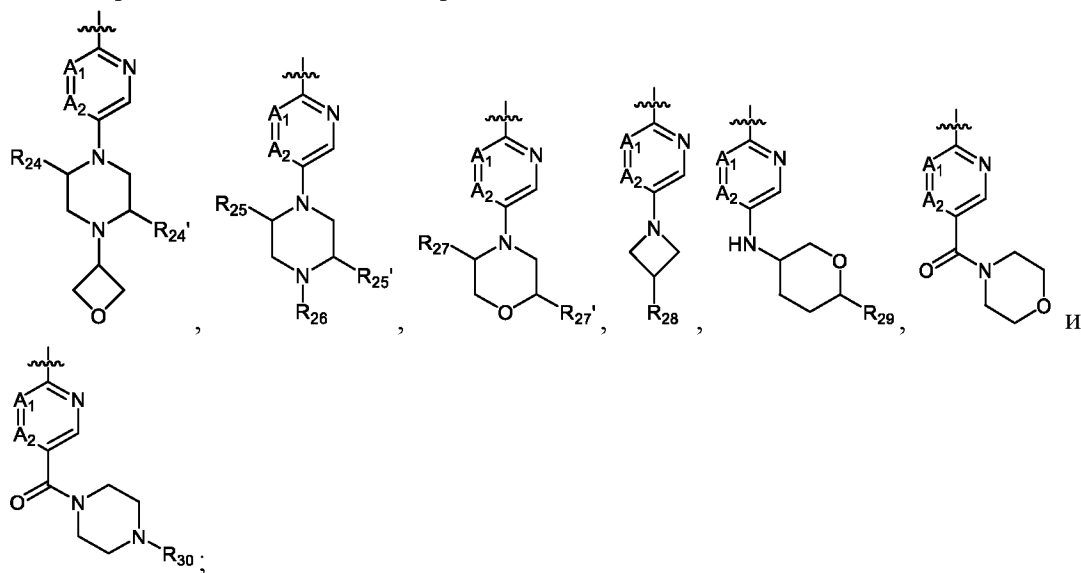
- 4) фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из 4-6-членного гетероцикла;
- 5) $-NR_a'R_a''$, где каждый R_a' и R_a'' независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероцикла, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$; и
- 6) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более C_{1-6} алкилом;



предпочтительно, R_5 представляет собой $Ra'Ra''$, где каждый из A₁ и A₂ независимо представляет собой CH или N; R_a' и R_a'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и 4-6-членного гетероцикла;

предпочтительно, R_{13} представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила и 4-5-членного гетероцикла;

предпочтительно, R_5 выбран из:



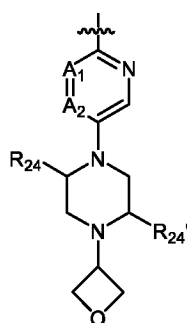
где R_{24} , R_{24}' , R_{25} , R_{25}' , R_{27} и R_{27}' каждый независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила;

R_{26} представляет собой C_{1-6} алкил, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ или тетрагидрофуранил;

R_{28} представляет собой C_{1-6} алкокси; R_{29} представляет собой водород или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$;

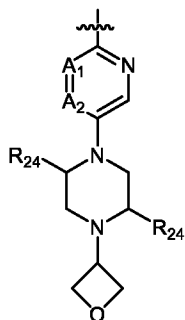
R_{30} представляет собой C_{1-6} алкил; и

A₁ и A₂ каждый независимо представляет собой СН или N;



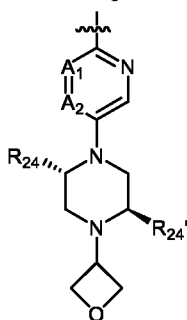
предпочтительно, R₅ выбран из , где каждый из R₂₄ и R₂₄' независимо выбран из водорода, оксо и C₁₋₆ алкила;

5 более предпочтительно, когда R₂₄ представляет собой C₁₋₆ алкил (такой как C₁₋₃

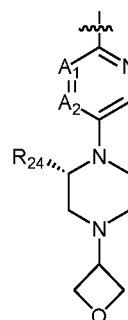


алкил, более предпочтительно метил),

предпочтительно представляет



собой , где R₂₄' представляет собой C₁₋₆ алкил (такой как C₁₋₃ алкил,



более предпочтительно метил), и более предпочтительно

;

10 предпочтительно, каждый из R₂₄ и R₂₄' независимо выбран из водорода и C₁₋₆ алкила;

предпочтительно, один из A₁ и A₂ представляет собой N, а другой представляет собой СН;

предпочтительно, A₁ представляет собой N, и A₂ представляет собой СН;

15 и предпочтительно как A₁, так и A₂ представляют собой СН.

Вариант реализации 26. Соединение по любому из вариантов реализации 22-25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что

как X_1 , так и X_2 представляют собой CH , или один из X_1 и X_2 представляет собой N , и другой представляет собой CH ;

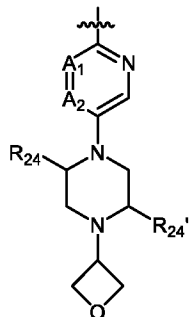
Y_2 представляет собой CH ;

R_3 представляет собой водород;

R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$;

Z представляет собой CH ;

U представляет собой CH , и V представляет собой N или CH ;



R_5 выбран из , где каждый из R_{24} и R_{24}' независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила, оба A_1 и A_2 представляют собой CH , или A_1 представляет собой N , и A_2 представляет собой CH ;

R_6 представляет собой водород или галоген;

m составляет 0, 1 или 2; и

R_{11} представляет собой C_{1-3} алкил;

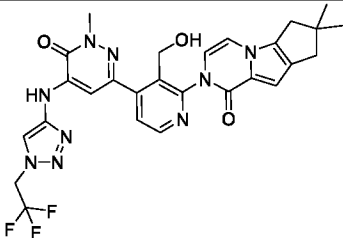
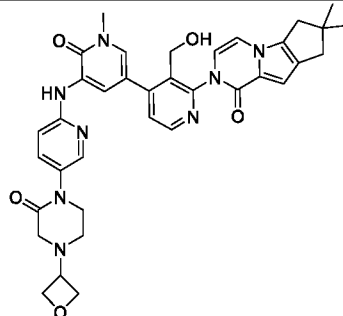
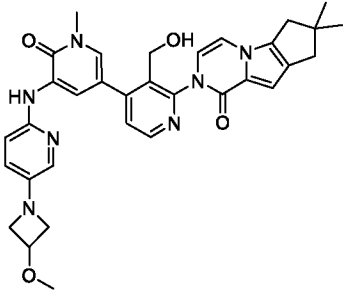
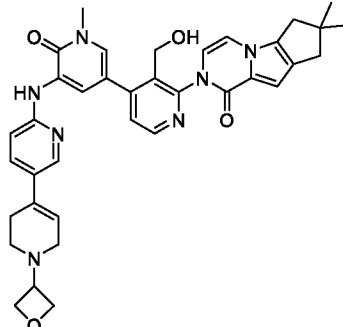
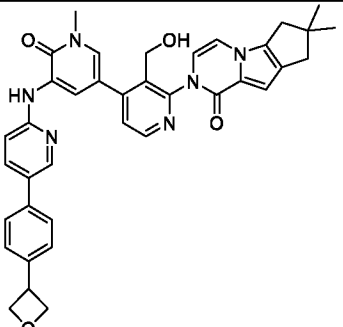
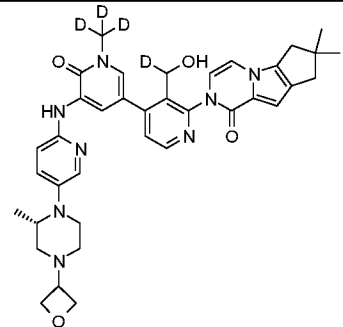
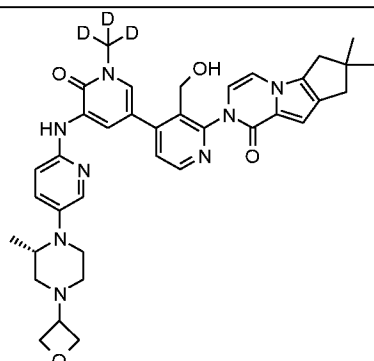
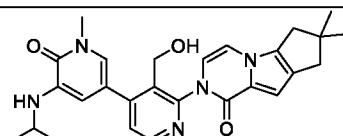
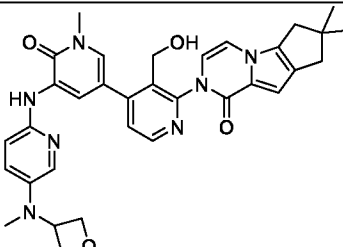
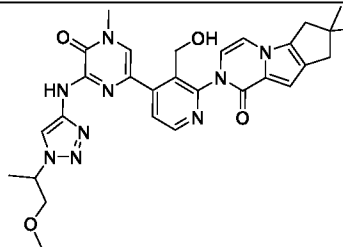
и предпочтительно как A_1 , так и A_2 представляют собой CH .

Вариант реализации 27. Соединение по варианту реализации 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, выбранное из:

No.	Структурная формула	No.	Структурная формула
1		2	
3		4	

5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

75		76	
77		78	
79		80	

Вариант реализации 28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации 1-27 и/или его фармацевтически приемлемую соль, и необязательно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант реализации 29. Способ ингибирования активности ВТК *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение ВТК в контакт с эффективным количеством соединения по любому из вариантов реализации 1-27 и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации 30. Применение соединения по любому из вариантов реализации 1-27 и/или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного ВТК, или по меньшей мере частично ВТК, предпочтительно для лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания, отличающееся тем, что рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лимфому, лейкоз и миелому; рак более предпочтительно выбран из В-клеточного злокачественного новообразования, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), В-крупноклеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной

лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Беркитта, В-клеточной злокачественной лимфомы высокой степени, не относящейся к группе Беркитта, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, лимфотической лимфомы малого размера (SLL), лимфобластной лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого моноцитарного лейкоза человека, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), лейкоза ворсистых клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) (такого как CLL высокого риска), миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза, миеломы (такой как множественная миелома) или болезни «трансплантат против хозяина»; а воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из: системного воспаления и местного воспаления, артрита, ревматоидного артрита, воспаления, связанного с иммуносупрессией, отторжения трансплантата, аллергического заболевания, язвенного колита, болезни Крона, дерматита, астмы, красной волчанки, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, склеродермии (также называемой системным склерозом), рассеянного склероза, остеопороза, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, синдрома сухого глаза, обыкновенной пузырчатки, заболеваний, связанных с трансплантацией почки.

Вариант реализации 31. Способ лечения или предотвращения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации 1-27, и/или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что заболевание представляет собой заболевание, опосредованное ВТК, или по меньшей мере частично ВТК; заболевание предпочтительно представляет собой рак, воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание; рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лимфому, лейкоз и миелому; рак более предпочтительно выбран из В-клеточного злокачественного новообразования, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), В-крупноклеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Беркитта, В-клеточной злокачественной лимфомы высокой степени, не относящейся к группе Беркитта, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, лимфотической лимфомы малого размера (SLL), лимфобластной лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого моноцитарного лейкоза человека, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), лейкоза ворсистых клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) (такого как CLL высокого риска),

миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза, миеломы (такой как множественная миелома) или болезни «трансплантат против хозяина»; а воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из: системного воспаления и местного воспаления, артрита, ревматоидного артрита, воспаления, связанного с иммуносупрессией, отторжения трансплантата, аллергического заболевания, язвенного колита, болезни Крона, дерматита, астмы, красной волчанки, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, склеродермии, рассеянного склероза, остеопороза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, синдрома сухого глаза, обыкновенной пузырчатки, и заболеваний, связанных с трансплантацией почки.

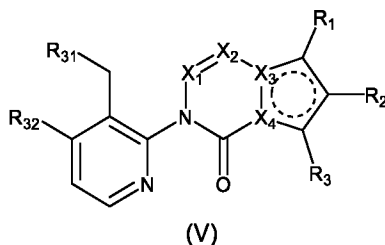
Вариант реализации 32. Соединение по любому из вариантов реализации 1-27 и/или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

Вариант реализации 33. Соединение по любому из вариантов реализации 1-27 и/или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного ВТК, или по меньшей мере частично ВТК, и предпочтительно для применения для лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания, отличающееся тем, что рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лимфому, лейкоз и миелому; рак более предпочтительно выбран из В-клеточного злокачественного новообразования, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), В-крупноклеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Беркитта, В-клеточной злокачественной лимфомы высокой степени, не относящейся к группе Беркитта, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, лимфотической лимфомы малого размера (SLL), лимфобластной лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого моноцитарного лейкоза человека, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), лейкоза ворсистых клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) (такого как CLL высокого риска), миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза, миеломы (такой как множественная миелома) или болезни «трансплантат против хозяина»; а воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из: системного воспаления и местного воспаления, артрита, ревматоидного артрита, воспаления, связанного с иммуносупрессией, отторжения трансплантата, аллергического заболевания, язвенного колита, болезни Крона, дерматита, астмы, красной волчанки, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, склеродермии,

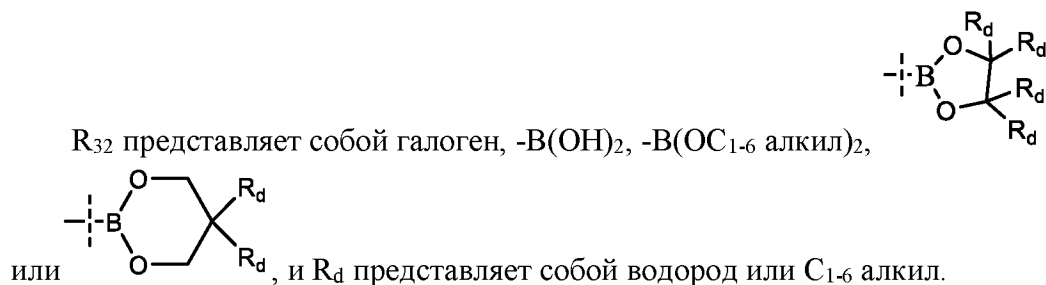
рассеянного склероза, остеопороза, идиопатической тромбоцитопенической пурпury, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, синдрома сухого глаза, обыкновенной пузырчатки, и заболеваний, связанных с трансплантацией почки.

Вариант реализации 34. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из вариантов реализации 1-27 и/или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, где терапевтический агент предпочтительно выбран из: противовоспалительного агента, иммуномодулятора или противоопухолевого активного агента, где противоопухолевый активный агент включает химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунной контрольной точки и целевой терапевтический агент.

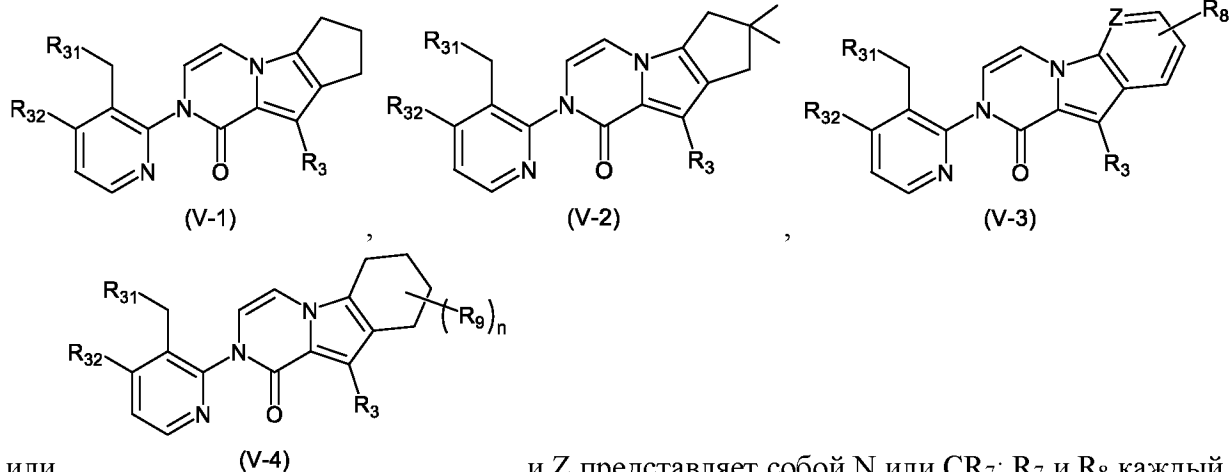
Вариант реализации 35. Соединение формулы (V):



или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 , R_2 и R_3 определены в любом из вариантов реализации 1-27; R_{31} представляет собой -OH, оксо (=O) или -O-(C₁₋₆ алкил), и



Вариант реализации 36. Соединение по варианту реализации 35, которое представляет собой



или , и Z представляет собой N или CR₇; R₇ и R₈ каждый независимо представляет собой водород или галоген; R₉ представляет собой галоген или C₁₋₆ алкил; и n составляет 1 или 2.

5

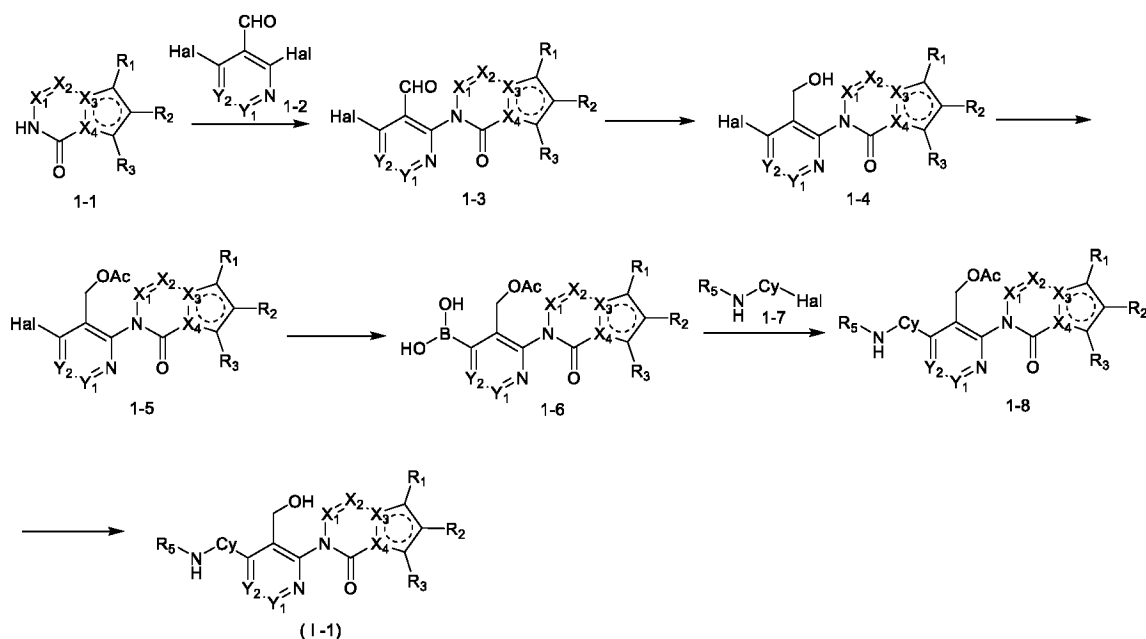
Вариант реализации 37. Соединение, выбранное из:

Различные варианты реализации настоящего изобретения (включая следующие примеры) и признаки различных вариантов реализации следует интерпретировать как произвольно объединенные друг с другом, и различные решения, полученные с помощью этих взаимных комбинаций, включены в объем настоящего изобретения, так же, как и решения, полученные путем перечисления этих взаимных комбинаций конкретно и по отдельности в настоящем документе, если в контексте не указано иное.

Общие способы синтеза

Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем изобретении, могут быть синтезированы с использованием коммерчески доступных исходных материалов, способами, известными в данной области техники, или способами, описанными в патентной заявке. Пути синтеза, показанные на Схеме 1 - Схеме 2, иллюстрируют общие способы синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению, а пути синтеза, показанные на Схеме 3 - Схеме 6, иллюстрируют общие способы синтеза для получения материала 1-1, используемого на Схеме 1 - Схеме 2.

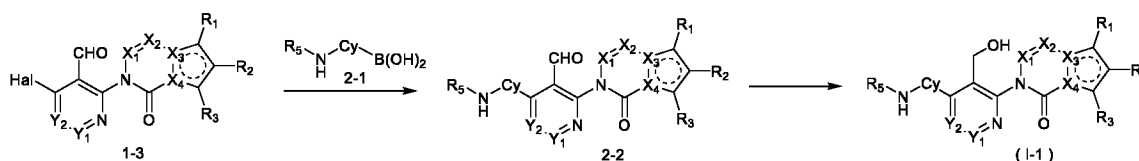
Схема 1:



Как показано на Схеме 1, соединение формулы 1-1 взаимодействует с дигалогенарилальдегидным соединением формулы 1-2 под катализом йодидом меди с получением соединения формулы 1-3. Реакцию связывания углерод-азот, катализируемую йодидом меди, проводят в подходящих условиях. Используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как 1,4-диоксан, ДМФА и т.д., а используемое основание может быть выбрано из Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 и т.д. При подходящих условиях соединение формулы 1-4 получают путем восстановления соединения формулы 1-3. Используемый восстанавливающий агент может быть выбран из борогидрида натрия, борогидрида калия, борогидрида лития и т.д., а используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как метанол, этанол или смешанный растворитель метанола и дихлорметана. Соединение формулы 1-5 получают ацелированием гидроксила на соединении формулы 1-4. Соединение

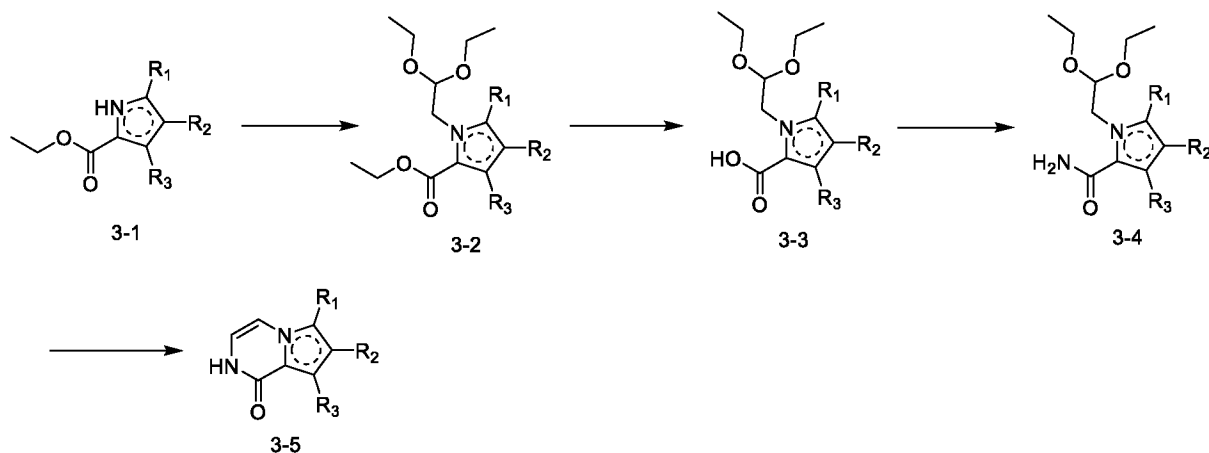
формулы 1-5 подвергают взаимодействию с бис(пинаколато)диборомом в подходящих условиях с получением сложного эфира ортоборной кислоты или борной кислоты формулы 1-6. Соединение формулы 1-6 подвергают взаимодействию с галогенидом формулы 1-7 путем реакции сочетания Судзуки в условиях катализа подходящим палладиевым реагентом с получением соединения формулы 1-8. Реакцию сочетания Сузуки, катализируемую палладием, проводят в подходящих условиях. Используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как 1,4-диоксан, ДМФА, ТГФ или смешанный растворитель 1,4-диоксана и воды. Используемое основание может быть выбрано из Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 и т. д., а используемый катализатор может быть выбран из $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и т. д. Соединение формулы (I-1) согласно настоящему изобретению получают путем деацетилирования соединения формулы 1-8 в соответствующих щелочных условиях. Используемое основание может быть выбрано из карбоната калия, карбоната натрия, гидроксида лития и т. д., а используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как метанол, этанол или смешанный растворитель метанола и воды.

Схема 2:



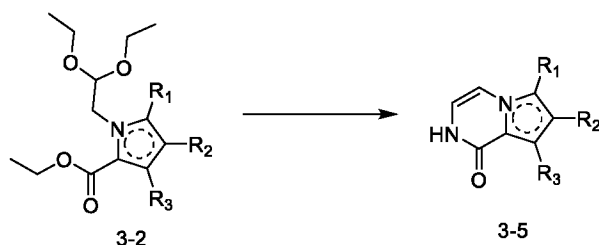
Как показано на Схеме 2, соединение формулы 1-3 взаимодействует с борной кислотой или сложным эфиром борной кислоты формулы 2-1 с помощью реакции сочетания Сузуки в условиях катализа соответствующим палладиевым реагентом с получением соединения формулы 2-2. Реакцию сочетания Сузуки, катализируемую палладием, проводят в подходящих условиях. Используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как 1,4-диоксан, ДМФА, ТГФ или смешанный растворитель 1,4-диоксана и воды, используемое основание может быть выбрано из Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 и т. д., и используемый катализатор может быть выбран из $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и т. д. При подходящих условиях соединение формулы (I-1) получают путем восстановления соединения формулы 2-2. Используемый восстанавливающий агент может быть выбран из борогидрида натрия, борогидрида калия, борогидрида лития и т. д., а используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как метанол, этанол или смешанный растворитель метанола и дихлорметана.

Схема 3:



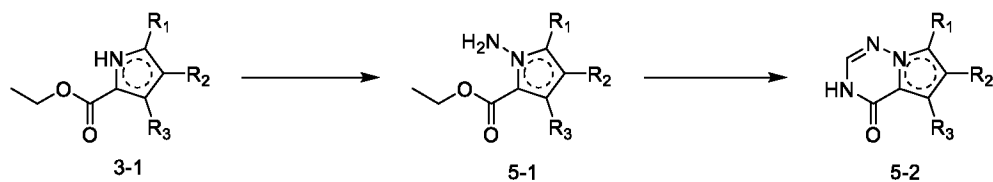
Как показано на Схеме 3, соединение формулы 3-1 подвергают реакции замещения с бромацетальдегидом диэтилацеталем в подходящих условиях с получением соединения формулы 3-2. Используемое основание может быть выбрано из карбоната цезия и т.д., а используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как ДМФА или 1,4-диоксан. Соединение формулы 3-2 гидролизуют в щелочном растворе с получением соединения формулы 3-3. Используемое основание может быть выбрано из гидроксида лития, карбоната калия, карбоната натрия и т.д., а используемый растворитель может быть выбран из полярных растворителей, таких как метанол, этанол или смешанный растворитель метанола и воды. Соединение формулы 3-3 подвергают реакции конденсации с НАТУ и водным аммиаком с получением соединения формулы 3-4. Соединение формулы 3-4 подвергают замыканию кольца в уксусной кислоте с получением соединения формулы 3-5.

Схема 4:



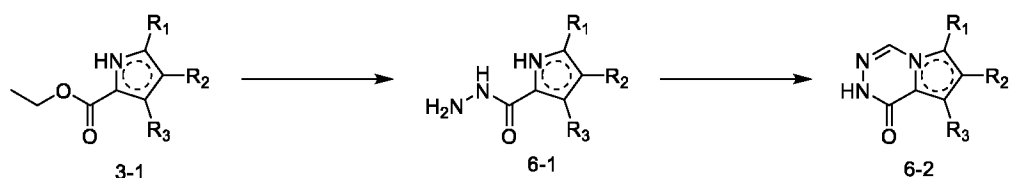
Как показано на Схеме 4, соединение формулы 3-2 можно подвергать реакции замыкания кольца с ацетатом аммония в уксусной кислоте с получением соединения формулы 3-5.

Схема 5:



Как показано на Схеме 5, соединение формулы 3-1 взаимодействует с *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламином с получением соединения формулы 5-1. Соединение формулы 5-1 подвергают реакции замыкания кольца с ацетатом аммония в растворе формамида с получением соединения формулы 5-2.

Схема 6:



Как показано на Схеме 6, соединение формулы 3-1 подвергают реакции замещения с гидразингидратом с получением соединения формулы 6-1. Соединение формулы 6-1 подвергают реакции замыкания кольца с триэтилортоформиатом в растворе ДМФА с получением соединения формулы 6-2.

Заместители полученных таким образом соединений могут быть дополнительно модифицированы, чтобы получить другие необходимые соединения. Синтетические химические превращения описаны, например, в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующих изданиях.

Перед применением соединение(я) согласно настоящему изобретению могут быть очищены посредством колоночной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, кристаллизации или другими подходящими способами.

Фармацевтические композиции и применение

Соединение согласно настоящему изобретению, описанное в настоящем документе (например, соединение по любому из вариантов реализации), применяют, по отдельности или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, с получением фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция содержит: (a) эффективное количество соединений согласно настоящему изобретению; (b) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, один или более фармацевтически приемлемых носителей); и, необязательно, (c) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество относится к вспомогательному веществу, которое совместимо с активными ингредиентами композиции (и согласно некоторым вариантам реализации, способно стабилизировать активные ингредиенты) и безвредно по отношению к субъекту, подлежащему лечению. Например, солюбилизующие агенты, такие как циклодекстрины (которые образуют специфические более растворимые комплексы с соединениями согласно настоящему изобретению), можно применять в качестве фармацевтических вспомогательных веществ для доставки активных ингредиентов. Примеры других вспомогательных веществ или носителей включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и пигменты, такие как D&C Yellow # 10. Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, стандартном справочнике в данной области техники.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, может быть введена различными известными способами, например, перорально, местно, ректально, парентерально, путем ингаляционного спрея или с помощью имплантированного резервуара. Термин «парентеральный», используемый в

настоящем описании, включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, внутриартериальное, внутрисиновиальное, внутригрудинное, интратекальное, внутриочаговое и внутричерепное введение инъекцией или инфузией.

5 Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем описании, может быть получена в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошка, гранул, таблеток для рассасывания, порошка для восстановления, жидкого препарата или суппозиториев. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, приготовлена для внутривенной инфузии, 10 местного введения или перорального введения.

Композиция для перорального введения может представлять собой любую перорально приемлемой лекарственную форму, включая, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. Обычно используемые носители для таблеток включают лактозу и кукурузный крахмал.

15 Смазывающие агенты, такие как стеарат магния, также обычно добавляют в таблетки. Для перорального введения в форме капсулы, подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе в сочетании с эмульгирующими или суспендирующими агентами. При 20 необходимости, могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению может присутствовать в количестве от 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг в таблетке. Согласно некоторым вариантам 25 реализации соединение согласно настоящему изобретению может присутствовать в количестве от 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг в капсуле.

Стерильная композиция для инъекций (например, водная или масляная суспензия) может быть получена в соответствии с методиками, известными в данной области техники, 30 с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная композиция также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например, в форме раствора в 1,3-бутандиоле. Среди фармацевтически приемлемых 35 носителей и растворителей, которые могут быть использованы, могут быть упомянуты маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды (например, синтетические моно- или диглицериды). Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее производные глицеридов, и натуральные 40 фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно их полиокси этилированные варианты, могут быть использованы в качестве стерильной инъекционной среды. Указанные масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель на основе длинноцепочечного спирта или диспергирующий агент, или карбоксиметилцеллюлозу или аналогичные диспергирующие агенты.

Композиции для ингаляции могут быть получены в соответствии с методиками, хорошо известными в области фармацевтических составов, и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники.

Композиция для местного применения может быть получена в виде масла, крема, лосьона, мази и тому подобного. Подходящие носители для композиции включают растительные или минеральные масла, белый вазелин (белый мягкий парафин), жиры или масла с разветвленной цепью, животные жиры и высокомолекулярные спирты (более C12). Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, в котором активный ингредиент является растворимым. Эмульгаторы, стабилизаторы, увлажнители и антиоксиданты также могут быть включены, а также могут быть включены агенты придания окраски или аромата, если это необходимо. Кроме того, агенты, усиливающие трансдермальное проникновение, могут быть использованы в указанных составах для местного применения. Примеры таких усилителей можно найти в патентах США № 3989816 и 4444762.

Кремы могут быть получены из смеси минерального масла, самоэмульгирующегося пчелиного воска и воды, куда примешивают смесь активного ингредиента, растворенного в небольшом количестве масла, такого как миндальное масло. Примером такого крема является крем, включающий, по массе, примерно 40 частей воды, примерно 20 частей пчелиного воска, примерно 40 частей минерального масла и примерно 1 часть миндального масла. Мази могут быть получены путем смешивания раствора активного ингредиента в растительном масле, таком как миндальное масло, с теплым мягким парафином и выдерживанием смеси для остывания. Примером такой мази является мазь, включающая примерно 30% по массе миндального масла и примерно 70% по массе белого мягкого парафина.

Для оценки влияния соединений согласно настоящему изобретению на ингибирование активности ВТК могут быть использованы подходящие анализы *in vitro*. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть исследованы на предмет дополнительных эффектов в предотвращении или лечении рака с помощью анализов *in vivo*. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено животному (например, мышинной модели), имеющему рак, и его терапевтический эффект может быть оценен. Если предположить, что доклинические результаты прошли успешно, диапазон дозировки и способы введения животным, таким как люди, могут быть предсказаны.

Соединение согласно настоящему изобретению может иметь достаточную доклиническую практическую полезность для начала клинических исследований, в результате которых можно продемонстрировать положительное терапевтического или профилактического действие, например, у пациентов с раком.

Используемый в настоящем описании термин «рак» относится к клеточному нарушению, характеризующемуся неконтролируемой или разрегулированной пролиферацией клеток, уменьшенной клеточной дифференцировкой, несоответствующей способностью вторгаться в окружающие ткани и/или способностью установить новый

рост в эктопических участках. Термин «рак» включает, но не ограничивается ими, солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования, такие как лейкоз, лимфома или миелома. Термин «рак» охватывает заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин «рак» дополнительно охватывает

5 первичный рак и метастатический рак, рецидивирующий рак и рефрактерный рак.

Неограничивающие примеры солидных опухолей включают рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; колоректальный рак; рак молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак предстательной железы; рак яичек; рак почки,

10 включая, например, метастатическую почечно-клеточную карциному; уротелиальную карциному; рак печени; гепатоцеллюлярный рак; рак легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), бронхиолоальвеолярную карциному (BAC) и аденокарциному легкого; рак яичников, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный перитонеальный рак; рак шейки матки; рак эндометрия;

15 рак желудка; рак пищевода; рак головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи; рак кожи, включая, например, меланому и базальную карциному; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли головного мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому у взрослых и анапластическую

20 астроцитому у взрослых; рак костей; саркому, включая, например, саркому Капоши; карциному надпочечников; мезотелиальную карциному; хориокарциному; карциному мышц; карциному соединительной ткани; и карциному щитовидной железы.

Неограничивающие примеры гематологических злокачественных новообразований включают острый миелогенный лейкоз (AML); хронический миелогенный лейкоз (CML),

25 включая ускоренную фазу CML и бластную фазу CML (CML-BP); острый лимфоцитарный лейкоз (ALL); хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), включая CLL высокого риска; острый моноцитарный лейкоз человека (M(5)); ворсисто-клеточный лейкоз; лимфоцитарный лейкоз; хронический лимфоидный лейкоз; миелогенный лейкоз; миелодиспластический синдром или острый лимфобластный лейкоз; мелкоклеточную

30 лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфобластную лимфому и лимфому Ходжкина; неходжкинскую лимфому (NHL); фолликулярную лимфому; мантийноклеточную лимфому (MCL); В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому; диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL); В-крупноклеточную лимфому (LBCL); фолликулярную лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому Беркитта, В-клеточной

35 злокачественную лимфому высокой степени, не относящуюся к группе Беркитта, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны; множественную миелому (MM); макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластический синдром (MDS), включая рефрактерную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (RARS), рефрактерную анемию с избытком бластов (RAEB) и

40 рефрактерную анемию с избытком бластов в трансформации (RAEB-T); и миелопролиферативный синдром.

Согласно некоторым вариантам реализации гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), рецидивирующую или рефрактерную

мантийноклеточную лимфому, рецидивирующую или рефрактерную фолликулярную лимфому, рецидивирующую или рефрактерную CLL, рецидивирующую или рефрактерную SLL и рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано для достижения благоприятного терапевтического или профилактического эффекта, например, у пациентов с раком.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано для достижения благоприятного терапевтического или профилактического эффекта, например, у пациентов с аутоиммунным заболеванием или у пациентов с воспалительными заболеваниями.

Термин «аутоиммунное заболевание» относится к заболеванию или расстройству, вытекающему из и/или направленному против собственных тканей или органов индивидуума, или косегрегации или проявлениям, или состоянию в результате указанных проявлений. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются ими: хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), аллергический ринит, красную волчанку, миастению гравис, синдром Шегрена, множественный склероз (MS), склеродермию (также называемую системным склерозом), множественный склероз, остеопороз, артрит (такой как ревматоидный артрит (RA) и коллаген-индуцированный артрит), псориаз, воспалительное заболевание кишечника, астму, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хроническую обструктивную болезнь легких, синдром сухого глаза, обыкновенную пузырчатку и заболевания, связанные с трансплантацией почки и миелопролиферативным заболеванием, такие как миелофиброз, и постполицилемия вера/эссенциальный тромбоцитоз миелофиброз (пост-PV/ET миелофиброз). В некоторых вариантах реализации аутоиммунное заболевание выбрано из артрита, такого как ревматоидный артрит (RA), коллаген-индуцированный артрит и тому подобное.

Термин «воспалительное заболевание» или «воспалительное состояние» относится к патологическому состоянию, которое приводит к воспалению, особенно вследствие хемотаксиса нейтрофилов. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают системное воспаление и местное воспаление, воспаление, связанное с иммуносупрессией, отторжение трансплантата, аллергическое заболевание, воспалительное заболевание кожи (включая псориаз и атопический дерматит); системную склеродермию и склероз; реакции, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (IBD, такие как болезнь Крона и язвенный колит); ишемическое реперфузионное повреждение, включая реперфузионное повреждение ткани, вызванное хирургическим вмешательством, ишемию миокарда, такую как инфаркт миокарда, остановку сердца, реперфузию после операции на сердце и аномальную сократительную реакцию коронарного сосуда после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, реперфузионное повреждение хирургической ткани при инсульте и аневризме брюшной аорты; отек головного мозга, вызванный инсультом; черепное повреждение и геморрагический шок; асфиксию; респираторный дистресс-синдром у взрослых; острую травму легких; болезнь Бехчета; дерматомиозит; полимиозит; рассеянный склероз (MS); дерматит; менингит; энцефалит; увеит; остеоартрит;

волчаночный нефрит; аутоиммунное заболевание, такое как ревматоидный артрит (РА), синдром Шегрена и васкулит; заболевания, включающие лейкопедез; септицемию или воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), вторичное по отношению к травме, и синдром повреждения нескольких органов; алкогольный гепатит; бактериальную пневмонию; опосредованное комплексом антиген-антитело заболевание, в том числе гломерулонефрит; пиемию; саркоидоз; иммунопатологические ответы на трансплантацию ткани/органа; воспаление легких, в том числе плеврит, альвеолит, васкулит, пневмонию, хронический бронхит, бронхоэктазию, диффузный панбронхиолит, гиперчувствительный пневмонит, идиопатический легочный фиброз (IPF), муковисцидоз и др. Предпочтительно, чтобы показания включали, но не ограничивались ими, хроническое воспаление, аутоиммунный диабет, ревматоидный артрит (РА), ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артрозные состояния, множественный склероз (MS), астму, системную красную волчанку, респираторный дистресс-синдром у взрослых, болезнь Бехчета, псориаз, хроническое легочное воспалительное заболевание, реакцию «трансплантат против хозяина», болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Альцгеймера и лихорадку и любые заболевания, связанные с воспалением и связанными с ним состояниями.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению (например, соединение по любому из вариантов реализации, описанных в настоящем описании) могут быть введены в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболеваний или расстройств, описанных в настоящем описании, таких как рак, воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание. Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены отдельно с соединением согласно настоящему изобретению или включены с таким ингредиентом в фармацевтическую композицию согласно описанию, например, в виде комбинации лекарственного средства с фиксированной дозой. В некоторых вариантах реализации дополнительные активные ингредиенты представляют собой ингредиенты, которые, как известно или обнаружено, являются эффективными для лечения заболеваний, опосредованных ВТК или, по меньшей мере частично, ВТК, например, другой ингибитор ВТК или соединение, являющееся активным в отношении другой мишени, связанной с конкретным заболеванием. Комбинация может служить для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, усиливающего активность или эффективность соединения согласно настоящему изобретению), уменьшения одного или более побочных эффектов, или уменьшения требуемой дозы соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему изобретению (такие как любое соединение согласно настоящему изобретению) можно вводить в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами, такими как противовоспалительные агенты, иммуномодуляторы или противоопухолевые активные агенты, причем противоопухолевые активные агенты включают химиотерапевтические агенты, ингибиторы или агонисты иммунных контрольных точек и целевые терапевтические агенты. В настоящем документе термин «противоопухолевый активный агент» относится к любому агенту, который вводят субъекту, страдающему от рака, с

целью лечения рака, такому как химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунной контрольной точки и целевой терапевтический агент.

Нелимитирующие примеры химиотерапевтических агентов включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотецин и их аналоги или метаболиты и доксорубин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид, митоксантрон, идарубин и даунорубин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, митомицин C и циклофосфамид); Интеркаляторы ДНК (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); и генераторы свободных радикалов, такие как блеомицин; миметики нуклеозидов (например, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, азацитидин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевина); паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид и родственные аналоги (например, CC-5013 и CC-4047).

Неограничивающие примеры ингибиторов или агонистов иммунных контрольных точек включают ингибиторы PD-1, например, анти-PD-1 антитела, такие как пембролизумаб и ниволумаб; ингибиторы PD-L1, например, анти-PD-L1 антитела, такие как атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб; ингибиторы CTLA-4, такие как анти-CTLA-4 антитело, например, ипилимумаб; и ингибиторы BTLA, ингибиторы LAG-3, ингибиторы TIM3, ингибиторы TIGIT, ингибиторы VISTA, агонисты OX-40 и т.п.

Нацеленные терапевтические агенты включают различные низкомолекулярные или макромолекулярные нацеленные терапевтические агенты, и их неограничивающие примеры включают: ингибиторы протеин-тирозинкиназы (такие как иматиниба мезилат и гефитиниб); ингибиторы протеасом (такие как бортезомиб); ингибиторы NF-κB, включая ингибиторы IκB-киназы; ингибиторы PI3Kδ; ингибиторы SYK; ингибиторы Bcl2; антитела, которые связываются с белками, избыточно экспрессируемыми при раке, для подавления репликации клеток, такие как анти-CD20 антитело (такое как ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан и тозитумомаб), моноклональное анти-Her2 антитело (трастузумаб), анти-EGFR антитело (цетуксимаб) и анти-VEGFR (бевацизумаб); антиангиогенные лекарственные средства, такие как леналидомид; и другие белковые или ферментные ингибиторы, причем эти белки или ферменты, как известно, положительно регулируются, экспрессируются или могут быть активированы в ингибиторах, и могут подавлять репликацию клеток.

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом. Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количества, температура и т.д.), но специалистам в данной области техники следует понимать, что некоторые экспериментальные ошибки и отклонения следует учитывать. Если не указано иное, части являются частями по массе, температура выражена градусах Цельсия, и давление равно или близко к атмосферному. Все данные масс-спектропии (MS) определяли с помощью Agilent 6120 или Agilent 1100. Все данные ЯМР были получены с использованием аппарата Varian 400 MR. Все реагенты и материалы, за исключением

синтезированных промежуточных соединений, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. Референсный номер GDC-0853 (фенбрутиниб) был приобретен у Shanghai Linkchem Medical Technology Co., Ltd. Все названия соединений, кроме реагентов были получены с помощью Chemdraw 16.0.

- 5 Если в любой из структур, описанных в настоящем описании, присутствует какой-либо атом с пустой валентностью(ами), пустой остаток(ки) представляет собой атом(ы) водорода, который(ые) не указан(ы) для удобства.

- 10 В настоящей заявке в случае несоответствия названия и структуры соединения, когда оба из которых приведены для соединения, оно подчиняется структуре соединения, если из контекста не следует, что структура соединения является неправильной и название является правильным.

В следующих примерах применяют аббревиатуры:

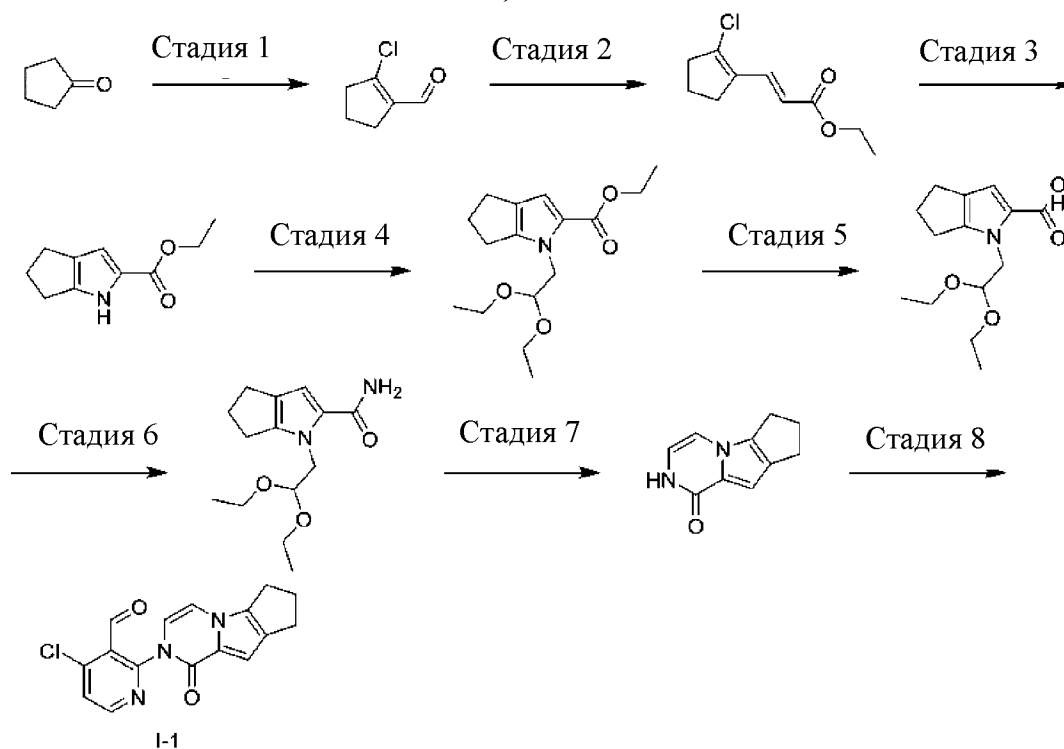
Ac	Ацетил
AcOK	Ацетат калия
BINAP	Бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
CDI	N,N'-карбонилдиимидазол
CD ₃ OD	Дейтерированный метанол
DXM	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMFA	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DMSO-d ₆	Дейтерированный диметилсульфоксид
EA/EtOAc	Этилацетат
Et ₃ N	Триэтиламин
EtOH	Этанол
г	Грамм
HATU	2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HMDSLi	Гексаметилдисилазид лития
л	Литр
М	Моль/литр
MeOH	Метанол
мг	Миллиграмм
мл	Миллилитр
ммоль	Миллимоль
моль	Моль
NBS	N-бромсукцинимид
Pd ₂ (dba) ₃	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий
Pd(dppf)Cl ₂ CH ₂ Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен] палладия дихлорид дихлорметан комплекс
PE	Петролейный эфир
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран

Xphos
Xant-phos

2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенил
4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Пример 1 Синтез соединений Промежуточное соединение I-1

4-хлор-2-(1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-2-ил)никотинальдегид



Стадия 1: 2-хлорциклопентан-1-ен-1-карбальдегид

При 0-5°C оксихлорид фосфора (4,45 мл, 47,7 ммоль) по каплям добавляли к ДМФА (4,6 мл, 59,6 ммоль) в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при 0-5 °C в течение 10 минут, и затем дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К вышеупомянутому реакционному раствору при 0-5 °C по каплям добавляли циклопентанон (2,5 г, 29,8 ммоль), который реагировал при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем выливали в ледяную воду (значение pH довели до 5 водным раствором карбоната натрия) и добавляли 100 мл воды. Реакционный раствор экстрагировали петролейным эфиром/этилацетатом = 10/1 (100 мл x 2), и органическую фазу собирали и объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением целевого продукта (2,4 г, выход 62%), который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2: (E)-3-(2-хлорциклопента-1-ен-1-ил)этилакрилат

В атмосфере азота 2-хлорциклопентан-1-ен-1-карбальдегид (2,4 г, 18,4 ммоль) и этокси(формилметил)трифенилфосфоран (6,4 г, 18,4 ммоль) помещали в дихлорметан (30 мл), который подвергали взаимодействию при температуре с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией

на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (3,3 г, выход 89%). $[M+H]^+$ 201,1

Стадия 3: Этил 1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбоксилат

В атмосфере азота к раствору (*E*)-3-(2-хлорциклопента-1-ен-1-ил)этилакрилата (3,3 г, 16,5 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли азид натрия (1,6 г, 24 ммоль), который подвергали взаимодействию при 65°C в течение 16 часов. К реакционному раствору добавляли воду (200 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (700 мг, выход 24%). $[M+H]^+$ 180,1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,81 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 4H), 2,42-2,40 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 3H).

Стадия 4: Этил -1-(2,2-диэтоксиэтил)-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбоксилат

К раствору этил 1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено [*b*] пиррол-2-карбоксилата (700 мг, 3,9 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат цезия (3,2 г, 9,7 ммоль) и бромацетальдегид диэтилацеталь (1,55 г, 7,8 ммоль), который подвергали взаимодействию при 100°C в течение 16 часов. К реакционному раствору добавляли воду (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (1,0 г, выход 92%). $[M+Na]^+$ 318,1

Стадия 5: 1-(2,2-диэтоксиэтил)-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбоновая кислота

К раствору этил-1-(2,2-диэтоксиэтил)-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*] пиррол-2-карбоксилата (1,0 г, 3,6 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (650 мг, 14,4 ммоль), который подвергали взаимодействию при 80 °C в течение 12 часов. Этанол удаляли в вакууме при пониженном давлении, и pH довели до 5-6 концентрированной соляной кислотой, и добавляли воду (20 мл). Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), органическую фазу собирали и объединяли, сушили с безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением целевого продукта (800 мг, выход 83%). $[M-H]^-$ 266,1

Стадия 6: 1-(2,2-диэтоксиэтил)-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбоксамид

При 0-5 °C, в атмосфере азота, к раствору 1-(2,2-диэтоксиэтил)-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*] пиррол-2-карбоновой кислоты (800 мг, 3 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли триэтиламин (0,84 мл, 6 ммоль) и HATU (1,7 г, 4,5 ммоль). После реакции при комнатной температуре в течение 30 минут реакционный раствор выливали в концентрированный водный раствор аммиака (20 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли воду (20 мл), реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2), органическую фазу собирали и объединяли и концентрировали с получением целевого продукта (1,0 г, выход 125%), который непосредственно использовали на следующей стадии.

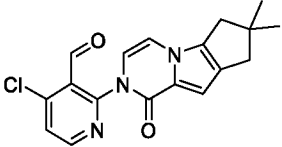
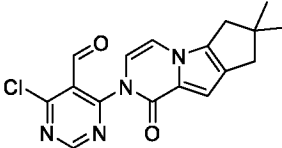
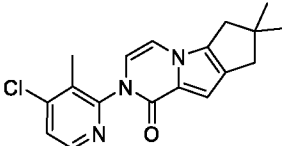
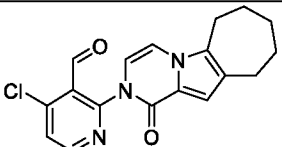
Стадия 7: 7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиазин-1(6*H*)-он

1-(2,2-диэтоксиэтил)-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбоксамид (1,0 г, 3,75 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл), которую подвергали взаимодействию при 100 °С в течение 4 часов (уксусную кислоту удаляли в вакууме при пониженном давлении, значение pH доводили до 8 водным раствором аммиака), добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением целевого продукта (600 мг, выход 92%). $[M+H]^+$ 175,1

10 Стадия 8: 4-хлор-2-(1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-2-ил)никотинальдегид

В атмосфере азота к раствору 7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-1(6*H*)-она (600 мг, 3,5 ммоль) и 2-бром-4-хлорникотинальдегида (1,1 г, 5,1 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли йодид меди (665 мг, 3,5 ммоль), 4,7-диметокси-1,10-фенантролин (580 мг, 2,45 ммоль) и карбонат цезия (2,2 г, 7,0 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 90°С в течение 12 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (400 мг, выход 37%). $[M+H]^+$ 314,0

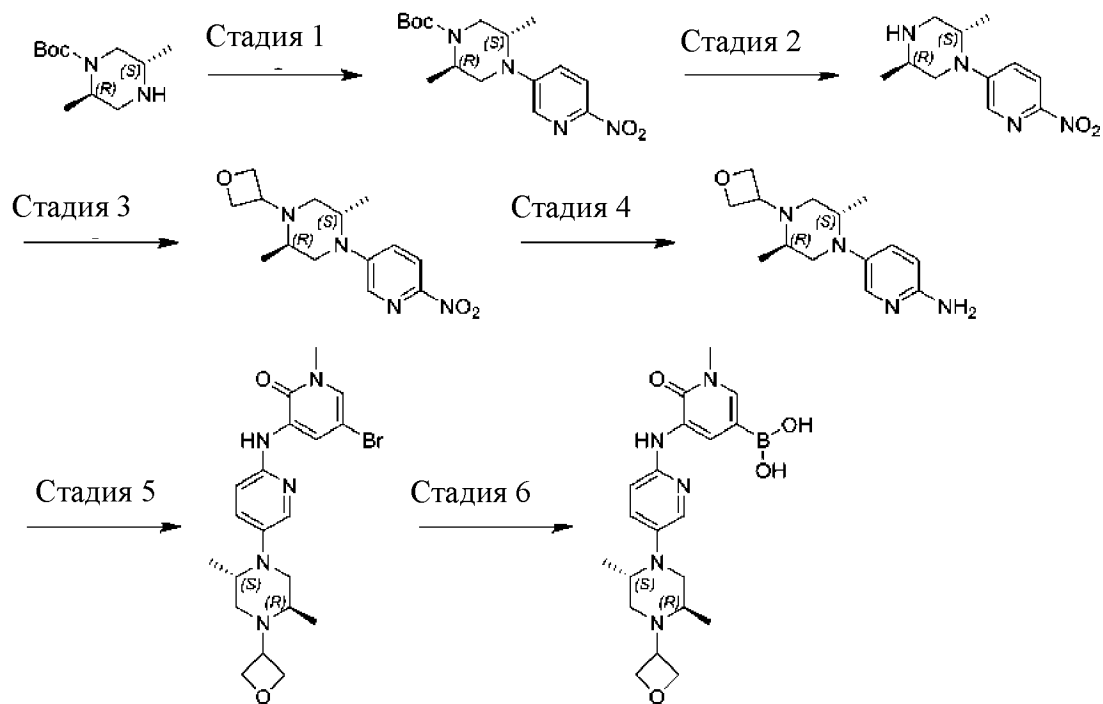
20 Промежуточные соединения в следующей таблице были получены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-1:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-55		342,0
I-64		343,0
I-77		328,0
I-79		342,0

I-80		330,0
I-84		356,1
I-90		328,1
I-95		341,8
I-96		338,0
I-98		386,0, 388,0

Промежуточное соединение I-2

(5-((5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)борная кислота



Стадия 1: трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

В атмосфере азота к раствору 5-бром-2-нитропиридина (7,0 г, 32,7 ммоль) и трет-бутил (2R,5S) -2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (10,0 г, 49,0 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли Xant-phos (3,8 г, 0,64 ммоль), Pd₂(dba)₃ (3,0 г, 0,32 ммоль) и карбонат цезия (21,3 г, 65,3 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 100°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта. [M+H]⁺ 337,1

Стадия 2: (2R,5S)-2,5-диметил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин

В атмосфере азота к раствору трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, в метаноле (10 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого продукта (3,3 г, выход с двух стадий 43%). [M+H]⁺ 237,1

Стадия 3: (2S,5R)-2,5-диметил-1-(6-нитропиридин-3-ил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин

В атмосфере азота к раствору (2R,5S) -2,5-диметил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазина (3,3 г, 14,0 ммоль) и оксетан-3-она (3,1 г, 42,0 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли хлорид цинка (5,7 г, 42,0 ммоль) и цианоборогидрид натрия (2,6 г, 42,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого продукта (3,3 г, выход 80%). [M+H]⁺ 293,1

Стадия 4: 5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин

При комнатной температуре к смеси (2S,5R)-2,5-диметил-1-(6-нитропиридин-3-ил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазина (3,3 г, 11,3 ммоль) и 10% палладий-углерода (с 50% водой, 400 мг) в метаноле (50 мл) добавляли водород, который подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат собирали и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (2,94 г, выход 99%), который непосредственно использовали на следующей стадии. [M+H]⁺ 263,1

Стадия 5: 5-бром-3-((5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метилпиридин-2(1H)-он

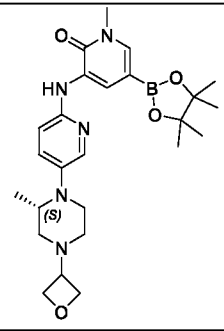
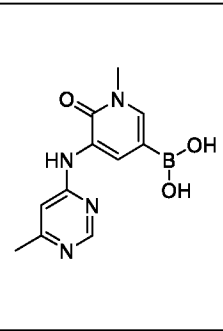
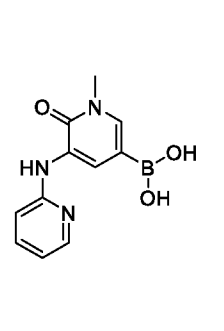
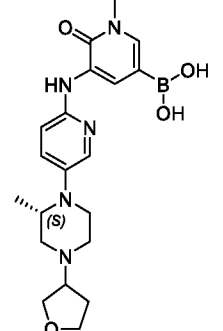
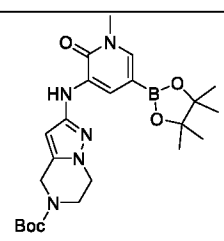
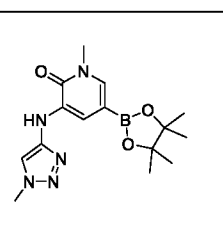
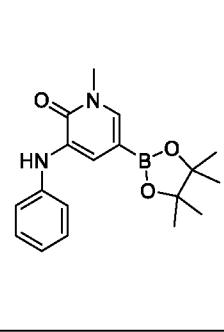
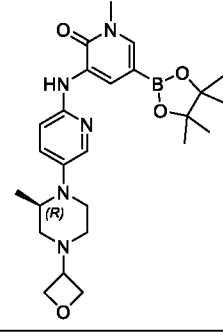
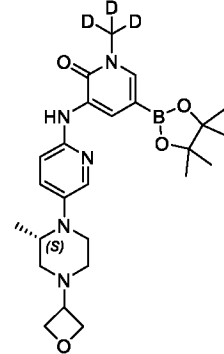
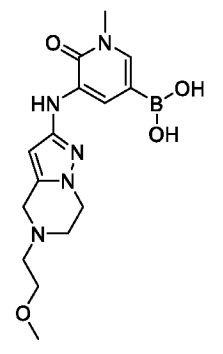
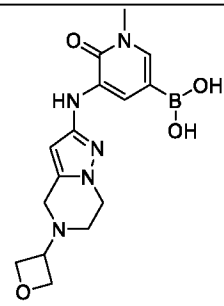
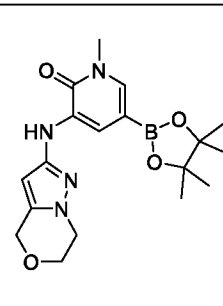
В атмосфере азота к раствору 5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (2,94 г, 11,2 ммоль), 3,5-дибром-1-метилпиридин-2(1H)-она (3,0 г, 11,2 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли Xant-phos (325 мг, 0,56 ммоль), Pd₂(dba)₃ (515 мг, 0,56 ммоль) и карбонат цезия (7,3 г, 22,5 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 100°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением (4,7 г, выход 93%). [M+H]⁺ 448,1, 450,0

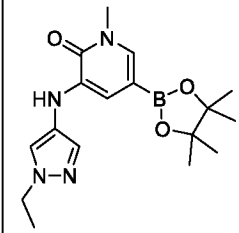
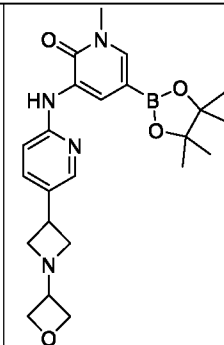
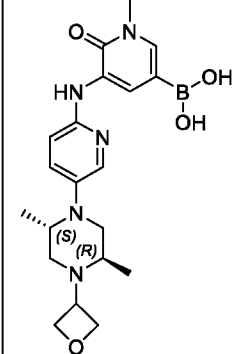
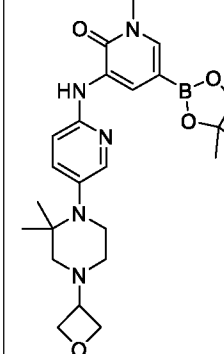
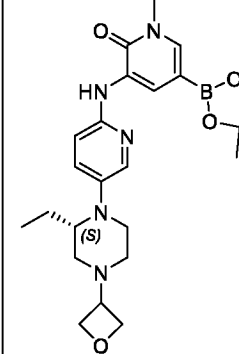
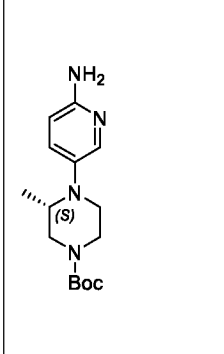
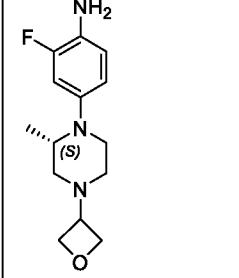
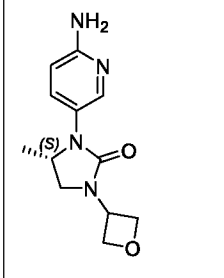
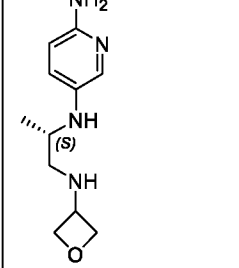
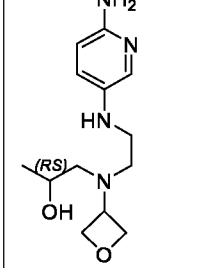
Стадия 6: (5-((5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)борная кислота

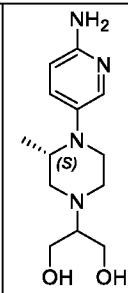
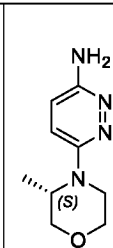
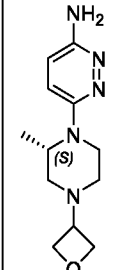
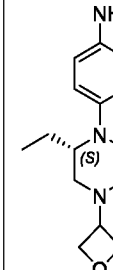
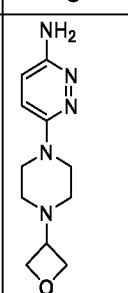
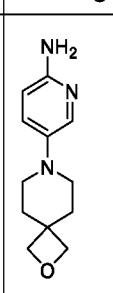
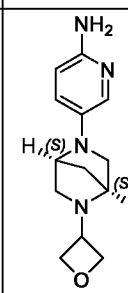
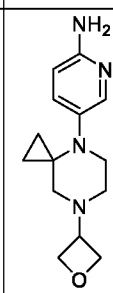
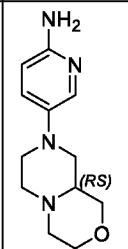
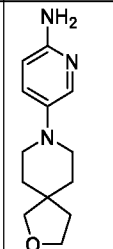
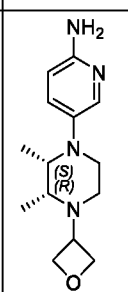
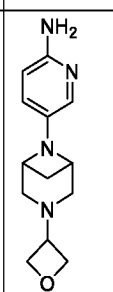
В атмосфере азота к раствору 5-бром-3-((5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (4,7 г, 10,5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (13,3 г, 52,4 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли Xphos (500 мг, 1,05 ммоль), Pd₂(dba)₃ (480 мг, 0,52 ммоль) и ацетат калия (3,0 г, 31,4 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 60°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат собирали и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого соединения (2,3 г, выход 53%). [M+H]⁺ 414,2

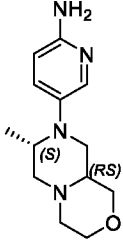
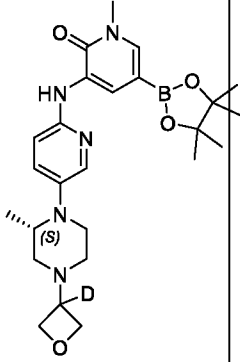
Промежуточные соединения в следующей таблице были получены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-2:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС [M+H] ⁺	Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС [M+H] ⁺
I-7		405,1	I-11		420,1, 422,1
I-14		434,1, 436,1	I-15		346,0
I-18		304,1	I-35		434,0, 436,0

I-54		482,3	I-56		261,1
I-57		246,0	I-65		414,2
I-67		472,2	I-69		332,1
I-73		327,1	I-76		482,2
I-78		485,3	I-134		348,0
I-136		346,0	I-144		373,0

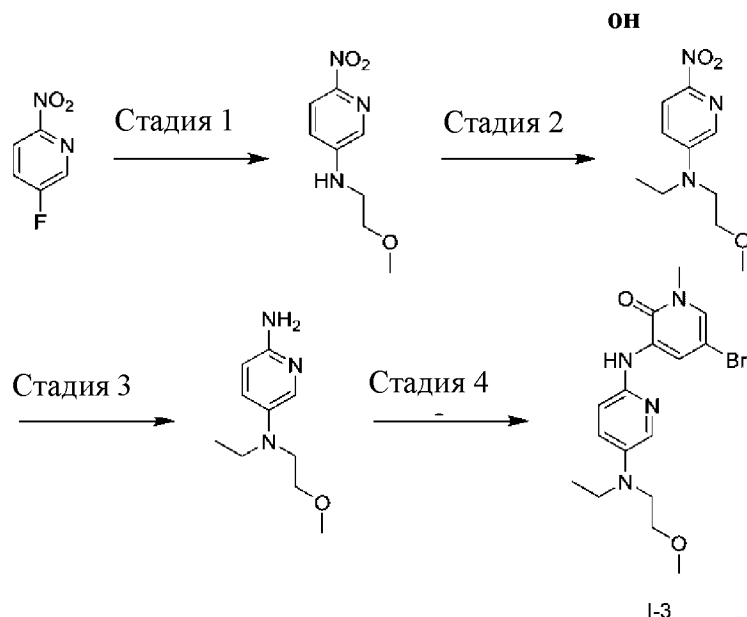
I-145		345,0	I-146		439,0
I-162		414,0	I-166		496,2
I-167		496,2	I-168		293,1
I-169		266,1	I-170		249,1
I-171		223,1	I-172		267,0

I-173		267,0	I-174		249,1
I-175		250,2	I-176		264,2
I-177		236,0	I-178		220,1
I-179		247,0	I-180		261,1
I-181		235,1	I-182		234,1
I-183		263,1	I-184		247,1

I-185		249,1	I-186		483,3
-------	---	-------	-------	---	-------

Промежуточное соединение I-3

5-бром-3-((5-этил(2-метоксиэтил)амино)пиридин-2-ил)амино)-1-метилпиридин-2(1H)-он



5

Стадия 1: N-(2-метоксиэтил)-6-нитропиридин-3-амин

К раствору 5-фтор-2-нитропиридина (4,26 г, 30 ммоль) и 2-метоксиэтиламина (2,48 г, 33 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляли триэтиламин (21,2 г, 210 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 100°C в течение 4 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением целевого продукта (5,92 г, выход 100%). $[M+H]^+$ 198,1

10

15 Стадия 2: N-этил-N-(2-метоксиэтил)-6-нитропиридин-3-амин

При 0-5 °C, в атмосфере азота, к раствору N-(2-метоксиэтил)-6-нитропиридин-3-амин (986 мг, 5,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 60% гидрид натрия (дисперсия минерального масла) (240 мг, 6,0 ммоль) и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли бромэтан, и смесь подвергали взаимодействию при 60°C в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и полученный остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и промывали водой (50 мл). Органическую фазу собирали и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта

20

(1,13 г, выход 100%), который непосредственно использовали на следующей стадии.

$[M+H]^+$ 226,1

Стадия 3: *N*⁵-этил-*N*⁵-(2-метоксиэтил)пиридин-2,5-диамин

При комнатной температуре к смеси *N*-этил-*N*-(2-метоксиэтил)-6-нитропиридин-3-амина (1,13 г, 5,0 ммоль) и 10% палладий-углерода (с 50% водой, 200 мг) в метаноле (20 мл) добавляли водород, который подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат собирали и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого продукта (875 мг, выход 90%). $[M+H]^+$ 196,1

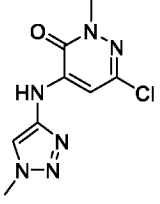
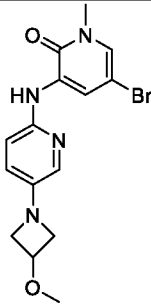
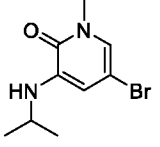
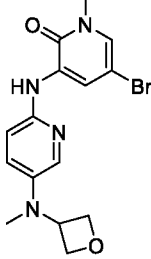
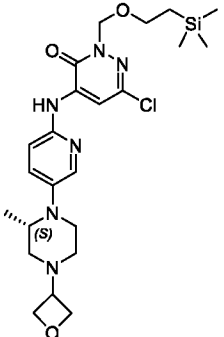
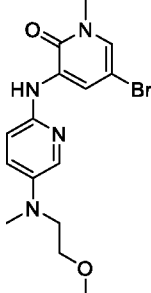
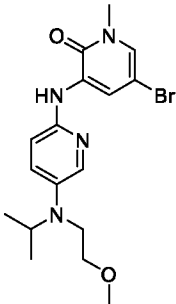
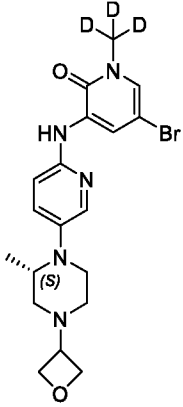
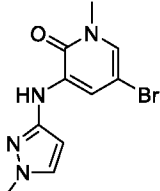
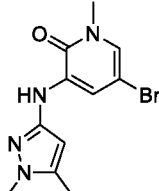
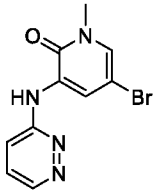
Стадия 4: 5-бром-3-((5-этил(2-метоксиэтил)амино)пиридин-2-ил)амино)-1-метилпиридин-2(1*H*)-он

В атмосфере азота к раствору *N*⁵-этил-*N*⁵-(2-метоксиэтил)пиридин-2,5-диамина (195 мг, 1,0 ммоль), 3,5-дибром-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (267 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Xant-phos (58 мг, 0,1 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,1 ммоль) и карбонат цезия (652 мг, 2,0 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 100°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением целевого продукта (257 мг, выход 67%). $[M+H]^+$ 381,1, 383,1

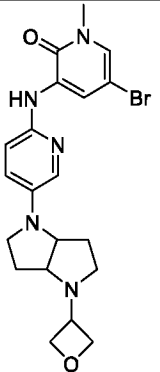
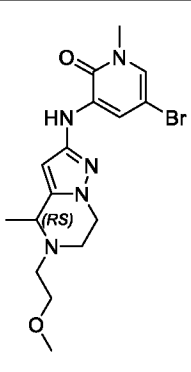
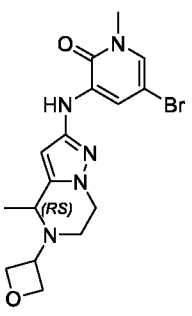
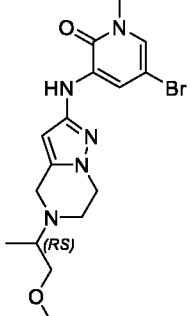
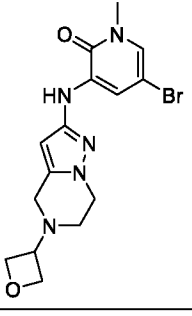
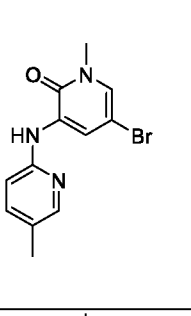
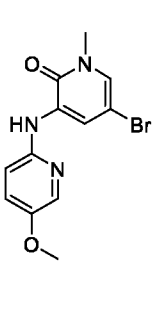
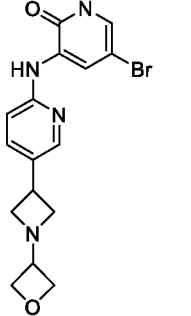
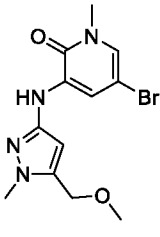
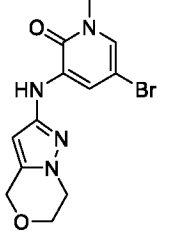
Промежуточные соединения в следующей таблице были получены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-3:

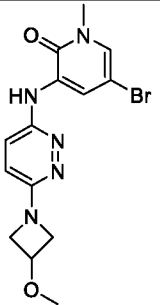
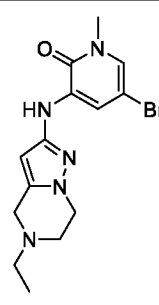
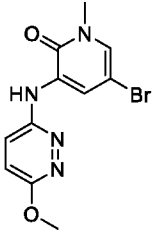
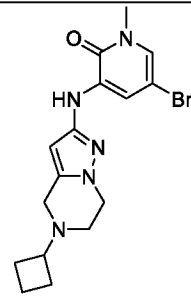
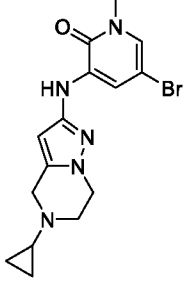
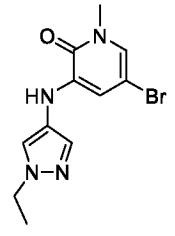
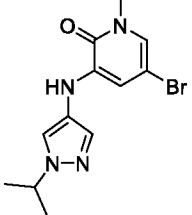
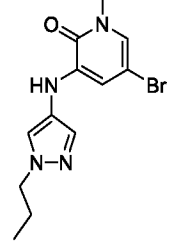
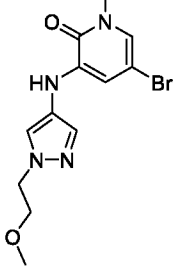
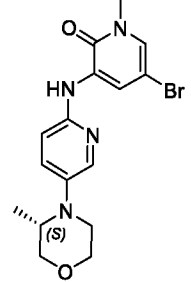
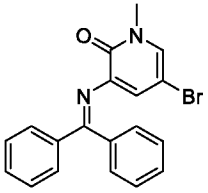
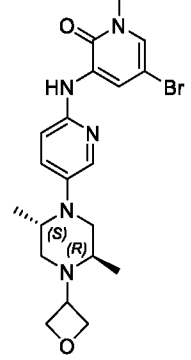
Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$	Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-8		312,0, 313,9	I-9		269,0
I-10		436,1, 438,1	I-12		379,0, 381,0

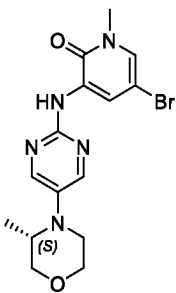
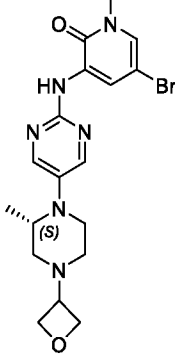
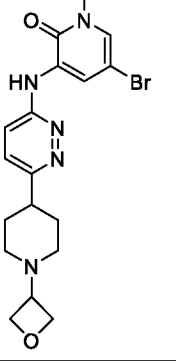
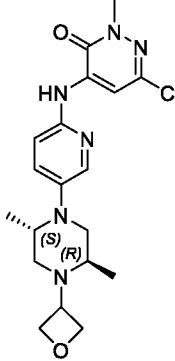
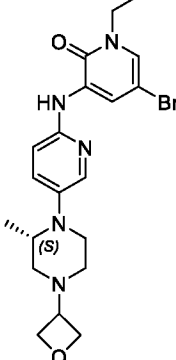
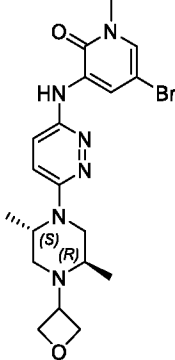
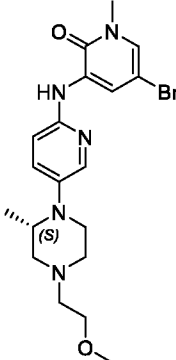
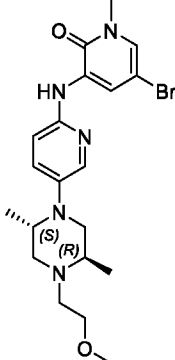
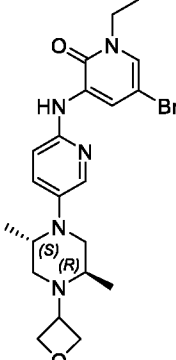
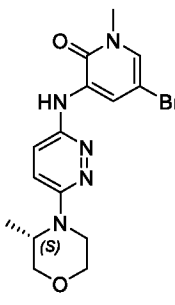
I-17		352,0, 354,0	I-19		390,0
I-20		278,0	I-21		264,0
I-22		434,9, 436,9	I-23		400,1
I-24		391,1	I-25		461,1, 463,1
I-26		298,0, 300,0	I-27		255,0
I-28		392,1, 394,1	I-29		284,0, 286,0

I-30		241,0	I-36		365,0, 367,0
I-40		245,0, 247,0	I-41		365,0, 367,0
I-49		507,2	I-50		367,0, 369,0
I-51		395,1, 397,1	I-81		437,1 439,1
I-100		283,0, 285,0	I-101		297,0, 299,0
I-102		281,0, 283,0	I-103		281,0, 283,0

I-104		295,0, 297,0	I-105		283,0, 285,0
I-106		284,0, 286,0	I-109		298,0, 300,0
I-110		448,1, 450,1	I-111		435,1, 437,1
I-112		448,1, 450,1	I-113		417,1, 419,1
I-115		382,1, 384,1	I-116		403,1, 405,1

I-117		446,1, 448,1	I-118		396,1, 398,1
I-119		394,1, 396,1	I-120		396,1, 398,1
I-122		380,0, 382,0	I-123		294,0, 296,0
I-124		310,0, 312,0	I-130		391,0, 393,0
I-131		327,0, 329,0	I-132		325,0, 327,0

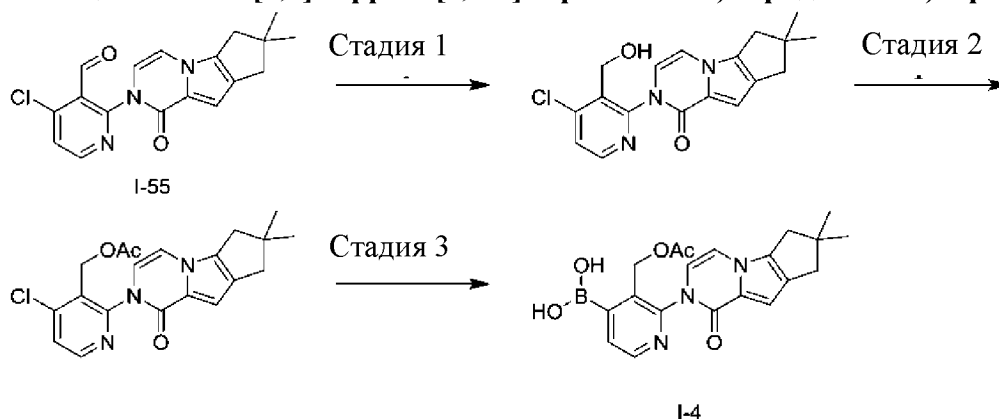
I-133		366,1, 368,0	I-135		352,0, 354,0
I-137		311,0, 313,0	I-138		378,1, 380,1
I-139		364,0, 366,0	I-140		297,0, 299,0
I-141		311,0, 313,0	I-142		311,0, 313,0
I-143		327,0, 329,0	I-147		379,0, 381,0
I-148		367,0, 369,0	I-149		448,1, 450,1

I-150		380,0, 382,0	I-151		435,1, 437,1
I-152		420,7, 422,7	I-153		405,1
I-154		448,1, 450,1	I-155		449,1, 451,1
I-156		436,1, 438,1	I-157		450,1, 452,1
I-158		462,1, 464,1	I-159		380,2, 382,2

I-160		435,1, 437,1	I-161		393,8, 395,8
I-163		450,1, 452,1	I-164		450,1, 452,1
I-187		424,1, 426,1			

Промежуточное соединение I-4

(3-(ацетоксиметил)-2-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-2-ил)пиридин-4-ил)борная кислота



5

Стадия 1: 2-(4-хлор-3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-1(6H)-он

При 0-5 °С, в атмосфере азота, к раствору 4-хлор-2-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-2-ил) никотинальдегида (1,71 г, 5,0 ммоль) (промежуточное соединение I-55) в метаноле (5 мл) и дихлорметане (15 мл) добавляли боргидрид натрия (0,13 г, 3,5 ммоль), и смесь подвергали взаимодействию при этой температуре в течение 10 минут. К реакционному раствору добавляли насыщенный

10

водный раствор хлорида аммония (5 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 2). Органическую фазу собирали, объединяли и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (1,72 г, выход 100%), который непосредственно использовали на следующей стадии. $[M+H]^+$ 344,1

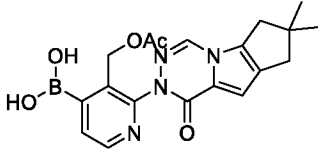
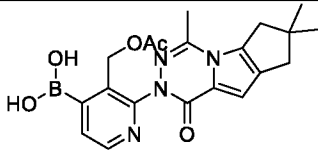
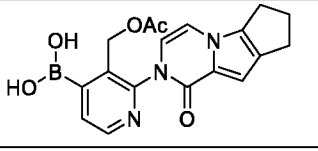
5 Стадия 2: (4-хлор-2-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)пиридин-3-ил)метилловый эфир уксусной кислоты

При 0-5°C, в атмосфере азота, к раствору 2-(4-хлор-3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a] пиразин-1(6H)-она (1,72 г, 5,0 ммоль) и триэтиламина (2,53 г, 25 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли ацетилхлорид (1,18 г, 15 ммоль), и смесь подвергали взаимодействию при этой температуре в течение 1 часа. Воду (20 мл) и дихлорметан (30 мл) добавляли в реакционный раствор, органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (1,65 г, выход 86%). $[M+H]^+$ 386,1

15 Стадия 3: (3-(ацетоксиметил)-2-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)пиридин-4-ил)борная кислота

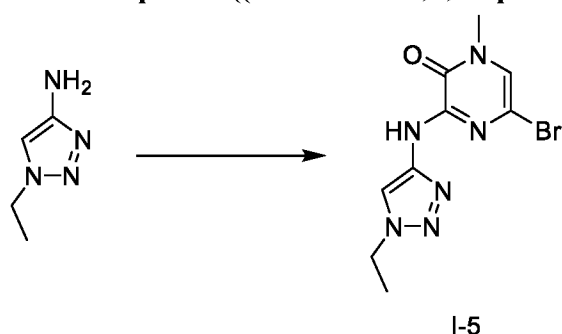
В атмосфере азота к раствору уксусной кислоты (4-хлор-2-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)пиридин-3-ил)метилового сложного эфира (3,0 г, 7,79 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5,9 г, 23,3 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) добавляли Xphos (333 мг, 0,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (570 мг, 0,7 ммоль) и ацетат калия (2,3 г, 23,3 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 90°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого продукта (2,9 г, выход 94%). $[M+H]^+$ 396,1

Промежуточные соединения в следующей таблице были получены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-4:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-114		397,1
I-121		411,1
I-129		368,1

Промежуточное соединение I-5

5-бром-3-((1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-1-метилпиазин-2(1*H*)-он



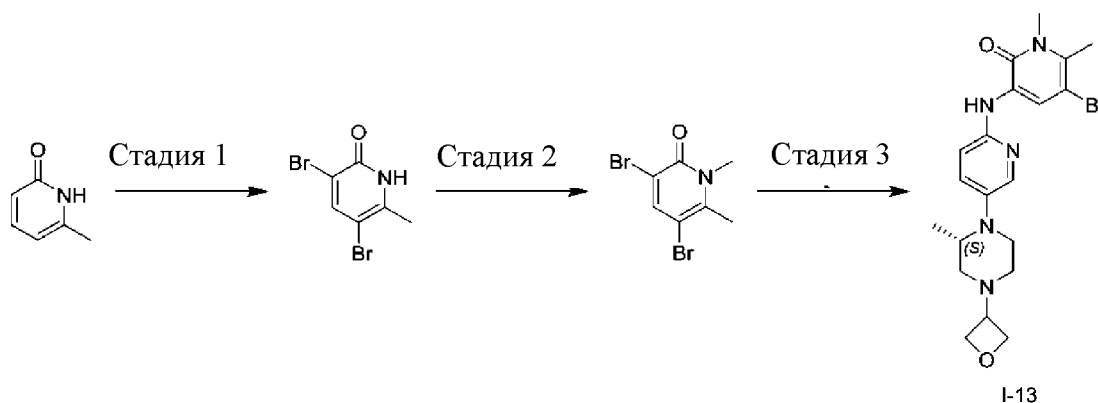
В атмосфере азота 3,5-дибром-1-метилпиазин-2(1*H*)-он (5,0 г, 18,7 ммоль) и 1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-амин (2,1 г, 18,7 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (7 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 120°C в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали метанолом (5 мл) с получением целевого продукта (3,9 г, выход 50%). $[M+H]^+$ 299,0, 301,0

Промежуточное соединение в следующей таблице было получено с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-5:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-6		313,0, 315,0

Промежуточное соединение I-13

(*S*)-5-бром-1,6-диметил-3-((5-(2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-2(1*H*)-он



Стадия 1: 3,5-дибром-6-метилпиридин-2(1*H*)-он

В атмосфере азота к раствору 6-метилпиридин-2(1*H*)-она (949 мг, 8,7 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NBS (3,1 г, 17,4 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл),

и осажденное твердое вещество собирали, и затем промывали метанолом с получением целевого продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 3,5-дибром-1,6-диметилпиридин-2(1H)-он

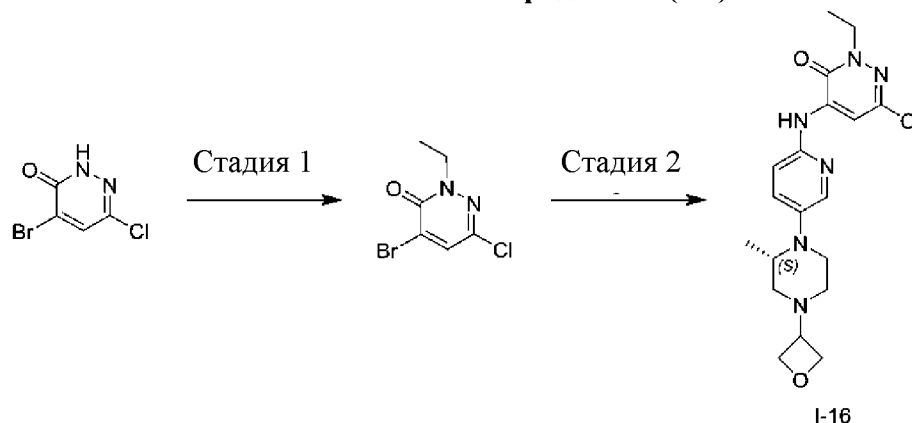
В атмосфере азота к раствору 3,5-дибром-6-метилпиридин-2 (1H)-она (2,3 г, 8,7 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли йодметан (1,3 г, 8,7 ммоль) и карбонат цезия (1,6 г, 11,3 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл), осажденное твердое вещество собирали, а затем твердое вещество промывали метанолом с получением целевого продукта (2,2 г, двухстадийный выход 92%). $[M+H]^+$ 281,8

Стадия 3: (S)-5-бром-1,6-диметил-3-((5-(2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-2(1H)-он

Промежуточное соединение I-13 получали с помощью 3,5-дибром-1,6-диметилпиридин-2(1H)-она и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-2. $[M+H]^+$ 448,1, 450,1

Промежуточное соединение I-16

(S)-6-хлор-2-этил-4-((5-(2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридазин-3(2H)-он



Стадия 1: 4-бром-6-хлор-2-этилпиридазин-3(2H)-он

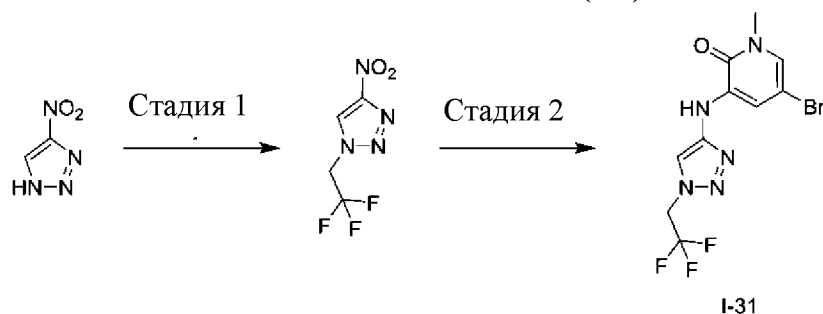
При 0-5 °C, в атмосфере азота, к раствору 4-бром-6-хлор-3(2H)-она (1,0 г, 4,8 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли 60% гидрид натрия (дисперсия минерального масла) (0,46 г, 11,5 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 30 минут, затем добавляли йодэтен (1,5 г, 9,6 ммоль), и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого продукта (0,91 г, выход 80%). $[M+H]^+$ 238,9

Стадия 2: (S)-6-хлор-2-этил-4-((5-(2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино) пиридазин-3(2H)-он

Промежуточное соединение I-16 получали с помощью 4-бром-6-хлор-2-этилпиридазин-3(2H)-она и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-2. $[M+H]^+$ 405,1

Промежуточное соединение I-31

5-бром-1-метил-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиридин-2(1H)-он



5 Стадия 1: 4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,3-триазол

При 0-5 °С, в атмосфере азота, к раствору 4-нитро-1H-1,2,3-триазола (4,0 г, 35,1 ммоль), 2-трифторэтанола (5,12 мл, 43,8 ммоль) и трифенилфосфина (18,4 г, 43,8 ммоль) в тетрагидрофуране (180 мл) добавляли DIAD (13,9 г, 43,8 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 60°C в течение 16 часов, и затем ее охлаждали до комнатной

10 температуры, концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (4,61 г, выход 68%). $[M+H]^+$ 197,0

Стадия 2: 5-бром-1-метил-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиридин-2(1H)-он

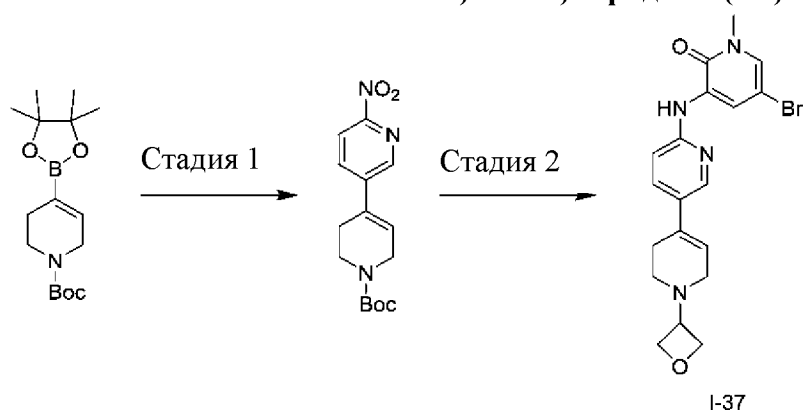
15 Промежуточное соединение I-31 получали с помощью 4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,3-триазола и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-3. $[M+H]^+$ 352,0, 353,9

Промежуточные соединения в следующей таблице были приготовлены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями приготовления промежуточных соединений I-31, I-3 и I-5:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$	Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-32		316,0, 318,0	I-33		317,0, 319,0
I-34		353,0, 354,9	I-42		343,0, 345,0

Промежуточное соединение I-37

5-бром-1-метил-3-((1'-(оксетан-3-ил)-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-биспиридин]-6-ил)амино)пиридин-2(1H)-он



I-37

Стадия 1: трет-бутил 6-нитро-3',6'-дигидро-[3,4'-биспиридин]-1'(2'H)карбоксилат

В атмосфере азота к раствору 1-азот-трет-бутил-4,5-циклогексен-4-бората (4,41 г, 15 ммоль), 5-фтор-2-нитропиридина (3,03 г, 15 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (612 мг, 0,75 ммоль) и карбонат натрия (3,18 г, 30 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 100°C в течение 3 часов, и затем ее охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (4,58 г, выход 100%). [M+H]⁺ 306,1

Стадия 2: 5-бром-1-метил-3-((1'-(оксетан-3-ил)-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-биспиридин]-6-ил)амино)пиридин-2(1H)-он

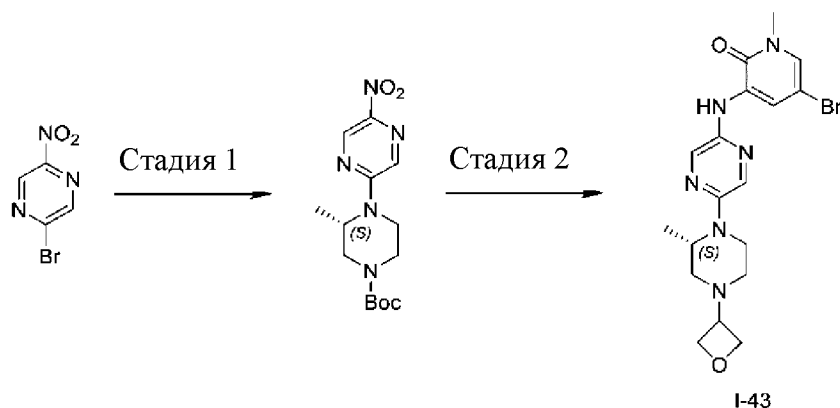
Промежуточное соединение I-37 получали с помощью трет-бутил 6-нитро-3',6'-дигидро-[3,4'-биспиридин]-1'(2'H) карбоксилата и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-2. [M+H]⁺ 417,0, 419,0

Промежуточное соединение в следующей таблице было получено с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-37:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС [M+H] ⁺
I-38		412,0, 414,0

Промежуточное соединение I-43

(S)-5-бром-1-метил-3-((5-(2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперазин-2-ил)амино)пиридин-2(1H)-он



Стадия 1: трет-бутил (S)-3-метил-4-(5-нитропиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

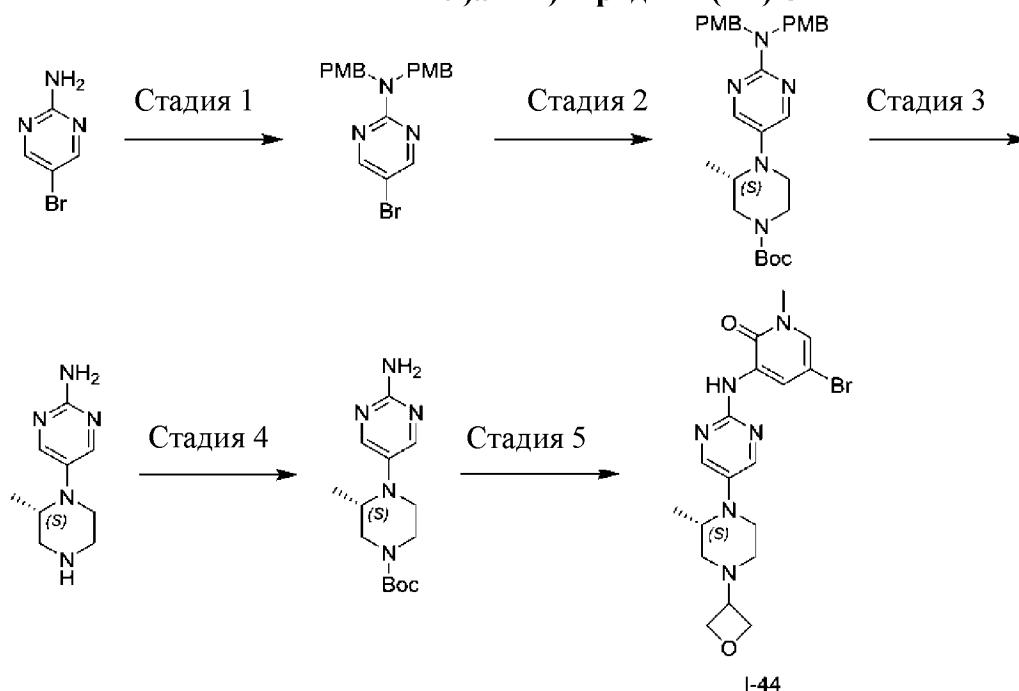
К раствору 2-бром-5-нитропиразина (1,22 г, 6,0 ммоль), трет-бутил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 5,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат калия (1,38 г, 10 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 80°C в течение 4 часов, и затем ее охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (1,50 г, выход 93%). $[M+H-56]^+$ 268,1

Стадия 2: (S)-5-бром-1-метил-3-((5-(2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)амино)пиридин-2(1H)-он

Промежуточное соединение I-43 получали с помощью трет-бутил (S)-3-метил-4-(5-нитропиразин-2-ил) пиперазин-1-карбоксилата и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями для промежуточного соединения I-2. $[M+H]^+$ 435,1, 437,1

Промежуточное соединение I-44

(S)-5-бром-1-метил-3-((5-(2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)амин)пиридин-2(1H)-он



Стадия 1: 5-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)пиримидин-2-амин

При 0-5 °С, в атмосфере азота, к раствору 5-бромпиримидин-2-амин (3,48 г, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли 60% гидрид натрия (дисперсия минерального масла) (1,72 г, 43 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 0-5 °С в течение 30 минут, затем добавляли п-метоксибензилхлорид (7,83 г, 50 ммоль) и продолжали реакцию при 75 °С в течение 8 часов. Реакционный раствор выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (2,07 г, выход 25%). $[M+H]^+$ 414,1, 416,1

10 **Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(2-(бис(4-метоксибензил)амин)пиримидин-5-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат**

В атмосфере азота к раствору 5-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)пиримидин-2-амин (2,07 г, 5,0 ммоль) и трет-бутил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (10,0 г, 49,0 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли BINAP (311 мг, 0,50 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (229 мг, 0,25 ммоль) и трет-бутоксинатрий (960 мг, 10 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 80°C в течение 8 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (1,60 г, выход 30%). $[M+H]^+$ 534,3

20 **Стадия 3: (S)-5-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-амин**

В атмосфере азота раствор трет-бутил (S)-4-(2-(бис(4-метоксибензил)амино)пиримидин-5-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,60 г, 3,0 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии. $[M+H]^+$ 194,1

Стадия 4: трет-бутил (S)-4-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат

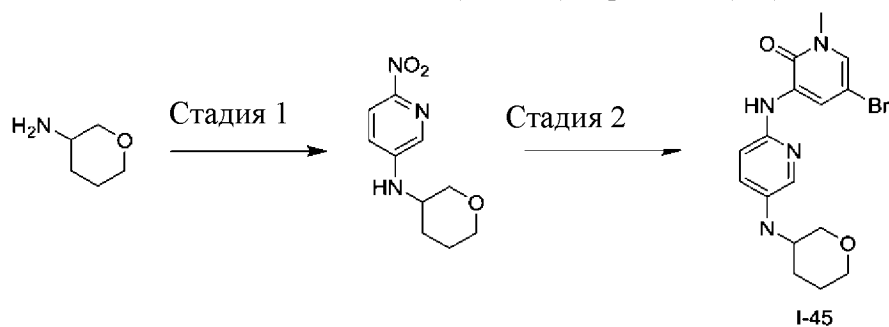
К раствору (S)-5-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-амин, полученному на предыдущей стадии, и ди-трет-бутилдикарбонату (720 мг, 3,3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (455 мг, 4,5 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением целевого продукта (880 мг, выход с двух стадий 100%). $[M+H]^+$ 294,1

Стадия 5: (S)-5-бром-1-метил-3-((5-(2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)амин)пиридин-2(1H)-он

Промежуточное соединение I-44 получали с помощью трет-бутил (S)-4-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-2. $[M+H]^+$ 435,0, 437,0

Промежуточное соединение I-45

5-бром-1-метил-3-((5-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)амино)пиридин-2(1H)-он



Стадия 1: 6-нитро-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-3-амин

- 5 В атмосфере азота к раствору тетрагидро-2H-пиран-3-амина (0,61 г, 6,0 ммоль) и 5-бром-2-нитропиридина (1,46 г, 7,2 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли BINAP (0,37 г, 0,60 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,55 г, 0,60 ммоль) и карбонат цезия (3,91 г, 12 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 100°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при
- 10 пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением целевого продукта (0,72 г, выход 54%). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224,1

Стадия 2: 5-бром-1-метил-3-((5-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)амино)пиридин-2(1H)-он

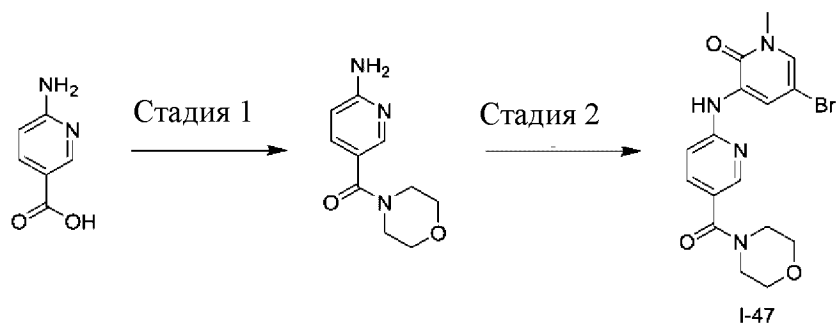
- 15 Промежуточное соединение I-45 получали с применением 6-нитро-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил) пиридин-3-амина и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-3. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,0, 381,0

- Промежуточное соединение в следующей таблице было получено с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения
- 20 промежуточного соединения I-45:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-46		409,0, 411,0

Промежуточное соединение I-47

5-бром-1-метил-3-((5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-2(1H)-он



Стадия 1: (6-аминопиридин-3-ил)(морфолино)кетон

В атмосфере азота раствор 6-аминоникотиновой кислоты (1,38 г, 10 ммоль), CDI (1,95 г, 12 ммоль) в ДМФА (12 мл) подвергали взаимодействию при 70°C в течение 1 часа, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли морфолин (1,74 г, 20 ммоль), и смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением целевого продукта (1,05 г, выход 51%). $[M+H]^+$ 208,1

Стадия 2: 5-бром-1-метил-3-((5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-2(1H)-он

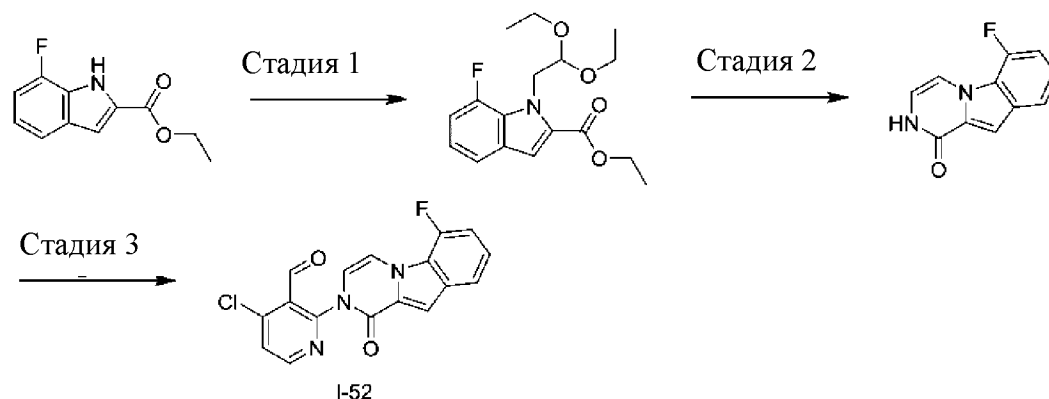
Промежуточное соединение I-47 получали с применением (6-аминопиридин-3-ил)(морфолино)кетона и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-3. $[M+H]^+$ 393,0, 395,0

Промежуточные соединения в следующей таблице были получены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-47:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-48		406,0, 408,0
I-165		396,0, 398,0

Промежуточное соединение I-52

4-хлор-2-(6-фтор-1-оксопиазино[1,2-*a*]индол-2(1H)-ил)никотинальдегид



Стадия 1: Этил 1-(2,2-диэтоксиэтил)-7-фтор-1H-индол-2-карбоксилат

К раствору этил-7-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (2,07 г, 10 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (4,0 г, 20 ммоль) и карбонат цезия (8,2 г, 25 ммоль).

- 5 Смесь подвергали взаимодействию при 110°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (2,5 г, выход 77%). $[M+H-EtOH]^+$ 278,1

10 Стадия 2: 6-фторпиазино[1,2-а]индол-1(2H)-он

К раствору этил-1-(2,2-диэтоксиэтил)-7-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (2,5 г, 7,7 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли ацетат аммония (12 г, 154 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 110°C в течение 16 часов, и затем ее охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и

15 полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (2,5 г, выход 77%). $[M+H]^+$ 203,0

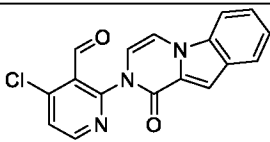
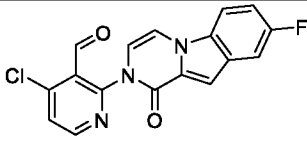
Стадия 3: 4-хлор-2-(6-фтор-1-оксопиазино[1,2-а]индол-2(1H)-ил)никотинальдегид

Промежуточное соединение I-52 получали с 6-фторпиазино [1,2-а] индол-1 (2H)-оном и соответствующими реагентами в соответствии с соответствующими стадиями

20 промежуточного соединения I-1. $[M+H]^+$ 342,0

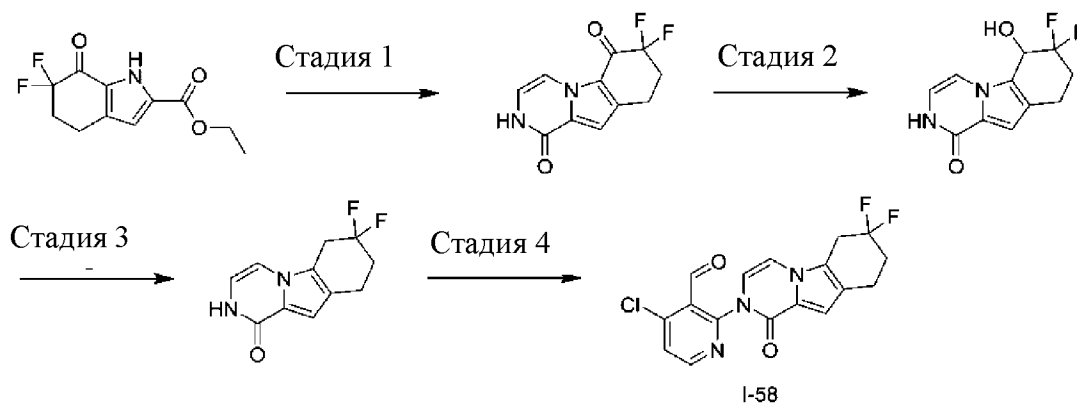
Промежуточные соединения в следующей таблице были получены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточных соединений I-52 и I-1:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-53		342,0
I-59		342,0
I-66		325,0

I-70		324,0
I-71		342,0

Промежуточное соединение I-58

4-хлор-2-(7,7-дифтор-1-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-2(1*H*)-ил)никотинальдегид



5

Стадия 1: 7,7-дифтор-8,9-дигидропиразино[1,2-*a*]индол-1,6(2*H*,7*H*)-дион

Целевое соединение получали с применением этил-6,6-фтор-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоксилата в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-1. $[M+H]^+$ 239,0

10 Стадия 2: 7,7-дифтор-6-гидроксил-6,7,8,9-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-1(2*H*)-он

При 0-5 °С, в атмосфере азота, к раствору 7,7-дифтор-8,9-дигидропиразино[1,2-*a*]индол-1,6(2*H*,7*H*)-диона (500 мг, 2,1 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли боргидрид натрия (239 мг, 6,3 ммоль), и смесь подвергали взаимодействию при этой температуре в течение 10 минут. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 2).

15

Органическую фазу собирали, объединяли и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3: 7,7-дифтор-6,7,8,9-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-1(2*H*)-он

20

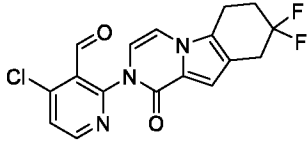
В атмосфере азота к раствору 7,7-дифтор-6-гидроксил-6,7,8,9-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-1(2*H*)-она, полученному на предыдущей стадии, в трифторуксусной кислоте (5 мл) добавляли триэтилсилан (771 мг, 6,3 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 2). Органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого продукта (120 мг, выход с двух стадий 26%). $[M+H]^+$ 225,0

25

Стадия 4: 4-хлор-2-(7,7-дифтор-1-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-2(1*H*)-ил)никотинальдегид

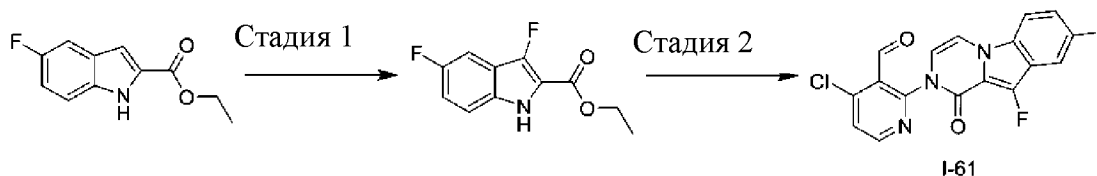
Промежуточное соединение I-58 получали с применением 7,7-дифтор-6,7,8,9-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-1(2*H*)-она и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-1. $[M+H]^+$ 364,0

Промежуточное соединение в следующей таблице было получено с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-58:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-60		364,0

Промежуточное соединение I-61

4-хлор-2-(8,10-дифтор-1-оксопиразино[1,2-*a*]индол-2(1*H*)-ил)никотинальдегид



Стадия 1: Этил 3,5-дифтор-1*H*-индол-2-карбоксилат

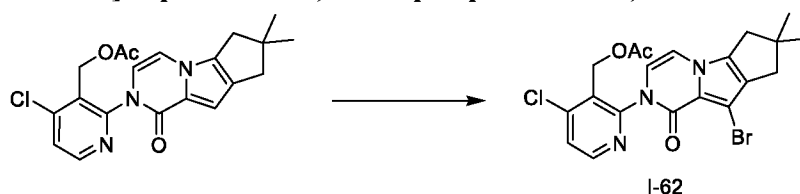
При 0-5 °С, в атмосфере азота, к раствору этил-5-фтор-1*H*-индол-2-карбоксилата (4,14 г, 20 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли Selectfluor (7,08 г, 20 ммоль), и смесь подвергали взаимодействию при этой температуре в течение 16 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и воду (100 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органическую фазу собирали и объединяли, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением целевого продукта (2,4 г, выход 53%). $[M+H]^+$ 226,0.

Стадия 2: 4-хлор-2-(8,10-дифтор-1-оксопиразино[1,2-*a*]индол-2(1*H*)-ил)никотинальдегид

Промежуточное соединение I-61 получали с помощью этил 3,5-дифтор-1*H*-индол-2-карбоксилата и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-52. $[M+H]^+$ 360,0

Промежуточное соединение I-62

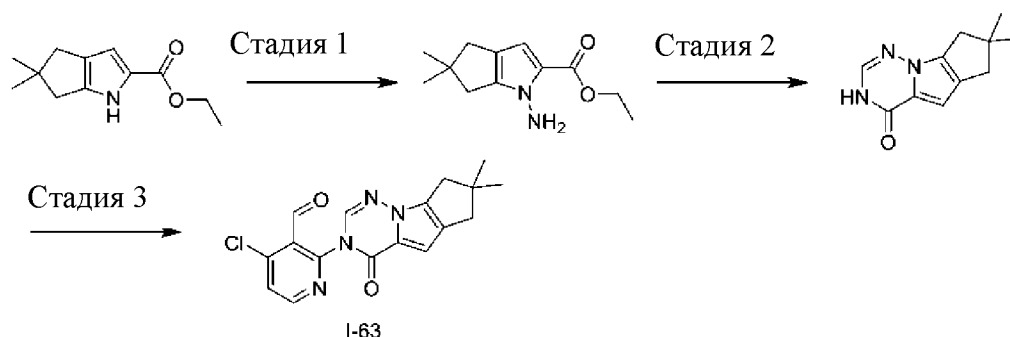
(2-(9-бром-7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-2-ил)-4-хлорпиридин-3-ил)метилловый эфир уксусной кислоты



При 0°C к раствору уксусной кислоты (4-хлор-2-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-2-ил)пиридин-3-ил)метилового эфира (800 мг, 2,07 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли NBS (367 мг, 2,07 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 16 часов, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу собирали и объединяли, сушили с помощью безводного сульфата натрия, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (800 мг, выход 83%). $[M+H]^+$ 464,0, 466,0

Промежуточное соединение I-63

4-хлор-2-(7,7-диметил-4-оксо-4,6,7,8-тетрагидро-3*H*-циклопента[4,5]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-3-ил)никотинальдегид



Стадия 1: Этил 1-амино-5,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбоксилат

При 0-5 °C, в атмосфере азота, к раствору этил-5,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбоксилата (5,0 г, 24,1 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли 60% гидрид натрия (дисперсия минерального масла) (1,06 г, 26,5 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 0-5 °C в течение 30 минут, затем *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (5,3 г, 26,5 ммоль) добавляли к реакционному раствору, и смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (4,3 г, выход 75%). $[M+H]^+$ 223,0

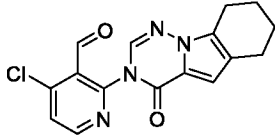
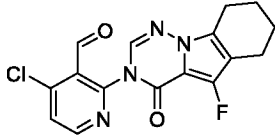
Стадия 2: 7,7-диметил-7,8-дигидро-3*H*-циклопента[4,5]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-он

В атмосфере азота к смеси этил-1-амино-5,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбоксилата (4,3 г, 19,3 ммоль) и формамида (30 мл) добавляли ацетат аммония (7,4 г, 96,5 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 140°C в течение 16 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, и остаток на фильтре собирали и промывали метанолом с получением целевого продукта (3,1 г, выход 80%). $[M+H]^+$ 204,0

Стадия 3: 4-хлор-2-(7,7-диметил-4-оксо-4,6,7,8-тетрагидро-3*H*-циклопента[4,5]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-3-ил)никотинальдегид

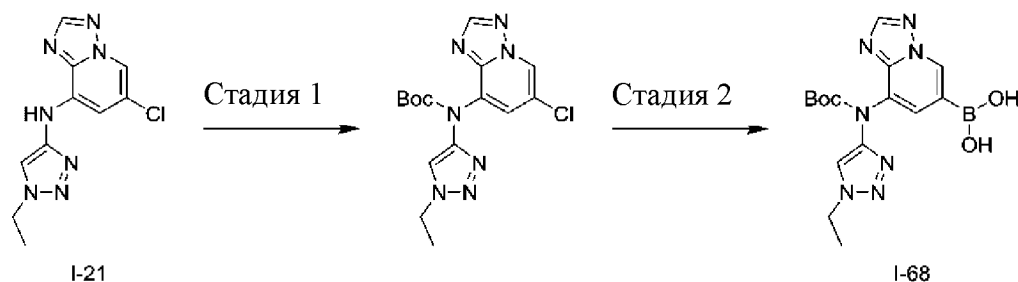
Промежуточное соединение I-63 получали с применением 7,7-диметил-7,8-дигидро-3*H*-циклопента [4,5] пирроло [2,1-*f*][1,2,4] триазин-4(6*H*)-она и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-1. $[M+H]^+$ 343,1

- 5 Промежуточные соединения в следующей таблице были получены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-63:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-93		329,0
I-97		347,0

Промежуточное соединение I-68

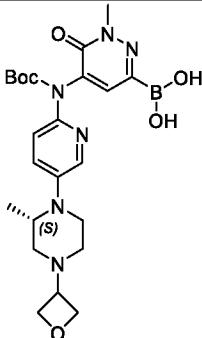
- 10 (8-((трет-бутоксикарбонил) (1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)борная кислота



Промежуточное соединение I-68 готовили с применением промежуточного соединения I-21 и соответствующих реагентов в соответствии со стадией 1

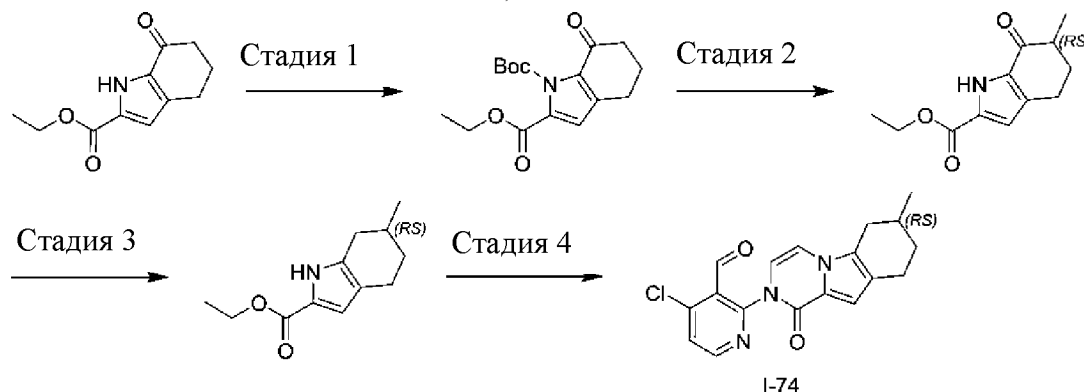
- 15 промежуточного соединения I-74 и стадией 6 промежуточного соединения I-2. $[M+H]^+$ 374,1

Промежуточное соединение в следующей таблице было получено с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-68:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-72		501,2

Промежуточное соединение I-74

4-хлор-2-(7-метил-1-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-2(1*H*)-ил)никотинальдегид



5

Стадия 1: 7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-1,2-дикарбоновой кислоты 1-(трет-бутил)эфир 2-этиловый эфир

К раствору этил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоксилата (2,07 г, 10 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (7,51 г, 30 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (0,12 г, 1,0 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (3,07 г, выход 100%). $[M+Na]^+$ 330,3

10

Стадия 2: Этил-6-метил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоксилат

При -78 °С, в атмосфере азота, к раствору 7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-1,2-дикарбоновой кислоты 1-(трет-бутил)эфира 2-этилового эфира (3,07 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли 1 М раствор HMDSLi/тетрагидрофурана (24 мл, 24 ммоль), смесь естественным образом нагревали до 0 °С, и реакцию продолжали в течение 30 минут. При -78°С, к реакционному раствору по каплям добавляли йодметан (3,41 г, 24 ммоль), смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры, и реакцию продолжали в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до 0 °С и гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония, экстрагированного этилацетатом (50 мл x 2). Органическую фазу собирали и объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. В атмосфере азота, полученный остаток раствора трифторуксусной кислоты (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта (1,19 г, выход 54%). $[M+H]^+$ 221,1

20

25

30

Стадия 3: Этил 6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоксилат

В атмосфере азота к раствору этил 6-метил-7-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоксилата (1,19 г, 5,38 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) добавляли триэтилсилан (2,5 мл). Смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток

35

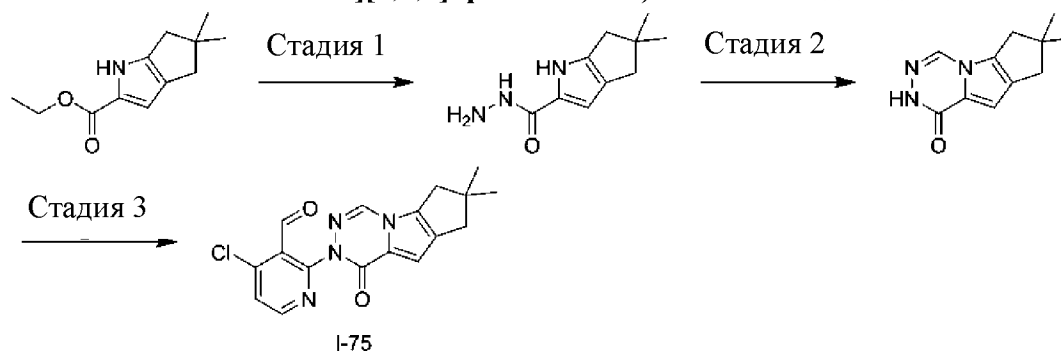
очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого продукта (980 мг, выход 88%). $[M+H]^+$ 208,1

Стадия 4: 4-хлор-2-(7-метил-1-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-2(1*H*)-ил)никотинальдегид

- 5 Промежуточное соединение I-74 получали с применением этил-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоксилата и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-1. $[M+H]^+$ 342,0

Промежуточное соединение I-75

- 10 **4-хлор-2-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-2-ил)никотинальдегид**



Стадия 1: 5,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбогидразид

- 15 Раствор этил-5,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбоксилата (2,49 г, 12 ммоль), водный раствор гидразингидрата (20 мл, 36 ммоль) в этаноле (8 мл) подвергали реакции в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой, и остаток на фильтре собирали и сушили в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (2,09 г, выход 90%). $[M+H]^+$ 194,1

- 20 **Стадия 2: 7,7-диметил-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-1(6*H*)-он**

- 25 В атмосфере азота раствор 5,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[*b*]пиррол-2-карбогидразида (2,09 г, 10,5 ммоль), триэтил ортоформата (3,11 г, 21,0 ммоль) в ДМФА (8 мл) подвергали взаимодействию при 160°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали метанолом, и фильтровальный осадок собирали и сушили в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (1,65 г, выход 77%). $[M+H]^+$ 204,1

- 30 **Стадия 3: 4-хлор-2-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-2-ил)никотинальдегид**

- 35 Промежуточное соединение I-75 получали с применением 7,7-диметил-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-1(6*H*)-она и соответствующих реагентов в соответствии с соответствующими стадиями промежуточного соединения I-1. $[M+H]^+$ 343,1

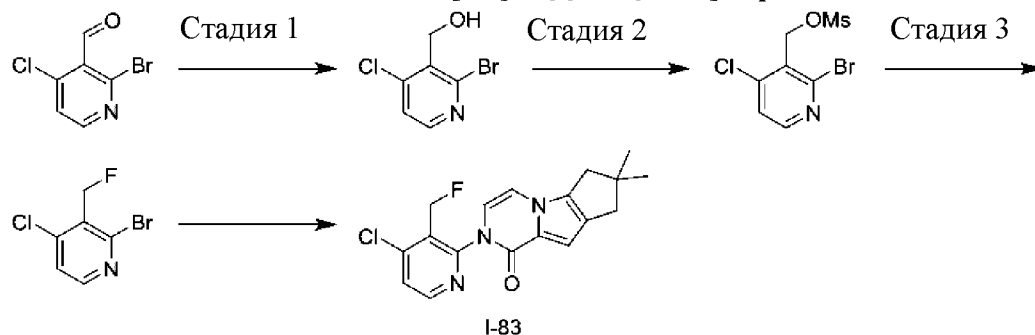
Промежуточные соединения в следующей таблице были получены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-75:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС [M+H] ⁺
I-82		357,1
I-85		342,8
I-86		343,0
I-87		325,0
I-88		328,8
I-89		343,0
I-94		347,0

Промежуточное соединение I-83

2-(4-хлор-3-(фторметил)пиридин-2-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-1(6H)-он

5



Стадия 1: (2-бром-4-хлорпиридин-3-ил)метанол

При 0-5°C к раствору 2-бром-4-хлорникотинальдегида (2,7 г, 12,2 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и метаноле (10 мл) добавляли боргидрид натрия (325 мг, 8,6 ммоль) и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили добавлением воды в реакционный раствор, и экстрагировали дихлорметаном,

10

органическую фазу собирали и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (2,5 г, выход 92%).

Стадия 2: (2-бром-4-хлорпиридин-3-ил)метил метансульфонат

- 5 При 0-5 °С к раствору (2-бром-4-хлорпиридин-3-ил) метанола (1,0 г, 4,5 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли метансульфонилхлорид (573 мг, 5,0 ммоль), и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили добавлением воды к реакционному раствору и экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу собирали и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат собирали, концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (1,35 г, выход 100%), который непосредственно использовали на следующей стадии. $[M+H]^+$ 299,9, 301,9

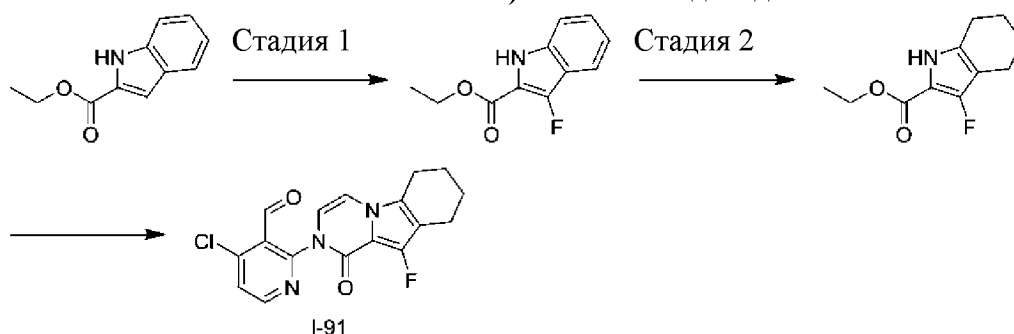
Стадия 3: 2-бром-4-хлор-3-(фторметил)пиридин

- 15 К раствору (2-бром-4-хлорпиридин-3-ил) метил метансульфоната (1,35 г, 5,0 ммоль) в высушенном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 1М фторид тетрабутиламмония/тетрагидрофуран (5,0 мл, 5,0 ммоль) и перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением воды к реакционному раствору и экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и полученный остаток обрабатывали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (700 мг, выход 62%). $[M+H]^+$ 223,9, 225,9

- 25 2-(4-хлор-3-(фторметил) пиридин-2-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента [4,5]пирроло[1,2-*a*]пиазин-1(6H)-он получали с применением соответствующих материалов и реагентов согласно стадии получения 8 промежуточного соединения I-1. $[M+H]^+$ 346,1

Промежуточное соединение I-91

4-хлор-2-(10-фтор-1-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиазино[1,2-*a*]индол-2(1H)-ил)никотинальдегид



Стадия 1: Этил-3-фтор-1H-индол-2-карбоксилат

- 35 К раствору этил-1H-индол-2-карбоксилата (35,0 г, 185 ммоль) в ацетонитриле (1,75 л) добавляли соль 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизазиобикло[2.2.2]октанди(тетрафторборной кислоты) (65,5 г, 1185 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного солевого раствора, органическую фазу собирали, и концентрировали под вакуумом при пониженном

давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (18,0 г, выход 47%).

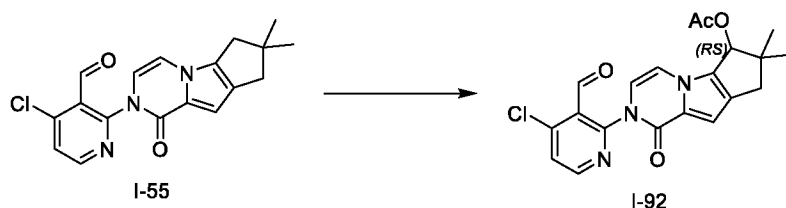
Стадия 2: Этил 3-фтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксилат

К раствору этил 3-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (10,5 г, 50,7 ммоль) в уксусной кислоте (210 мл) добавляли диоксид платины (1,57 г, 1185 ммоль). При перемешивании при комнатной температуре реакционный раствор вводили с водородом и подвергали взаимодействию в течение 8 часов. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и полученный остаток разбавляли путем добавления воды и нейтрализовали до pH = 8 водным раствором аммиака. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом, собирали органическую фазу и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (10,5 г, выход 98%). $[M+H]^+$ 212,0

4-хлор-2-(10-фтор-1-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиразино[1,2-*a*]индол-2(1H)-ил) никотинальдегид получали с применением соответствующих материалов и реагентов согласно стадиям получения 5-8 промежуточного соединения I-1. $[M+H]^+$ 346,0

Промежуточное соединение I-92

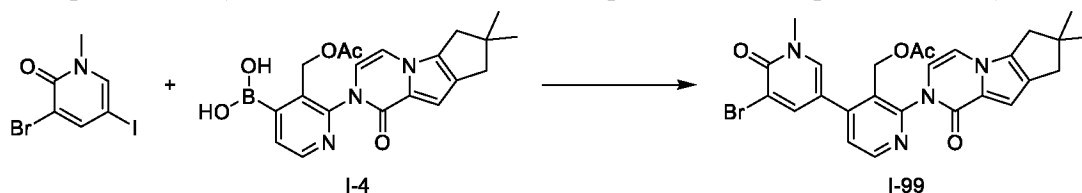
(*RS*)-2-(4-хлор-3-пиридинкарбоксальдегид-2-ил)-7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-6-ил ацетат



К раствору промежуточного соединения I-55 (1,0 г, 3,0 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли ацетат свинца (2,0 г, 4,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и полученный остаток разбавляли с помощью добавления воды и нейтрализовали до pH = 8 с помощью водного раствора аммиака. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого продукта (600 мг, выход 50%). $[M+H]^+$ 400,0

Промежуточное соединение I-99

(5-бром-2'-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-2-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро- [3,4'-биспиридин]-3'-ил) метилацетат

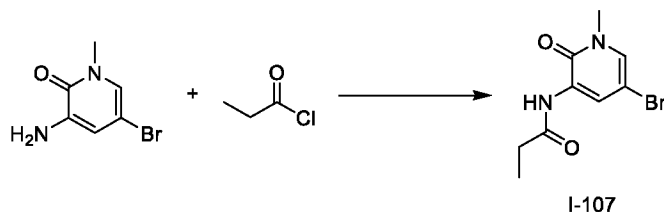


В атмосфере азота раствор 3-бром-5-йод-1-метилпиридин-2(1H)-она (626 мг, 2,0 ммоль), промежуточного соединения I-4 (790 мг, 2,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (162 мг,

0,20 ммоль), Xphos (94 мг, 0,20 ммоль) и фосфата калия (848 мг, 4,0 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и воде (2 мл) подвергали взаимодействию при 30°C в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с
5 получением целевого продукта. $[M+H]^+$ 537,1, 539,1

Промежуточное соединение I-107

N-(5-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропанамид



10 В атмосфере азота к раствору 3-амино-5-бром-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (609 мг, 3,0 ммоль), пропионилхлорида (416 мг, 4,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли триэтиламин (455 мг, 4,5 ммоль) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при
15 пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением целевого продукта. $[M+H]^+$ 259,0, 261,0

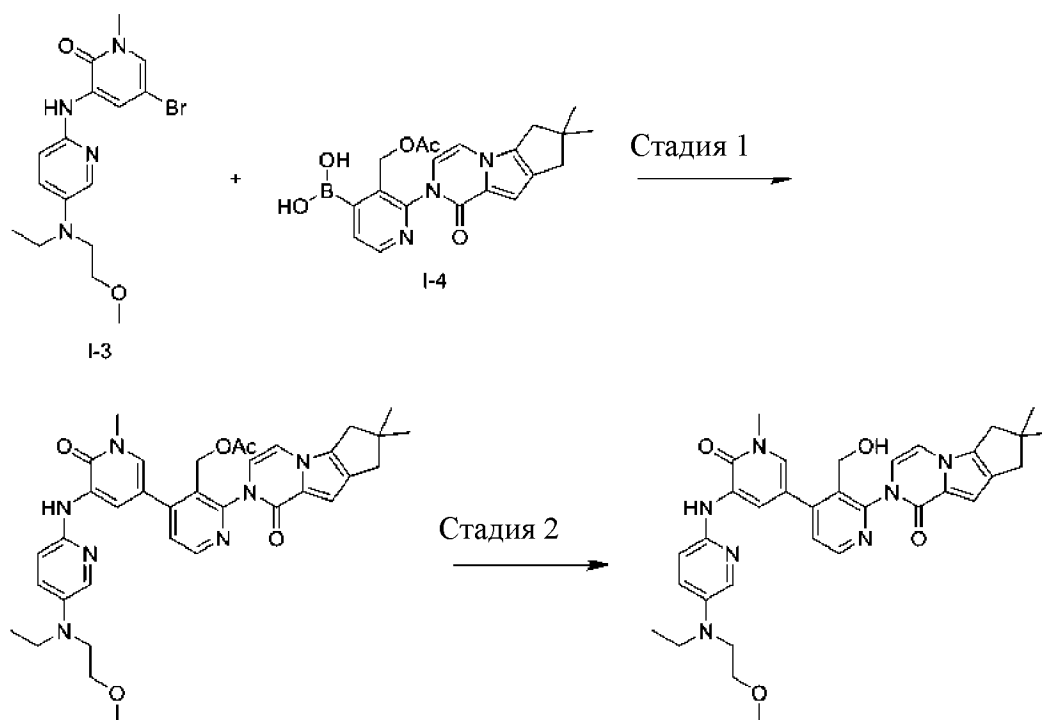
Промежуточные соединения в следующей таблице были получены с соответствующими материалами и реагентами в соответствии со стадиями получения промежуточного соединения I-107:

Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$	Промежуточное соединение	Структурная формула	ЖХ-МС $[M+H]^+$
I-108		259,0, 261,0	I-127		285,0, 287,0
I-128		307,0, 309,0			

20

Соединение 1

2-(5-((5-(этил (2-метоксиэтил)амино)пиридин-2-ил)амино)-3'-(гидроксиметил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пирозин-1(6*H*)-он



Стадия 1: (2'-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-5-((5-(этил (2-метоксиэтил)амино)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-3'-ил)метилловый эфир уксусной кислоты

В атмосфере азота к раствору промежуточного соединения I-3 (126 мг, 0,33 ммоль) и промежуточного соединения I-4 (134 мг, 0,33 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) и воде (0,5 мл) добавляли Xphos (31 мг, 0,066 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (27 мг, 0,033 ммоль) и тригидрат фосфата калия (264 мг, 0,99 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 100°C в течение 4 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением целевого продукта. [M+H]⁺ 652,3

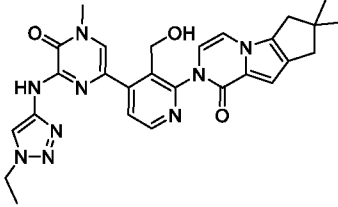
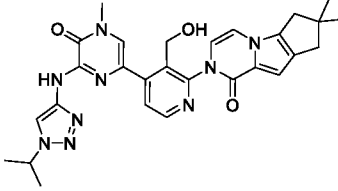
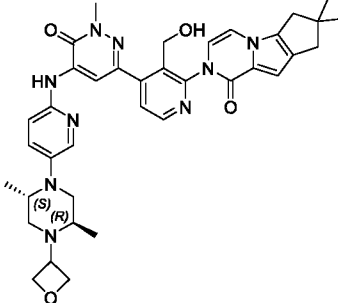
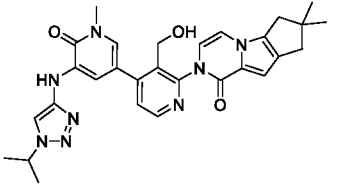
Стадия 2: 2-(5-((5-(этил (2-метоксиэтил)амино)пиридин-2-ил)амино)-3'-(гидроксиметил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-1(6H)-он

К раствору (2'-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-5-((5-(этил (2-метоксиэтил)амино)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-3'-ил)метилового эфира уксусной кислоты, полученного на стадии 1, в метаноле (5 мл) добавляли карбонат калия (137 мг, 0,99 ммоль), который подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией (метанол/дихлорметан = 1/20) с получением целевого продукта (100 мг, выход с двух стадий 50%). [M+H]⁺ 610,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,57-8,51 (m, 1H), 8,42-8,37 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,69 (s, 3H),

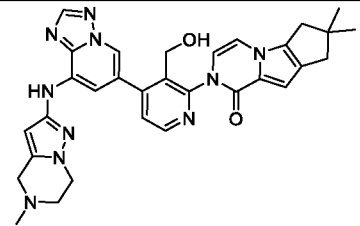
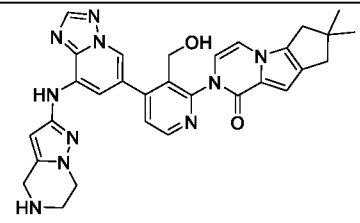
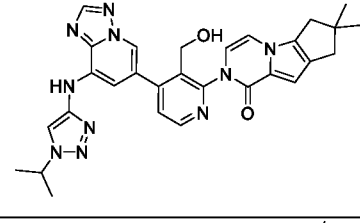
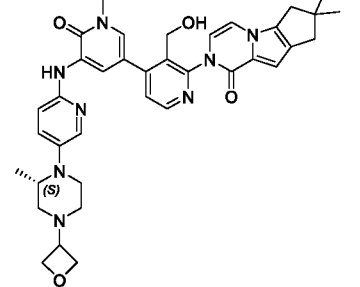
3,53-3,50 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,39- 3,34 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H), 1,13-1,08 (m, 3H).

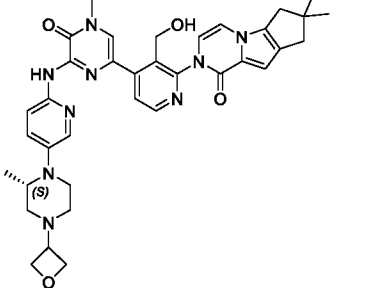
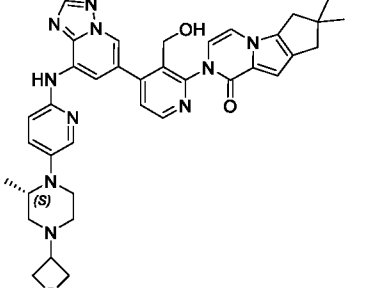
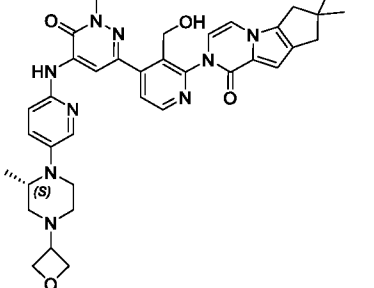
Соединения в следующей таблице получали с применением соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствии со стадиями получения

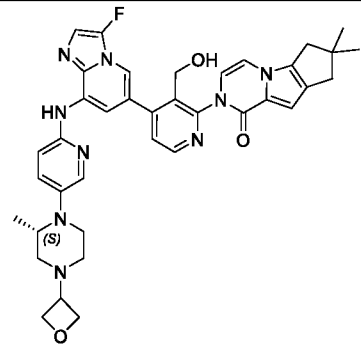
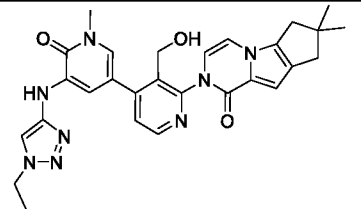
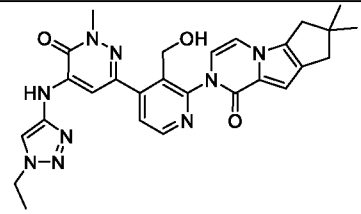
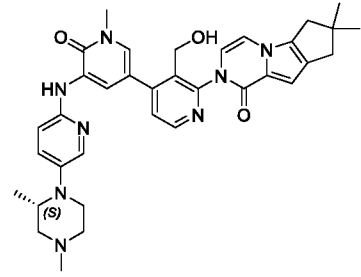
5 соединения 1:

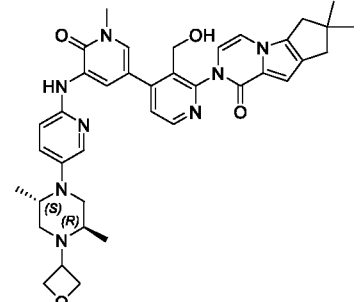
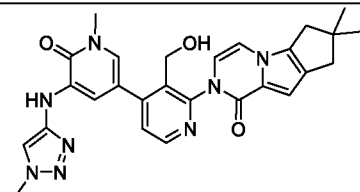
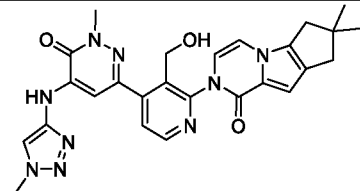
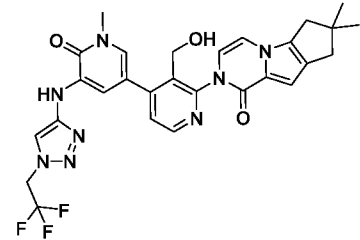
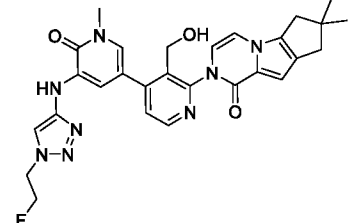
Соединение	Структурная формула	ЖХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР	Промежуточное соединение
3		528,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,57-1,49 (m, 3H), 1,31-1,27 (m, 6H).	I-5 и I-4
4		542,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,53 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,53-4,46 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,61-1,53 (m, 6H), 1,31-1,26 (m, 6H).	I-6 и I-4
5		678,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,66-8,60 (m, 2H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,76-4,62 (m, 5H), 4,57-4,50 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 4H), 2,65-2,56 (m, 3H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 6H), 0,95-0,89 (m, 6H).	I-7 и I-4
6		541,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃): δ 8,52 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,51 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,07 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,65 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,59-1,54 (m, 6H), 1,29-1,26 (m, 6H).	I-8 и I-4

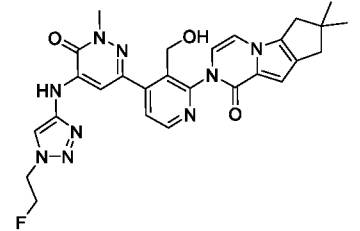
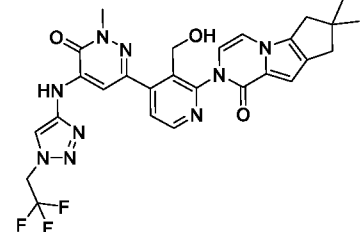
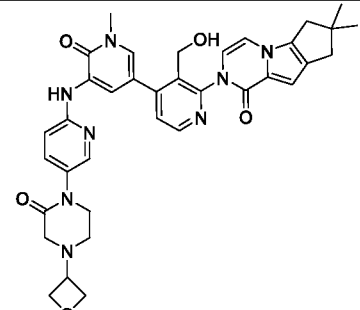
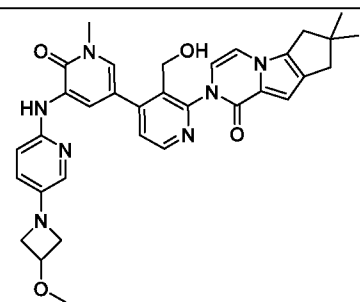
7		542,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,60 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,60-1,55 (m, 6H), 1,29-1,27 (m, 6H).	I-9 и I-4
8		665,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 4,63-4,41 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 3H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 3H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 5H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 6H), 0,92 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-10 и I-4
9		649,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,85-7,79 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 6,43-6,36 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,01-5,94 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 4H), 0,50-0,44 (m, 6H).	I-11 и I-4
10		608,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62-7,48 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 3,91-3,62 (m, 6H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,3-3,11-2,96 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,65-2,58 (s, 2H), 1,33-1,26 (m, 6H), 0,95 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-12 и I-4

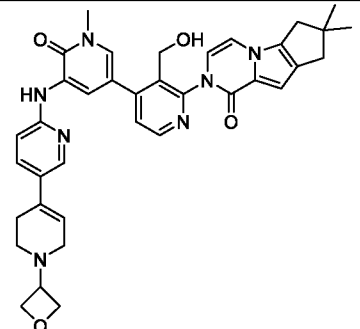
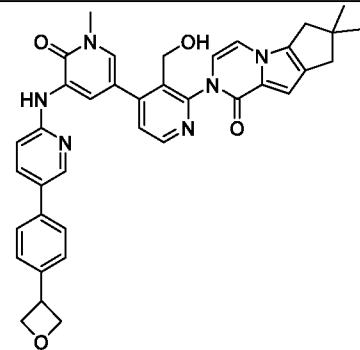
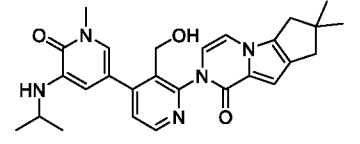
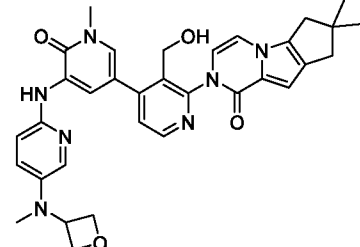
16		577,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,59 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,80 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,65- 2,55 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,28-1,26 (m, 6H).	I-18 и I-4
17		563,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,80 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57-4,46 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 4H), 3,23 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,79-2,55 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 6H).	I-19 и I-4
18		551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,53 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,54- 4,33 (m, 3H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,59-2,48 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 6H), 1,25-1,15 (m, 6H).	I-20 и I-4
19		663,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,70-8,68 (m, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,61 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,24 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,81 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,76-4,60 (m, 5H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,50-2,48 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 6H), 0,99 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	I-14 и I-4

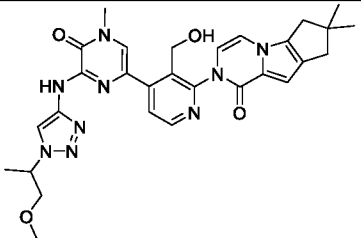
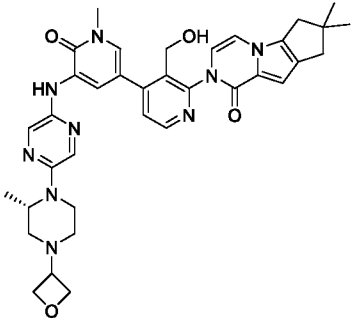
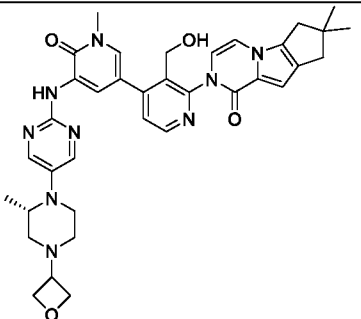
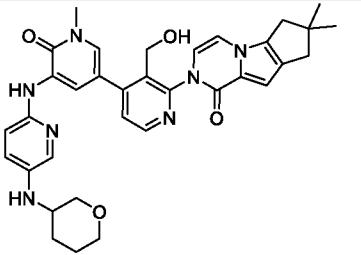
20		664,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,45 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,12 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,64-4,45 (m, 5H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 3H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,21-2,19 (m, 1H), 1,21-1,19 (m, 6H), 0,95 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	I-22 и I-4
21		673,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,73-8,71 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,83 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,74-4,70 (m, 2H), 4,66-4,48 (m, 4H), 3,63-3,46 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 6H), 1,01 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	I-23 и I-4
22		664,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,53 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,72 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,65-4,45 (m, 6H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 3H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 6H), 0,95 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	I-24 и I-4

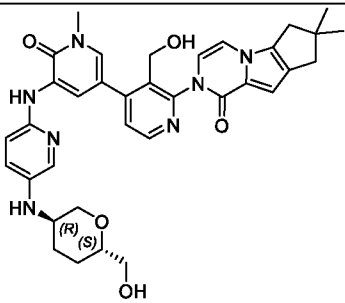
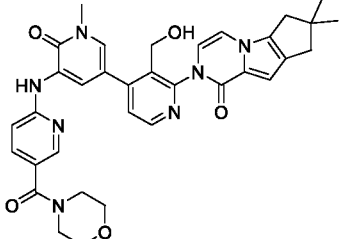
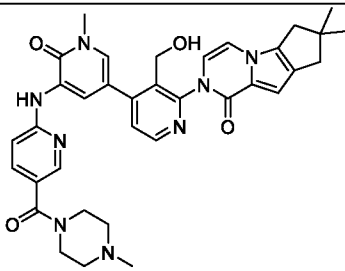
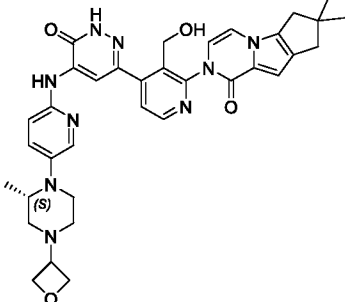
23		690,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,72-4,68 (m, 2H), 4,64-4,56 (m, 3H), 4,50-4,48 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,78-2,42 (m, 7H), 2,26-2,24 (m, 1H), 1,29-1,27 (m, 6H), 0,99 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-25 и I-4
24		527,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,54 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 4,38 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 1,51 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 1,30 - 1,27 (m, 6H).	I-26 и I-4
25		528,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,60 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,41 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 1,52 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H).	I-27 и I-4
26		621,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,69 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,63-4,42 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,65-2,52 (m, 4H), 2,36-2,27 (m, 4H), 1,31-1,27 (m, 6H), 0,94 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).	I-28 и I-4

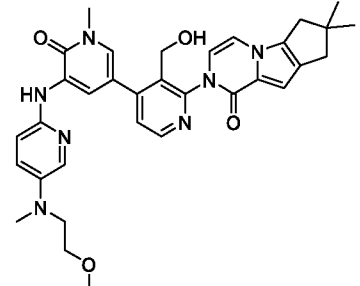
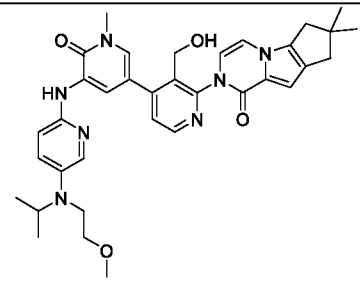
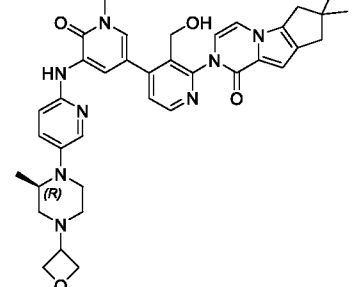
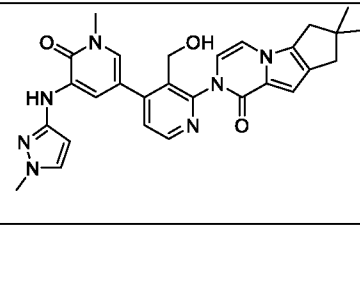
27		677,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,73 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,70-4,57 (m, 4H), 4,50-4,48 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,80-2,57 (m, 6H), 2,55-2,45 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 0,90-0,87 (m, 6H).	I-2 и I-4, Стадии 5
28		513,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,52 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 6H).	I-29 и I-4
29		514,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,59 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,91-6,59 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,74-4,46 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,30-1,28 (m, 6H).	I-30 и I-4
30		581,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,28-5,21 (m, 2H), 4,58-4,46 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,75 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 5,6$ Гц, 6H).	I-31 и I-4
31		545,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,56 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,65-4,47 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 2,75 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).	I-32 и I-4

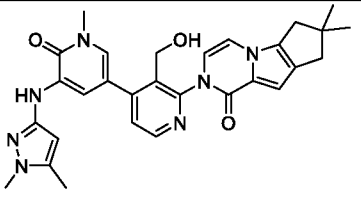
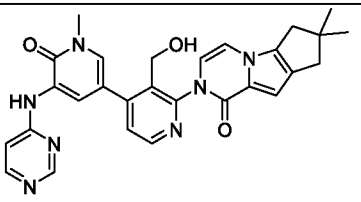
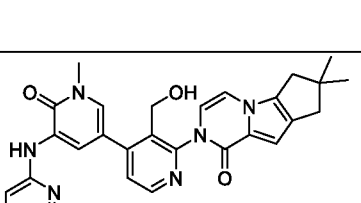
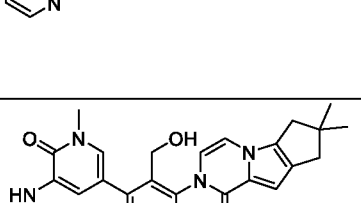
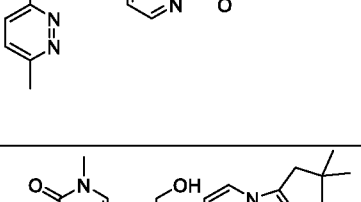
32		546,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$): δ 8,63 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,82-4,73 (m, 3H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,75 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,30 (d, $J = 5,2$ Гц, 6H).	I-33 и I-4
33		582,1	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$): δ 8,62 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,33-5,27 (m, 2H), 4,74 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 4,8$ Гц, 6H).	I-34 и I-4
34		663,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,87 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,76-4,73 (m, 3H), 4,66-4,59 (m, 3H), 4,49 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,74 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,75 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).	I-35 и I-4
35		594,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,02-6,90 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,74 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).	I-36 и I-4

36		646,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,83 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,73-7,71(m, 1H), 7,61 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,75-4,72 (m, 2H), 4,68-4,60 (m, 3H), 4,50 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,74 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 2,65-2,56 (m, 6H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).	I-37 и I-4
37		641,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,89 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 4H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,12-5,09 (m, 2H), 4,79-4,75 (m, 2H), 4,63 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).	I-38 и I-4
40		474,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,52 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,61-3,56 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H), 1,23 (m, 6H).	I-40 и I-4
41		594,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,62 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 3H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,74 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H).	I-41 и I-4

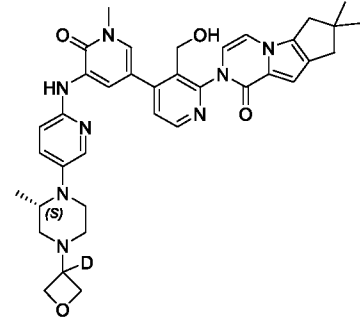
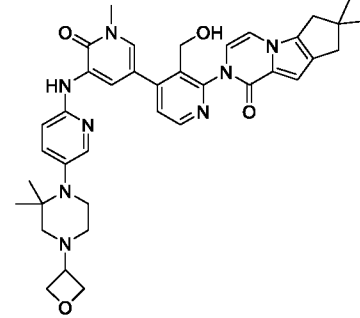
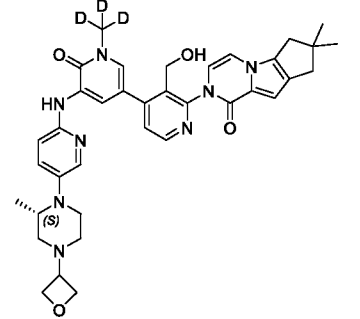
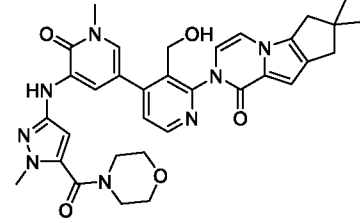
42		572,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,58-8,53 (m, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 4,86-4,81 (m, 2H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,29-3,27 (m, 3H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,67- 2,58 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 3H), 1,31-1,28 (m, 6H).	I-42 и I-4
43		664,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,57-8,53 (m, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 2H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 3H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 6H), 1,23-1,19 (m, 3H).	I-43 и I-4
44		664,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,81-8,75 (m, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 8,33-8,28 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 4,73-4,68 (m, 2H), 4,66-4,57 (m, 3H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,19- 3,07 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 6H), 1,07-1,01 (m, 3H).	I-44 и I-4
45		608,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,57-8,51 (m, 1H), 8,40-8,34 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,96-2,69 (m, 2H), 2,67-2,34 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H),	I-45 и I-4

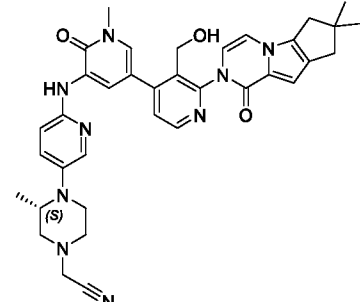
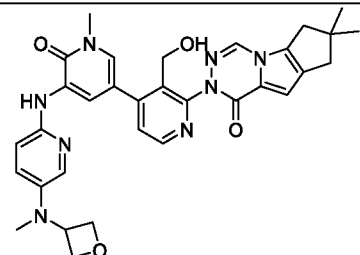
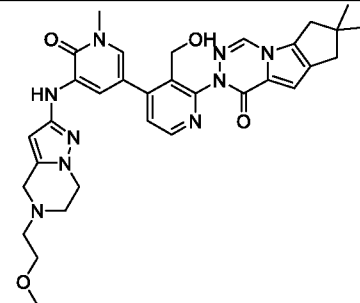
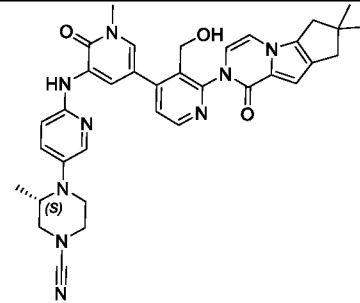
			1,69-1,59 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 6H).	
46		638,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,56-8,51 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,40- 3,35 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,96-2,69 (m, 2H), 2,67-2,34 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 6H).	I-46 и I-4
47		622,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,96-8,92 (m, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,75-3,58 (m, 11H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 1,30-1,28 (m, 6H).	I-47 и I-4
48		635,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,95-8,92 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 3,76-3,56 (m, 7H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,54-2,40 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H).	I-48 и I-4
49		650,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,64-8,60 (m, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 3H), 4,66-4,57 (m, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,21-3,06 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,29-1,28 (m, 6H), 1,06-1,01 (m, 3H).	I-49 и I-4

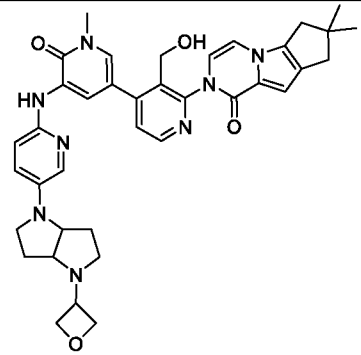
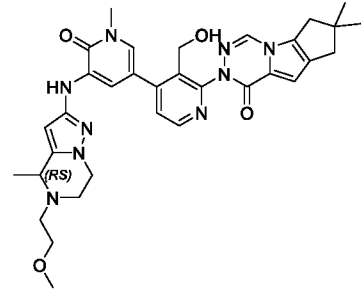
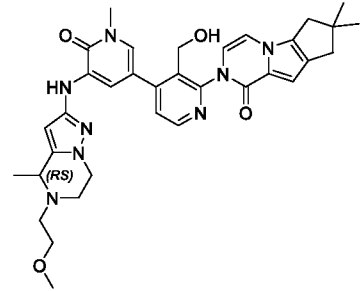
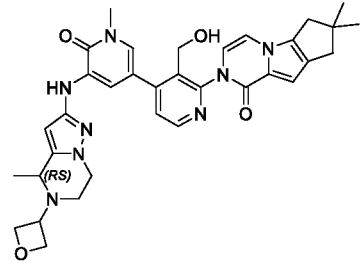
50		596,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,56-8,51 (m, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 6H).	I-50 и I-4
51		624,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,57-8,52 (m, 1H), 8,51-8,45 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 5H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 6H).	I-51 и I-4
80		663,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,75-4,41 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,53-2,49 (m, 2H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,65-2,40 (m, 5H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,30-1,28 (m, 6H), 0,97 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-76 и I-4
81		512,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,55-8,50 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,02-5,97 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H).	I-100 и I-4

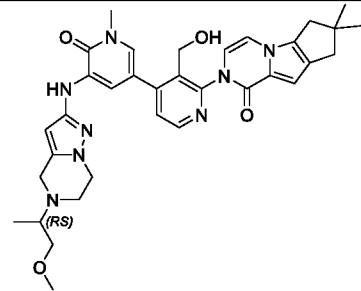
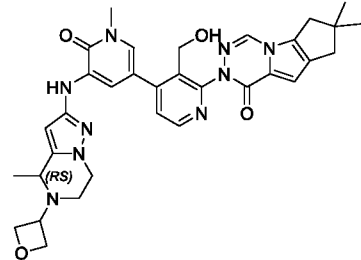
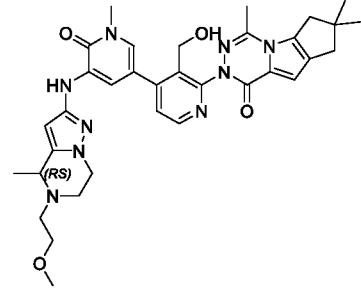
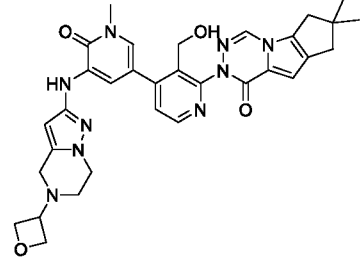
82		526,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55-8,48 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,80-6,73 (m, 1H), 5,89-5,82 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).	I-101 и I-4
83		510,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,93 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,73 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).	I-102 и I-4
84		510,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,95 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,28 (d, $J = 3,6$ Гц, 6H).	I-103 и I-4
85		524,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,93 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,22 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (d, $J = 2,6$ Гц, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 5,6$ Гц, 6H).	I-104 и I-4
86		512,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53-8,48 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 4,55-4,42 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H).	I-105 и I-4

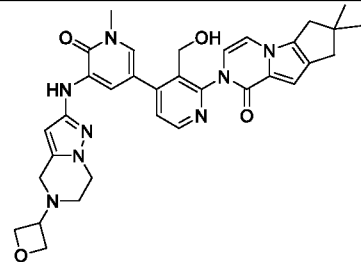
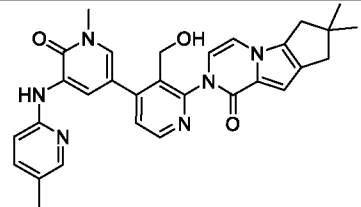
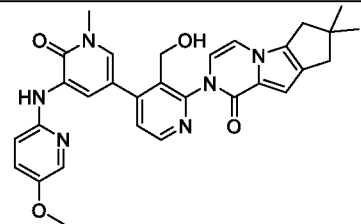
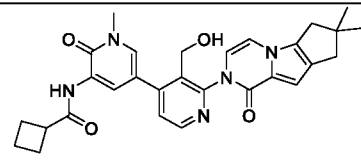
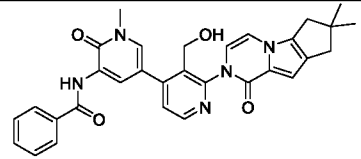
87		513,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,58-8,53 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 4,60-4,44 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H).	I-106 и I-4
88		488,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62-8,57 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,56-4,41 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,21-1,15 (m, 3H).	I-107 и I-4
89		500,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,59-8,50 (m, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,80-6,73 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 6H), 0,97-0,85 (m, 4H).	I-108 и I-4
90		527,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,74-8,69 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,71-6,68 (m, 1H), 4,56-4,41 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H).	I-109 и I-4
91		677,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64-8,60 (m, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 2H), 4,65-4,59 (m, 2H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 3H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,86-0,079 (m, 3H).	I-110 и I-4

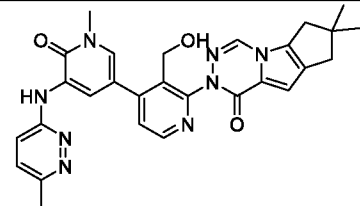
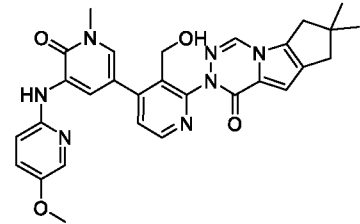
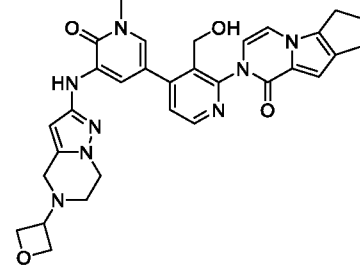
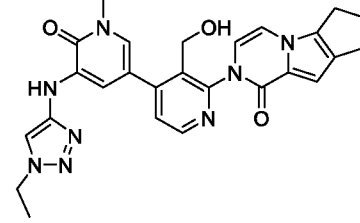
94		664,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,72-4,46 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,3$ Гц, 6H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-111 и I-4
95		677,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,70-4,50 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 6H), 1,07-1,05 (m, 6H).	I-112 и I-4
97		666,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,68 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,72-4,47 (m, 6H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H), 0,97 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-81 и I-4
99		625,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57-8,52 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75-3,61 (m, 11H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H).	I-165 и I-4

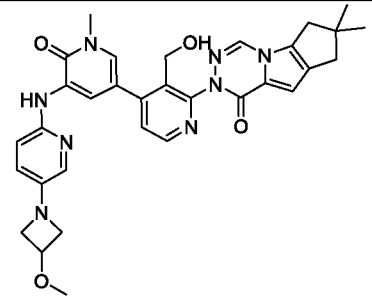
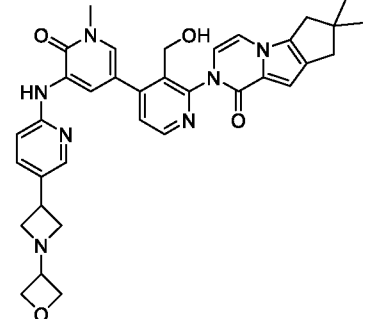
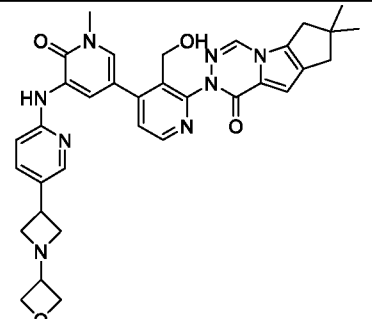
102		646,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 5,9, 0,6 Гц, 1H), 4,66-4,43 (m, 2H), 3,75-3,63 (m, 5H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,83-2,58 (m, 7H), 2,54-2,46 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 0,97 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	I-113 и I-4
106		595,3	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=2/1$) δ 8,57-8,52 (m, 2H), 8,31-8,27 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 2H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,56-4,43 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).	I-41 и I-114
107		612,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55-8,49 (m, 1H), 8,41-8,36 (m, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,70-6,99 (m, 1H), 5,90-5,78 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).	I-115 и I-114
108		632,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,64-4,45 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58-3,33 (m, 4H), 3,15-3,09 (m, 3H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 0,98 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	I-116 и I-4

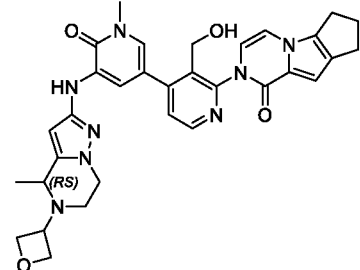
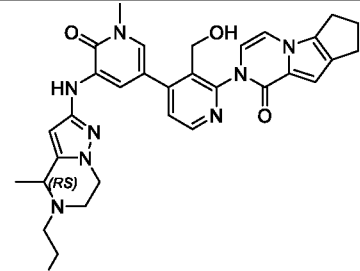
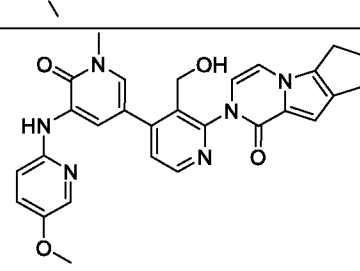
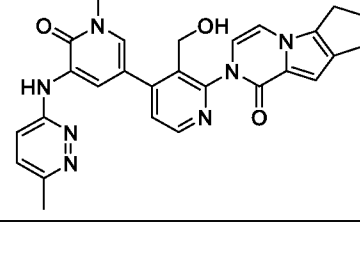
109		675,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,52 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,77-4,67 (m, 4H), 4,60-4,44 (m, 2H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H).	I-117 и I-4
110		626,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,58-8,47 (m, 1H), 8,45-8,34 (m, 1H), 7,99-7,88 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 4,62-4,47 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 4H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 3H), 1,29 (s, 6H).	I-118 и I-114
111		625,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,78-2,56 (m, 5H), 1,40 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,29-1,26 (m, 6H).	I-118 и I-4
112		623,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,72-4,64 (m, 4H), 4,56-4,43 (m, 2H), 4,05-3,89 (m, 3H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,82-2,54 (m, 5H), 1,27-1,23 (m, 9H).	I-119 и I-4

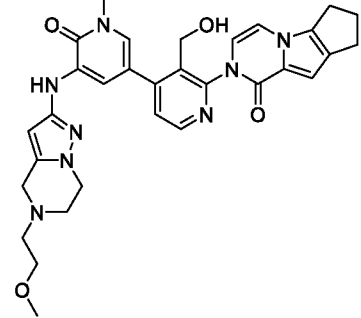
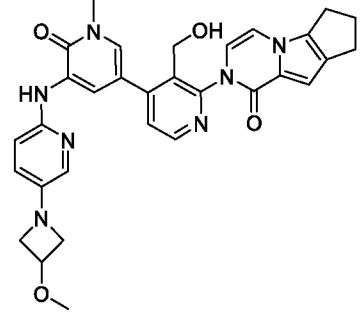
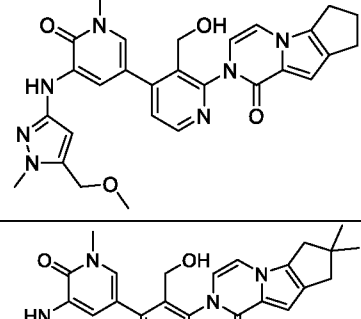
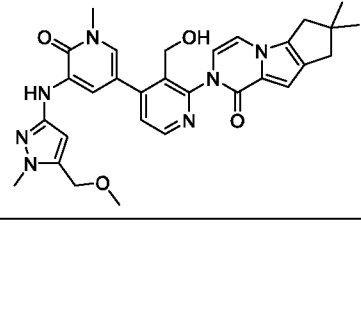
115		625,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,11-2,91 (m, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).	I-120 и I-4
118		624,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56-8,52 (m, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,92-5,89 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 3H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 3H), 2,66-2,62 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,29-1,27 (m, 3H).	I-119 и I-114
121		640,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56-8,51 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 5H), 1,43-1,38 (m, 3H), 1,31 (s, 6H).	I-118 и I-121
122		610,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56-8,51 (m, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,88-5,85 (m, 1H), 4,75-4,72 (m, 2H), 4,64-4,61 (m, 2H), 4,58-4,52 (m, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 4H), 2,65-2,62 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).	I-122 и I-114

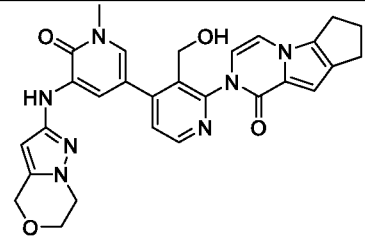
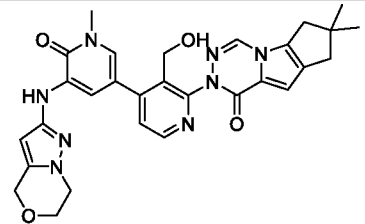
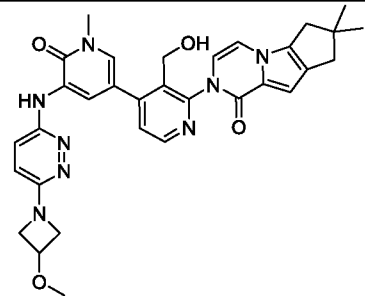
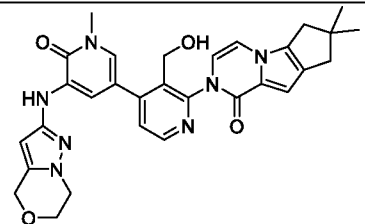
124		609,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56-8,50 (m, 1H), 7,99 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,91-5,84 (m, 1H), 4,75-4,46 (m, 6H), 4,03 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,86-2,55 (m, 6H), 1,30-1,26 (m, 6H).	I-122 и I-4
125		523,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72-8,66 (m, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H).	I-123 и I-4
126		539,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67-8,62 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 6H).	I-124 и I-4
130		514,0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64-8,59 (m, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H).	I-127 и I-4
131		536,0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79-8,72 (m, 1H), 8,61-8,54 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H).	I-128 и I-4

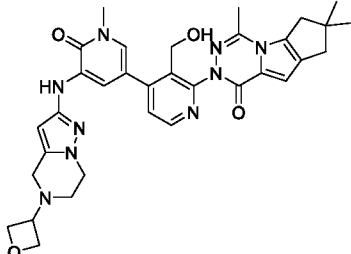
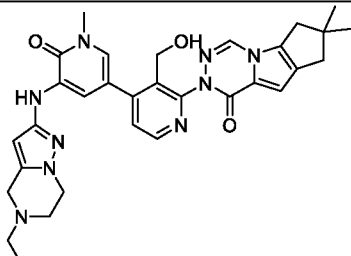
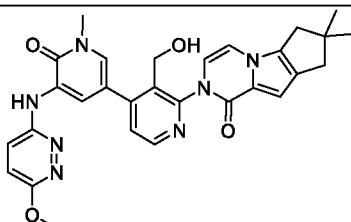
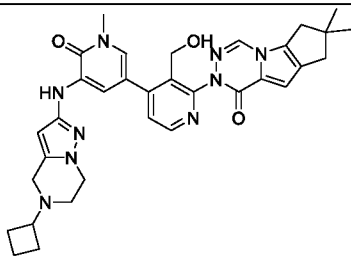
132		525,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=2/1$) δ 8,98-8,94 (m, 1H), 8,61-8,56 (m, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 4,62-4,55 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).	I-104 и I-114
133		540,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62-8,59 (m, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).	I-124 и I-114
134		581,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=2/1$) δ 8,59-8,54 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,69-4,65 (m, 2H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,57 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 2H).	I-122 и I-129
138		499,0	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,50-4,33 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,86-2,82 (m, 4H), 2,61-2,50 (m, 2H), 1,55 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).	I-26 и I-129

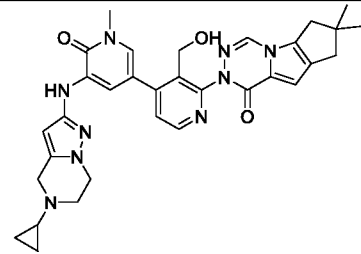
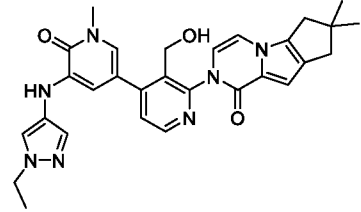
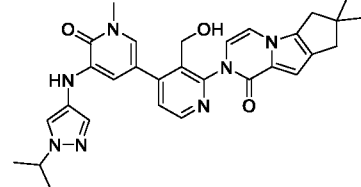
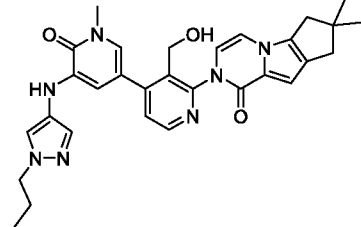
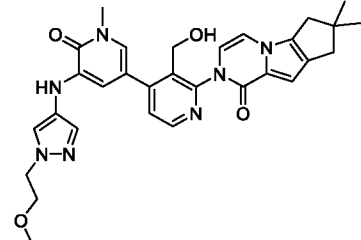
139		595,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56-8,52 (m, 1H), 8,49-8,46 (m, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 4,62-4,51 (m, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).	I-36 и I-114
140		620,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81-8,76 (m, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 4,76-4,71 (m, 2H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 3H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 6H).	I-130 и I-4
141		621,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77-8,73 (m, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 4,75-4,72 (m, 2H), 4,61-4,54 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 1,31-1,29 (m, 6H).	I-130 и I-114

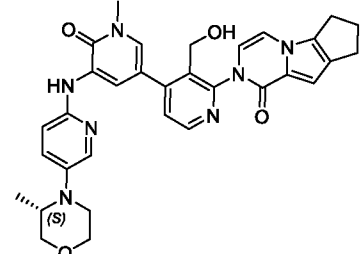
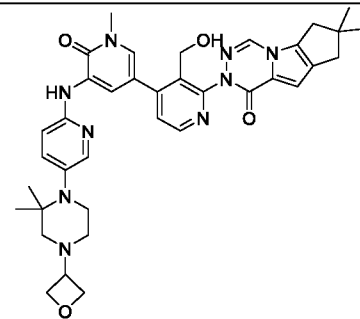
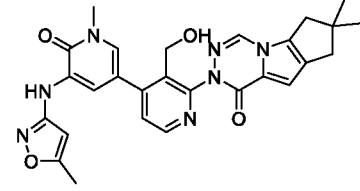
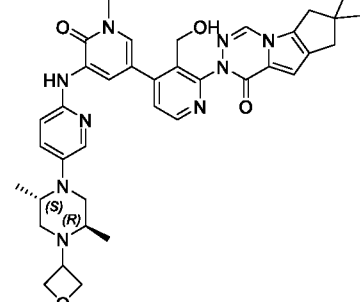
144		595,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55-8,51 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 3H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 3H), 2,59-2,52 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 3H).	I-119 и I-129
145		597,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55-8,51 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,98-2,88 (m, 4H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 3H).	I-118 и I-129
146		511,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/2$) δ 8,63-8,61 (m, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H).	I-124 и I-129
147		496,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/2$) δ 8,99-8,95 (m, 1H), 8,59-8,55 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 5H).	I-104 и I-129

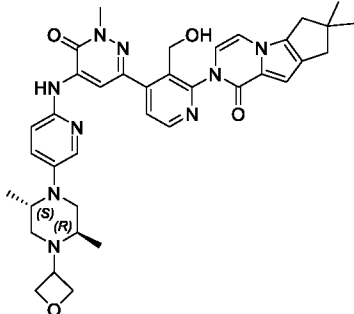
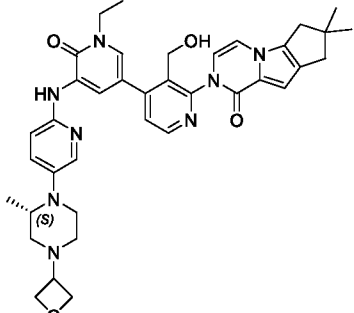
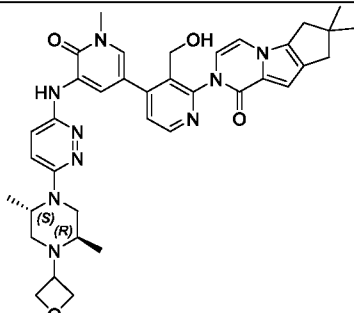
148		583,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,58-8,54 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 5,89-5,84 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 4H), 2,62-2,54 (m, 2H).	I-115 и I-129
152		566,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=3/1$) δ 8,53 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,99-6,86 (m, 3H), 6,71 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,73-3,60 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H).	I-36 и I-129
153		528,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,51-7,35 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,05 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 4,50-4,38 (m, 4H), 3,80-3,64 (m, 6H), 3,32 (s, 3H), 2,92-2,72 (m, 4H), 2,62-2,47 (m, 2H).	I-131 и I-129
154		556,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,63-4,37 (m, 4H), 3,74-3,66 (m, 6H), 3,31 (s, 3H), 2,80-2,53 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 6H).	I-131 и I-4

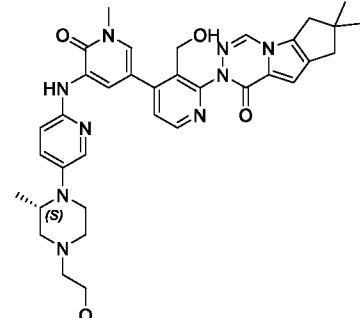
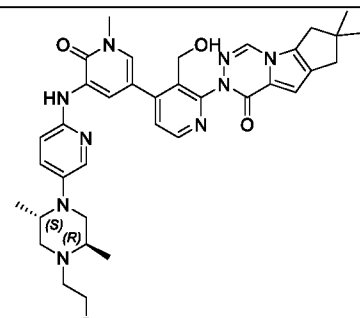
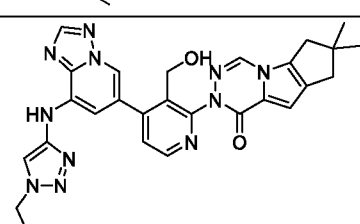
155		526,0	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,06 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,57-4,26 (m, 2H), 4,14-3,98 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,88-2,75 (m, 4H), 2,59-2,50 (m, 2H).	I-132 и I-129
156		555,0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57-8,50 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,76-4,71 (m, 2H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).	I-132 и I-114
159		595,0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80-8,78 (m, 1H), 8,52 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,65-7,49 (m, 2H), 7,32-7,12 (m, 2H), 6,96-6,64 (m, 3H), 4,65-4,29 (m, 4H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,80-2,52 (m, 4H), 1,29-1,25 (m, 6H).	I-133 и I-4
162		554,0	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57-8,50 (m, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82-6,73 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H).	I-132 и I-4

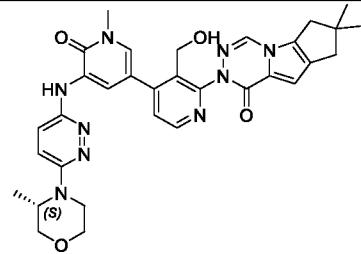
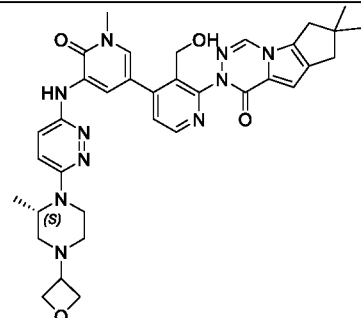
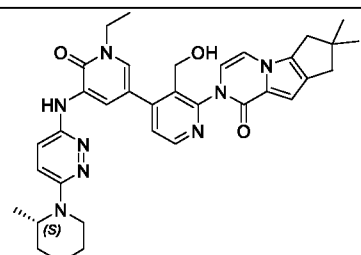
164		624,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55-8,49 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,89-5,82 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 2H), 4,64-4,59 (m, 2H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 5H), 1,30 (s, 6H).	I-122 и I-121
165		582,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54-8,48 (m, 1H), 8,41-8,35 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 5,88-5,83 (m, 1H), 4,58-4,48 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 1,29 (s, 6H), 1,17-1,13 (m, 3H).	I-135 и I-114
169		540,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,94-8,85 (m, 1H), 8,63-8,55 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,76-6,67 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 1,33 (s, 6H).	I-137 и I-4
170		608,3	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,62-8,56 (m, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 4H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).	I-138 и I-114

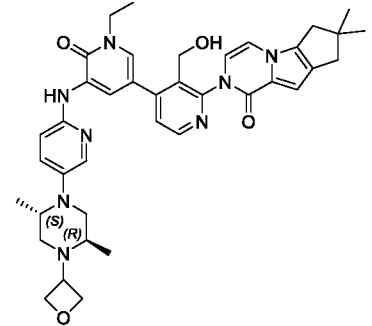
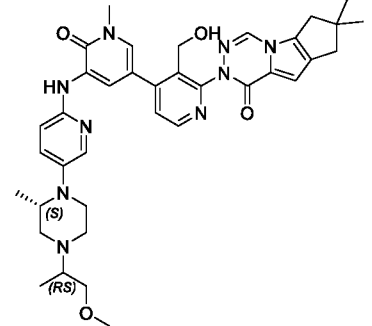
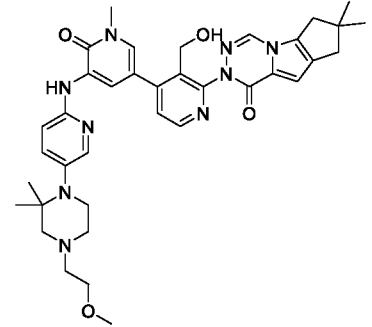
171		594,3	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,62-8,55 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 5,87-5,82 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 0,64-0,57 (m, 2H), 0,56-0,51 (m, 2H).	I-139 и I-114
172		526,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52-8,48 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 3H), 1,29-1,26 (m, 6H).	I-140 и I-4
173		540,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53-8,49 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 6H), 1,29-1,27 (m, 6H).	I-141 и I-4
174		540,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53-8,48 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,54-2,48 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 6H), 0,89-0,85 (m, 3H).	I-142 и I-4
175		556,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52-8,49 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 5H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 6H).	I-143 и I-4

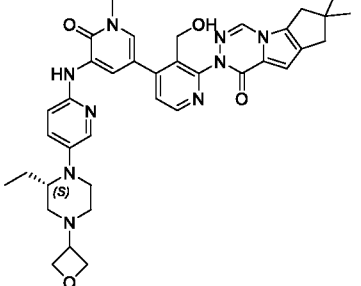
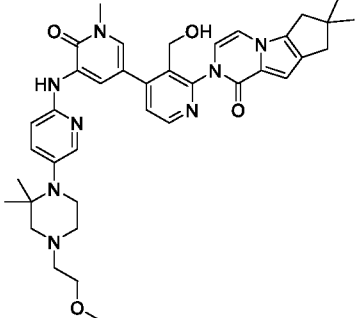
189		580,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,09 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 4,56-4,27 (m, 2H), 3,93-3,69 (m, 6H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 4H), 2,63-2,47 (m, 2H), 0,96-0,94 (m, 3H).	I-147 и I-129
191		678,4	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,67-8,61 (m, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 8,22-8,17 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 3H), 4,56-4,48 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,20-3,03 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,04 (s, 6H).	I-112 и I-114
192		514,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,56-8,54 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,95-5,92 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	I-106 и I-114
193		678,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,72-8,67 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 2H), 4,66-4,58 (m, 2H), 4,54-4,41 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 4H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,91-0,87 (m, 6H).	I-149 и I-114

201		678,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,64-8,60 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 2H), 6,87 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,76-4,54 (m, 5H), 4,50-4,46 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,80-2,53 (m, 7H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,95-0,89 (m, 6H).	I-153 и I-4
202		677,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67-8,65 (m, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 2H), 4,65-4,58 (m, 4H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 3H), 1,28-1,27 (m, 6H), 0,98-0,96 (m, 3H).	I-154 и I-4
205		678,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$): δ 8,78 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 5,1, 3,3 Гц, 1H), 7,19 (q, J = 9,7 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,69 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,69-4,41 (m, 6H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 9H), 0,98-0,89 (m, 3H).	I-155 и I-4

206		666,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,74-8,55 (m, 2H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 4,59-4,33 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,1-2,99 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,67-2,55 (m, 6H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,95 (s, 3H).	I-156 и I-114
207		680,4	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,77-8,66 (m, 1H), 8,66-8,57 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,90-7,81 (m, 1H), 7,76-7,66 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 4,60-4,34 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,16-3,07 (s, 1H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,82-2,66 (m, 3H), 2,66-2,53 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,08-1,00 (m, 3H), 0,90-0,83 (m, 3H).	I-157 и I-114
208		538,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,72-8,68 (m, 1H), 8,41-8,37 (m, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 2H), 4,44-4,38 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 3H), 1,33 (s, 6H).	I-21 и I-114

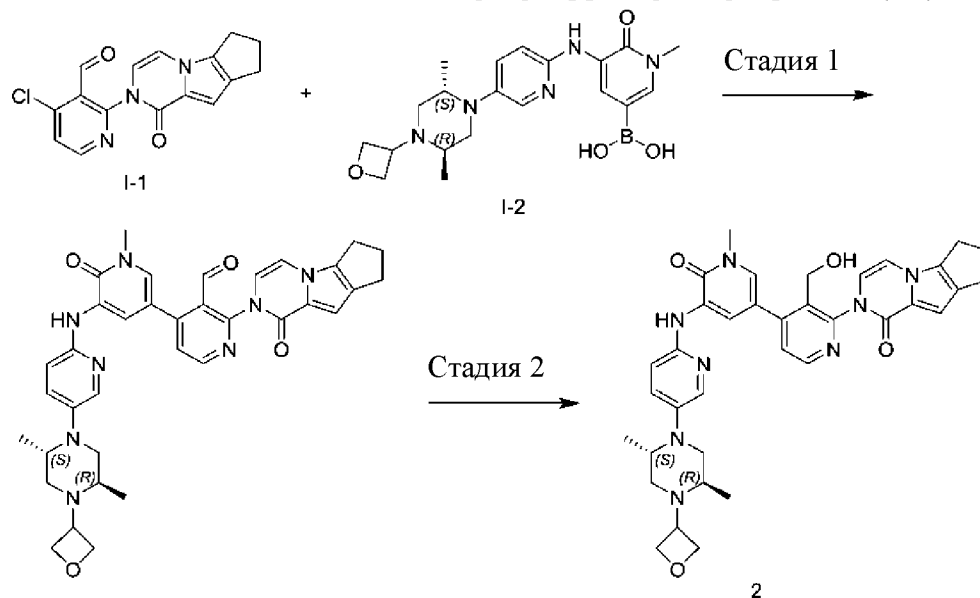
212		610,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,76-8,72 (m, 1H), 8,63-8,58 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 4,56-4,36 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 1H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,25-1,22 (m, 3H).	I-159 и I-114
213		665,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,77-8,72 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 4,70-4,64 (m, 3H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,54-4,36 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 3H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28-1,25 (m, 3H).	I-160 и I-114
214		623,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,81-8,74 (m, 1H), 8,57-8,50 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 3H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 3H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,22-1,18 (m, 3H).	I-161 и I-4

215		691,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75-8,69 (m, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 4H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H), 0,90-0,86 (m, 6H).	I-158 и I-4
219		680,4	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,69-8,64 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 4,63-4,33 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 4H), 2,47-2,42 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,08-1,03 (m, 3H), 0,98-0,92 (m, 3H).	I-163 и I-114
220		680,4	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73-8,67 (m, 1H), 8,66-8,60 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 4,57-4,36 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 4H), 2,39-2,32 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,03 (s, 6H).	I-164 и I-114

224		678,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,69-8,58 (m, 2H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 1H), 4,71-4,58 (m, 4H), 4,57-4,35 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,85-0,77 (m, 3H).	I-110 и I-114
226		679,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,73 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,59-4,46 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 6H), 2,41-2,39 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,05-1,01 (m, 6H).	I-164 и I-4

Соединение 2

2-(5-((5-((2*S*,5*R*)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиазин-1(6*H*)-он



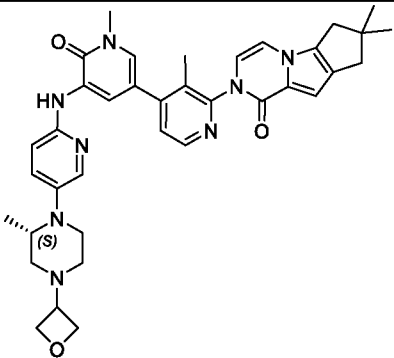
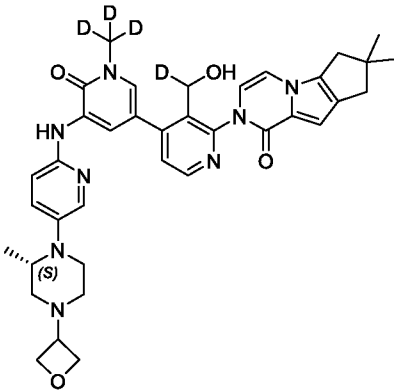
Стадия 1: 5-((5-((2*S*,5*R*)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-6-оксо-2'-(1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиазин-2-ил)-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-3'-карбальдегид

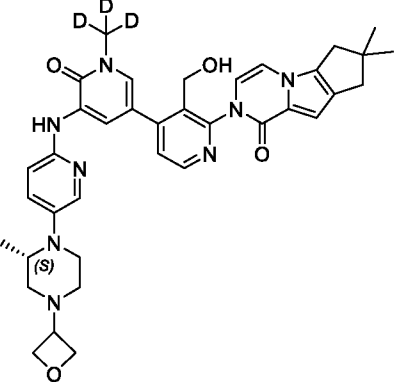
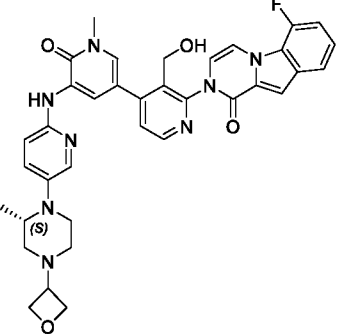
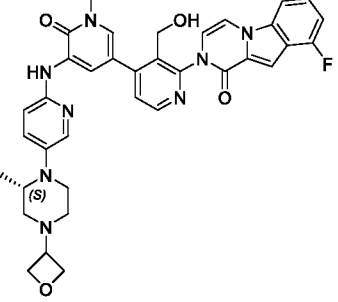
В атмосфере азота к раствору (5-((5-((2*S*,5*R*)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил) пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)борной кислоты (171 мг, 0,41 ммоль) и 4-хлор-2-(1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиазин-2-ил)никотинальдегида (100 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воды (2 мл) добавляли Xphos (20 мг, 0,03 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (25 мг, 0,03 ммоль) и карбонат цезия (260 мг, 0,8 ммоль). Смесь подвергали взаимодействию при 90°C в течение 4 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционному раствору добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органическую фазу собирали, объединяли и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (180 мг, выход 68%), который непосредственно использовали на следующей стадии. [M+H]⁺ 647,3

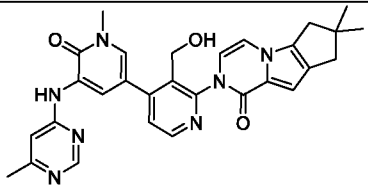
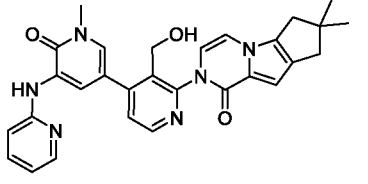
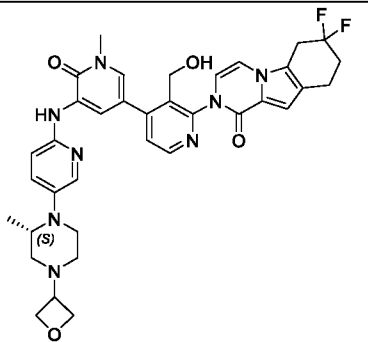
Стадия 2: 2-(5-((5-((2*S*,5*R*)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3'-(гидроксиметил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиазин-1(6*H*)-он

При 0-5°C, в атмосфере азота, к раствору 5-((5-((2*S*,5*R*)-2,5-диметил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-6-оксо-2'-(1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиазин-2-ил)-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-3'-карбальдегида (180 мг, 0,28 ммоль) в метаноле (4 мл) и дихлорметане (10 мл) добавляли боргидрид натрия (16 мг, 0,42 ммоль) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили добавлением воды (0,5 мл) в реакционный раствор, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали

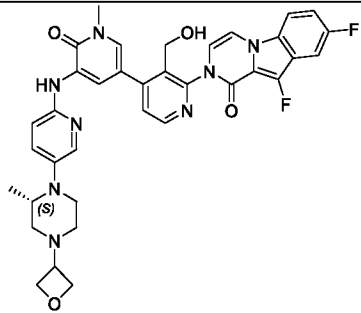
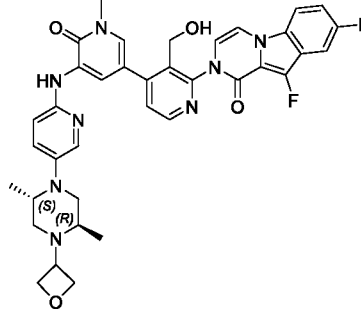
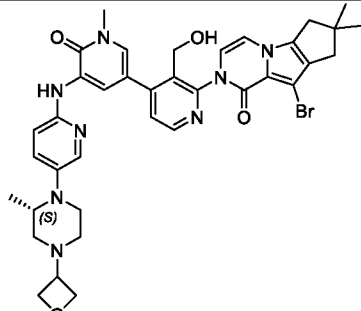
колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) и очищали тонкослойной хроматографией (метанол/дихлорметан =1/20) с получением целевого продукта (80 мг, выход 44%). $[M+H]^+$ 649,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,73 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,59-7,46 (m, 3H), 7,24 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,77-4,55 (m, 5H), 4,49-4,47 (m, 1H), 3,81-3,64 (m, 4H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 3H), 2,77-2,73 (m, 4H), 2,62-2,42 (m, 3H), 1,94-1,92 (m, 1H), 0,89-0,86 (m, 6H). Соединения в следующей таблице получали с применением соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствии со стадиями получения соединения 2:

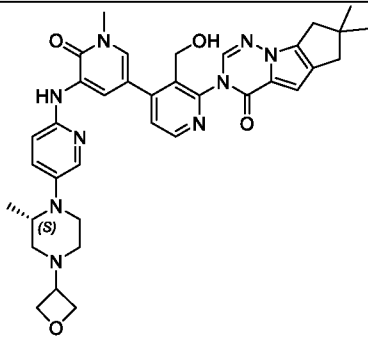
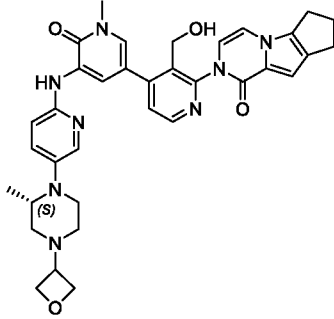
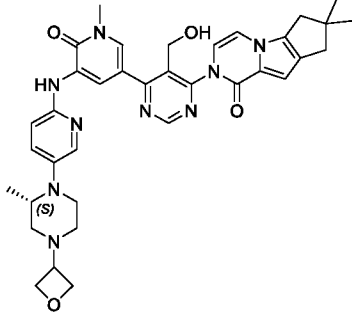
Соединение	Структурная формула	ЖХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР	Промежуточное соединение
12		647,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,62-8,54 (m, 1H), 8,44-8,37 (m, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,69-6,61 (m, 1H), 4,73-4,68 (m, 2H), 4,66-4,58 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,39 (m, 2H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,51-2,42 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 6H), 0,98-0,93 (m, 3H).	I-54 и I-77
38		667,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,72-4,44 (m, 5H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,12 -2,95 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,2 Гц, 6H), 0,95 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	I-78 и I-55, NaBD ₄

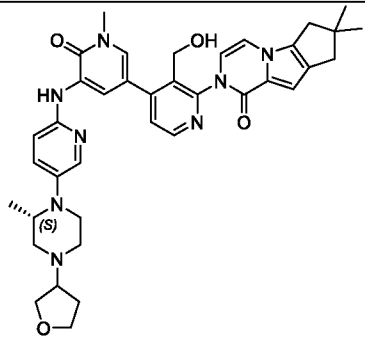
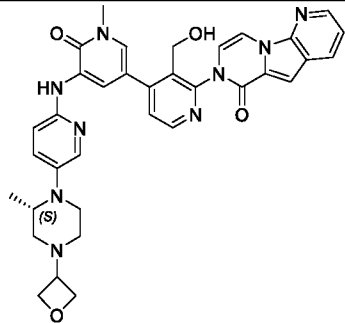
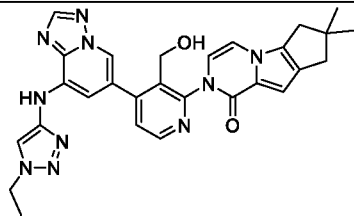
39		666,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,72-4,47 (m, 6H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H), 0,97 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-78 и I-55
52		663,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,73-4,58 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,01-0,95 (m, 3H).	I-52 и I-54
53		663,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,72-4,59 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 3H).	I-53 и I-54

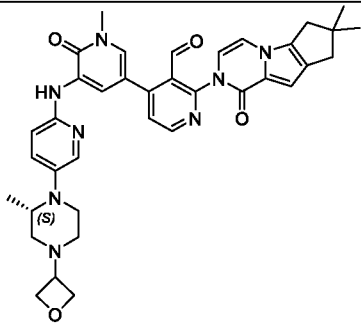
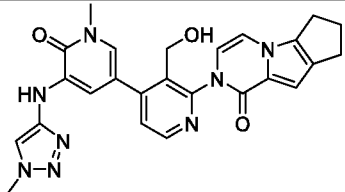
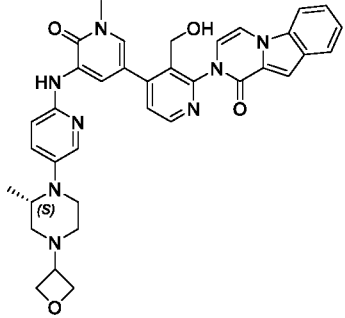
54		524,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,93-8,86 (m, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,33-1,24 (m, 6H).	I-55 и I-56
55		509,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,81-8,76 (m, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H).	I-55 и I-57
56		685,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,07- 6,97 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,73-4,46 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,42- 3,33 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,59-2,40 (m, 3H), 2,36-2,18 (m, 3H), 0,97 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-58 и I-54

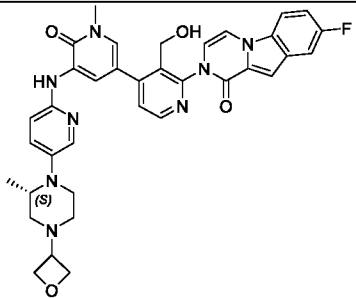
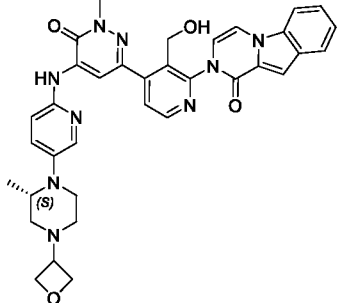
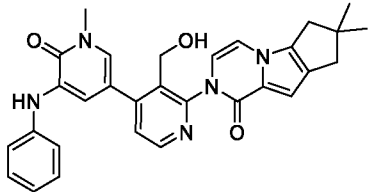
57		663,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J = 6,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,74-4,57 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-59 и I-54
58		685,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,54 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J = 6,0, 0,5$ Гц, 1H), 7,10-6,97 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,72-4,45 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 4H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 1H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-60 и I-54
59		677,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,73 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,65-8,53 (m, 1H), 8,10-7,97 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,58-7,44 (m, 3H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,75-4,52 (m, 6H), 3,89-3,56 (m, 5H), 3,21 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,58-2,41 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 6,3$ Гц, 6H).	I-59 и I-2

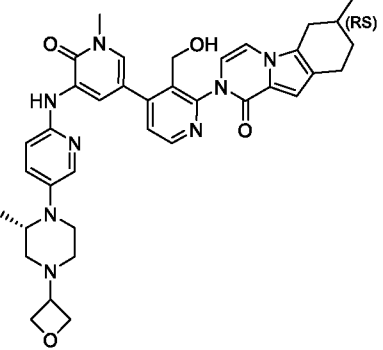
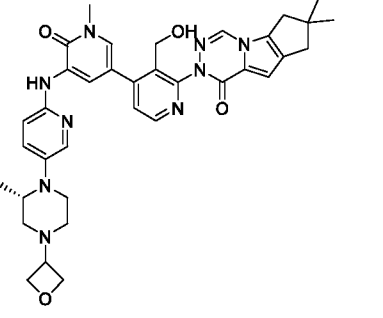
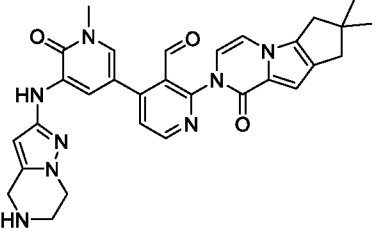
60		681,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,66 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,51-7,40 (m, 3H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,71-4,55 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-61 и I-54
61		695,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,73 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,75-4,57 (m, 6H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,0-1,90 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 6,3$ Гц, 6H).	I-61 и I-2
62		741,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,72-4,49 (m, 6H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 3H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H), 0,97 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-62 и I-54

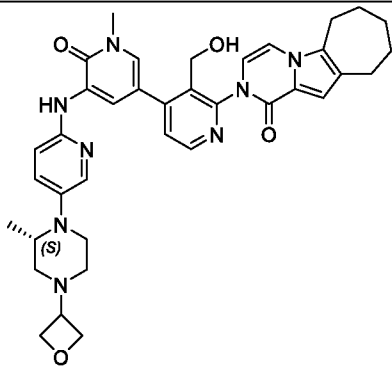
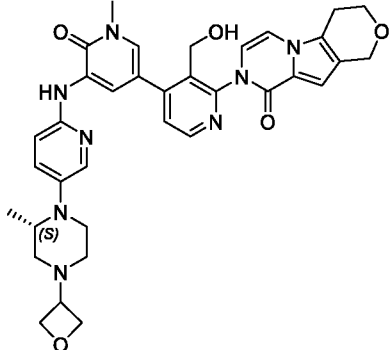
63		664,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,66 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,77- 4,47 (m, 6H), 3,70 (s, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,16-2,99 (mz, 2H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,60-2,54(m, 1H) 2,52-2,43 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 8,0$ Гц, 6H), 0,97 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).	I-63 и I-54
64		635,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 4,74- 4,46 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 3H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).	I-1 и I-54
65		664,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,11 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,73-4,56 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,25-2,16(m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,97 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-64 и I-54

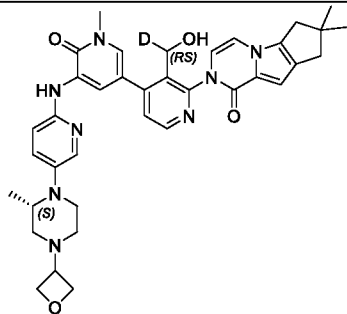
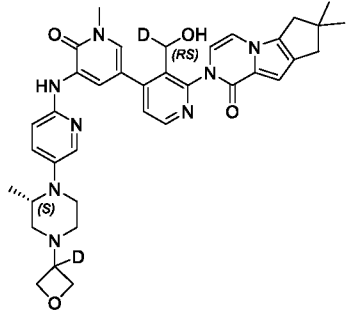
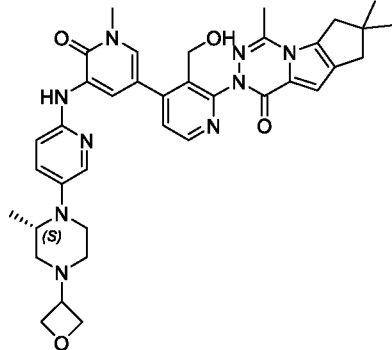
66		677,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,69 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,65-4,43 (m, 2H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,78-3,60 (m, 5H), 3,49-3,36 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 3H), 2,81-2,54 (m, 7H), 2,42-2,26 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 0,97-0,92 (m, 3H).	I-55 и I-65
67		646,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,68 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 4,73-4,55 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 3H).	I-66 и I-54
71		537,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,71-8,53 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76-7,57 (m, 2H), 7,26 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,83 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,61-4,40 (m, 4H), 2,83-2,60 (m, 4H), 1,57 (t, J = 6,7 Гц, 3H), 1,33-1,27 (m, 6H).	I-55 и I-68

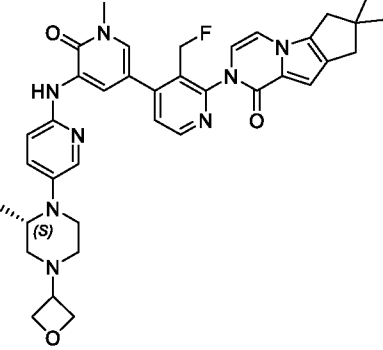
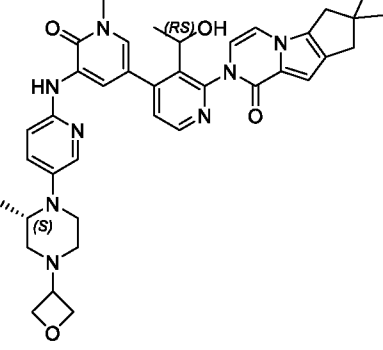
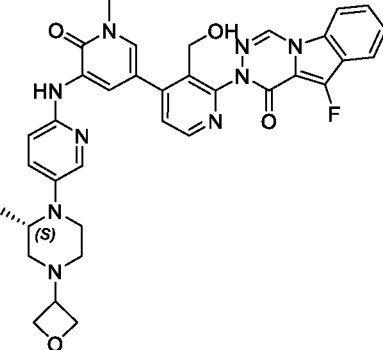
72		661,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,97 (s, 1H), 8,68 - 8,64 (m, 2H), 7,94 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,34 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,72-4,58 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,94-2,71 (m, 2H), 2,67-2,32 (m, 5H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,31-1,29 (m, 6H), 0,96 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	I-55 и I-54
73		485,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,53 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,25 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,83-6,74 (m, 2H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H).	I-1 и I-69
74		645,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,00-7,83 (m, 4H), 7,62 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,75-4,53 (m, 7H), 3,72 (s, 3H), 3,59-3,44 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,27-2,13 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	I-70 и I-54

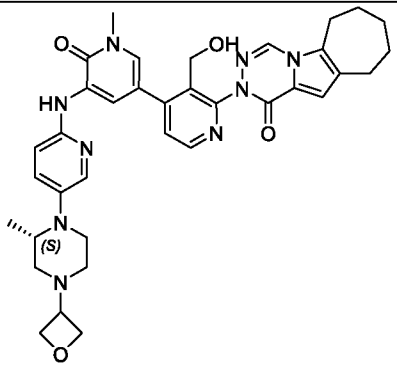
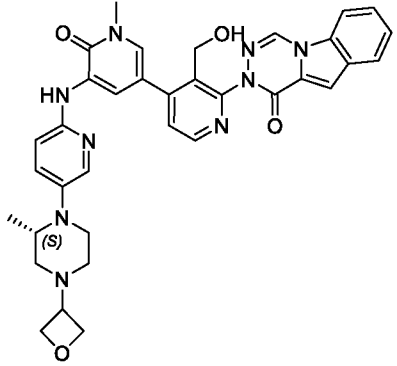
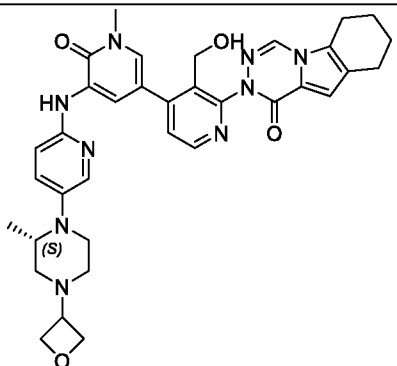
75		663,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,28 (td, $J = 9,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,72-4,54 (m, 7H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (dd, $J = 19,0, 5,7$ Гц, 2H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,28-2,15 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H).	I-71 и I-54
76		646,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,66 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,74-4,55 (m, 5H), 3,89 (s, 3H), 3,52-3,48 (мГц, 1H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,04 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H).	I-70 и I-72
77		508,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,52 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,22 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,74 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 5,6$ Гц, 6H).	I-55 и I-73

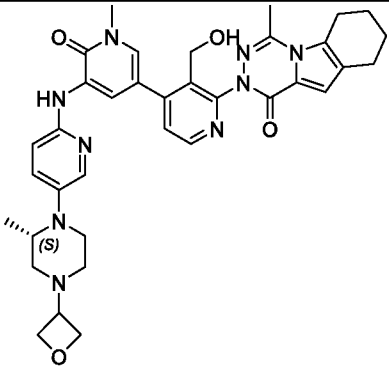
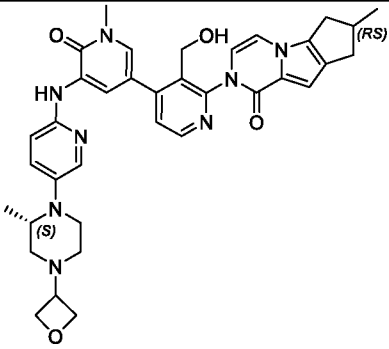
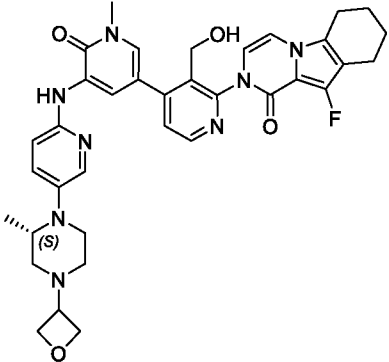
78		663,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,70-8,64 (m, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 4,72-4,67 (m, 2H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,59-4,57 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 3H), 0,98-0,94 (m, 3H).	I-74 и I-54
79		664,3	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$): δ 8,68-8,62 (m, 1H), 8,62-8,55 (m, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 4,75-4,72 (m, 2H), 4,70-4,63 (m, 2H), 4,61-4,53 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,05-0,95 (m, 3H).	I-75 и I-54
68a		551,2		I-55 и I-67 Концентрированная соляная кислота, метанол, перемешивание при комнатной температуре для

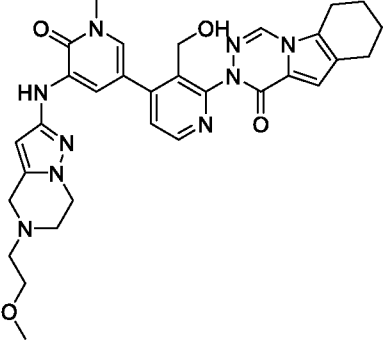
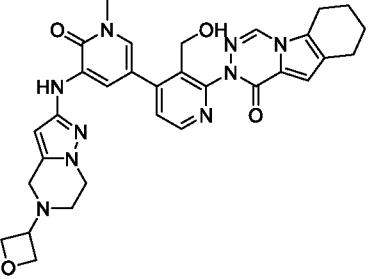
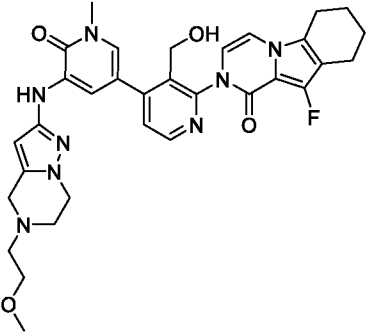
				удаления Вос
92		663,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,67 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,78 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,73-4,44 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,83 -1,66 (m, 4H), 0,96 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	I-54 и I-79
93		651,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,72-4,47 (m, 6H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,70(s, 3H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	I-54 и I-80

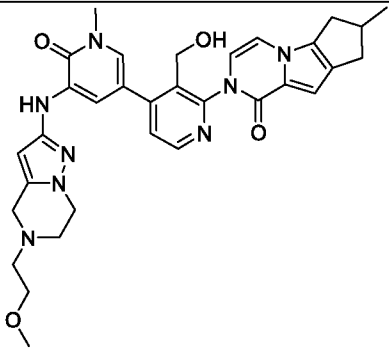
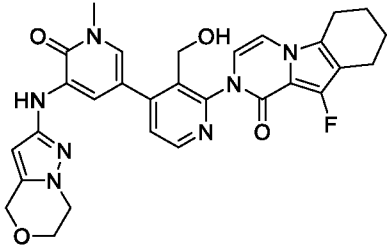
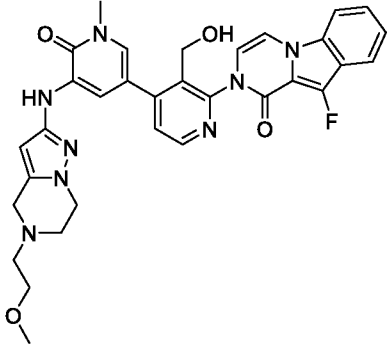
100		664,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,74-4,43 (m, 5H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-54 и I-55, NaBD_4
101		665,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,73-4,43 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 3H), 2,50-2,39 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-186 и I-55, NaBD_4
104		678,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66-8,62 (m, 1H), 8,55-8,51 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 4,71-4,66 (m, 2H), 4,64-4,54 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,11-3,00 (m, 4H), 2,63-2,52 (m, 6H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 0,99-0,94 (m, 3H).	I-54 и I-82

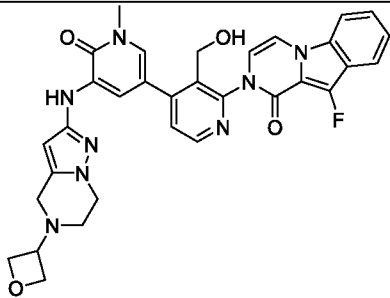
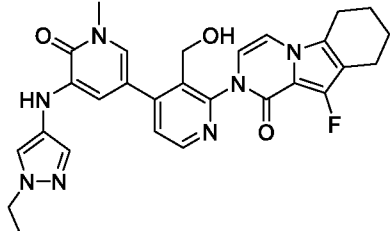
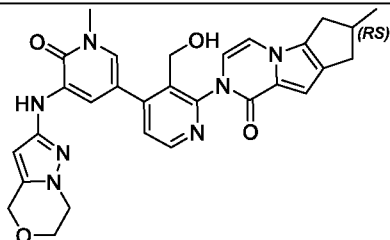
105		665,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,70-8,51 (m, 2H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 5,51-5,20 (m, 2H), 4,69-4,51 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,52-3,39 (m, 2H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,72-2,28 (m, 6H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 6H), 0,93 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H).	I-54 и I-83
114		677,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,63-8,59 (m, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,81-6,66 (m, 1H), 5,16-4,97 (m, 1H), 4,72-4,67 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 3H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H), 0,97-0,93 (m, 3H).	I-54 и I-84
149		664,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$): δ 8,91 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,71-4,58 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 0,96 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H).	I-54 и I-85

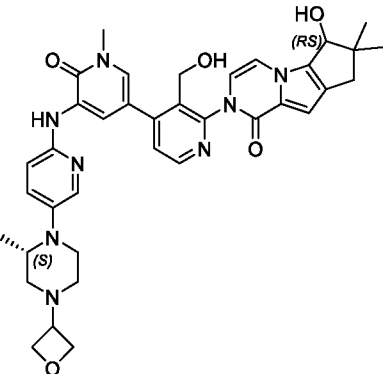
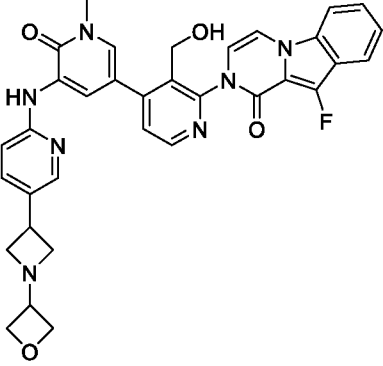
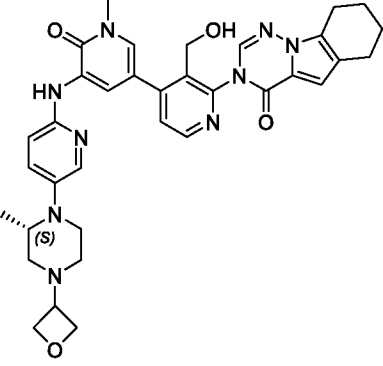
150		664,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,64 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,58-8,47 (m, 2H), 7,94 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,0$, 2,8 Гц, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 4,74-4,54 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,59-3,44 (m, 2H), 3,12-3,00 (m, 4H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,51 (t, $J = 4,9$ Гц, 2H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 4H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).	I-54 и I-86
151		646,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,29 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,60-7,42 (m, 5H), 7,34 (dd, $J = 9,0$, 2,9 Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,97 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,54-4,35 (m, 6H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).	I-54 и I-87
157		650,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,69-8,61 (m, 1H), 8,57-8,50 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 4,71-4,67 (m, 2H), 4,64-4,56 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,02-0,89 (m, 3H).	I-54 и I-88

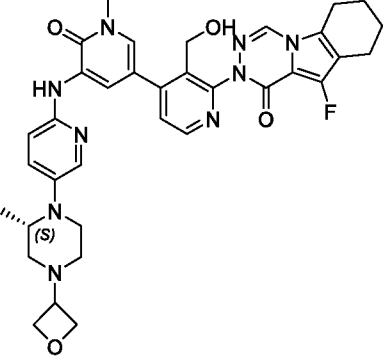
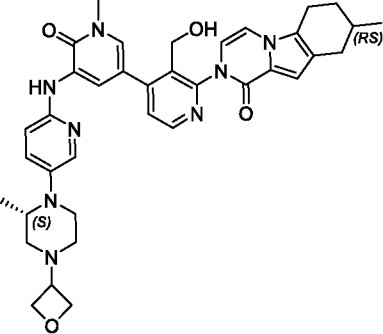
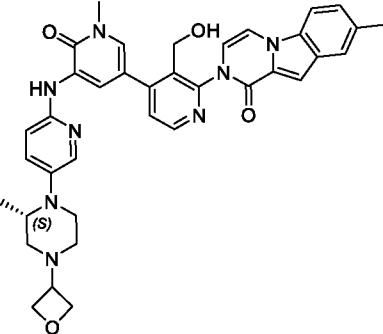
158		664,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66-8,60 (m, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 2H), 4,64-4,52 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 5H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,00-0,89 (m, 3H).	I-54 и I-89
160		649,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,72-4,44 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,13 -2,93 (m, 5H), 2,62-2,34 (m, 5H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 3H), 0,95 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-54 и I-90
161		667,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,71-4,47 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-54 и I-91

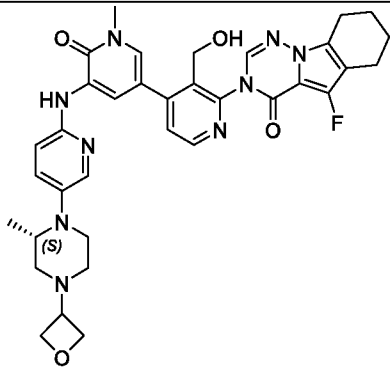
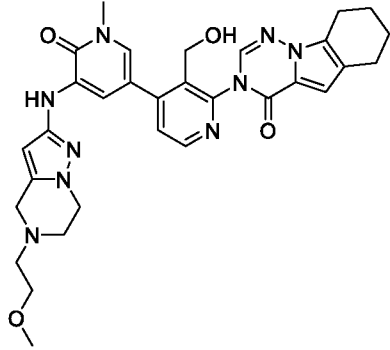
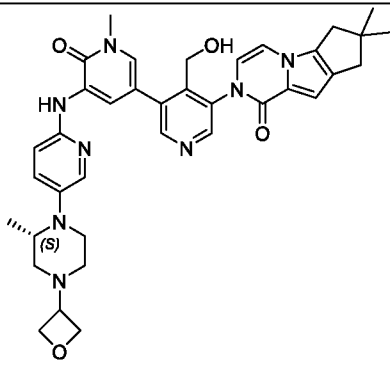
163		598,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57- 8,46 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62-7,48 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,59-4,44 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 5H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H).	I-134 и I-88
166		596,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,57-8,50 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 2H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H).	I-136 и I-88
167		615,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,52 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,61-4,45 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 4H), 2,64-2,57 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 4H).	I-134 и I-91

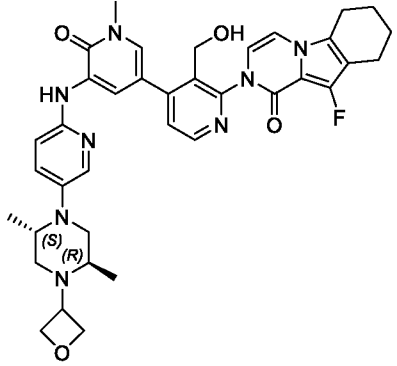
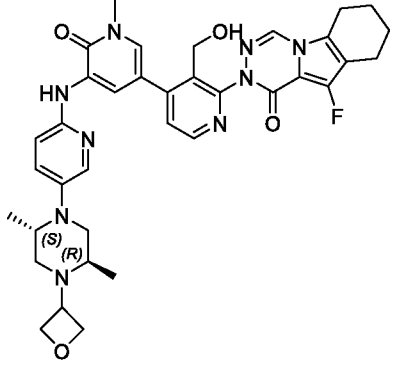
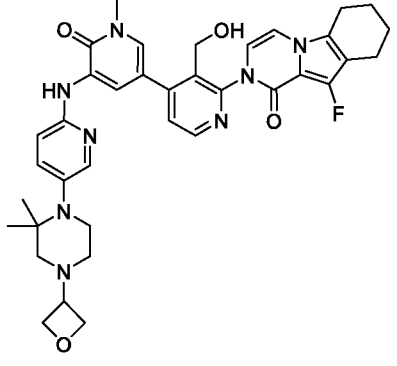
168		597,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,52 (dd, $J = 5,1, 0,5$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,58-4,41 (m, 2H), 4,00 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,13-2,93 (m, 5H), 2,75 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,54-2,33 (m, 2H), 1,27-1,23 (m, 3H).	I-134 и I-90
176		558,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=3/1$) δ 8,50 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,57-4,43 (m, 2H), 4,11-3,94 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,76-2,54 (m, 4H), 1,97-1,76 (m, 4H).	I-144 и I-91
177		611,0	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,59-8,49 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,78-6,62 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 2H).	I-134 и I-59

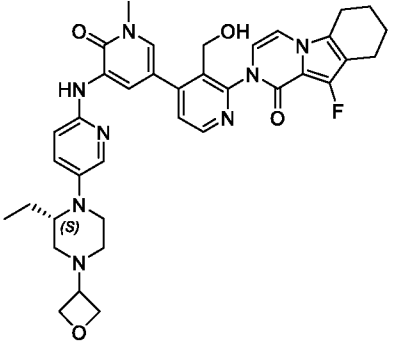
178		609,0	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60-8,52 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 6,65-6,57 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,75-4,71 (m, 2H), 4,67-4,64 (m, 2H), 4,62-4,57 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H).	I-136 и I-59
180		530,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,56-4,39 (m, 2H), 4,10 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,77-2,54 (m, 4H), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,41 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).	I-145 и I-91
181		540,0	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,54 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,10-2,94 (m, 3H), 2,51-2,35 (m, 2H), 1,27 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H).	I-144 и I-90

182		679,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,54 (dd, $J = 5,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 5,9, 1,9$ Гц, 1H), 4,76-4,45 (m, 7H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 3H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 6H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-54 и I-92, удаление Ac во время реакции Сузуки
183		620,4	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,80-8,75 (m, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H), 8,24-8,12 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 1H), 4,73-4,70 (m, 2H), 4,67-4,58 (m, 2H), 4,58-4,55 (m, 2H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 5H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 2H).	I-146 и I-59
184		650,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,61-8,57 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 2H), 4,72-4,68 (m, 2H), 4,62-4,53 (m, 3H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 4H), 0,98-0,92 (m, 3H).	I-54 и I-93

186		668,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66-8,61 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 4,72-4,67 (m, 2H), 4,66-4,54 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,02-0,94 (m, 3H).	I-54 и I-94
187		663,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,73-4,44 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,92-2,63 (m, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,11-1,81 (m, 2H), 1,65-1,49 (m, 1H), 1,11 (dd, $J = 6,6, 1,5$ Гц, 3H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-54 и I-95
188		659,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,64 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,2, 4,2$ Гц, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J = 9,4, 3,3$ Гц, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,72-4,49 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 5H), 2,22-2,13 (m, 1H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).	I-54 и I-96

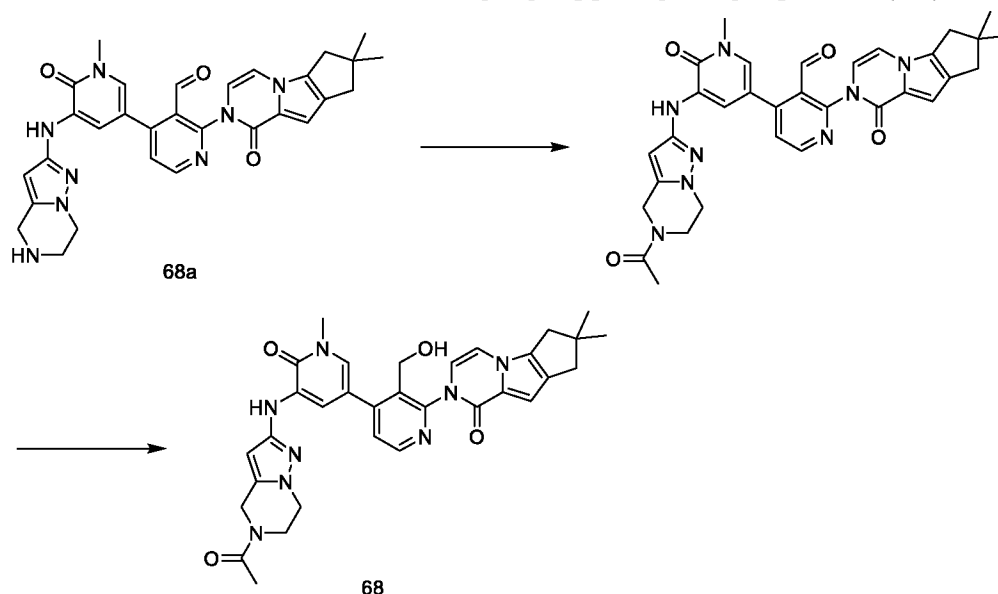
190		668,3	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,61-8,56 (m, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,74-4,69 (m, 2H), 4,64-4,56 (m, 3H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,51-2,41 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 3H).	I-54 и I-97
194		598,3	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,56-8,51 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H).	I-134 и I-93
216		663,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64-8,58 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 2H), 4,62-4,52 (m, 3H), 4,49-4,40 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 6H), 0,96-0,88 (m, 3H).	I-54 и I-98

218		681,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,72 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 2H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,82-2,69 (s, 3H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 4H), 2,66-2,48 (m, 3H), 2,03-1,89 (m, 3H), 1,88-1,77 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 6H).	I-162 и I-91
221		682,2	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$) δ 8,68-8,62 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 4H), 4,60-4,51 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 6H).	I-162 и I-94
225		681,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,73 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,70-4,50 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 4H), 1,08-1,04 (m, 6H).	I-166 и I-91

227		681,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,96-7,85 (m, 1H), 7,57 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,14 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,72-4,47 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 3H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 1H), 0,87-0,77 (m, 3H).	I-167 и I-91
-----	---	-------	---	--------------

Соединение 68

2-(5-((5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)амино)-3'-(гидроксиметил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-1(6*H*)-он



5

Соединение 68 получали с применением соединения 68a и соответствующих реагентов в соответствии со стадией 2 промежуточного соединения I-4 и стадией 2 соединения 2. $[M+H]^+$ 595,3

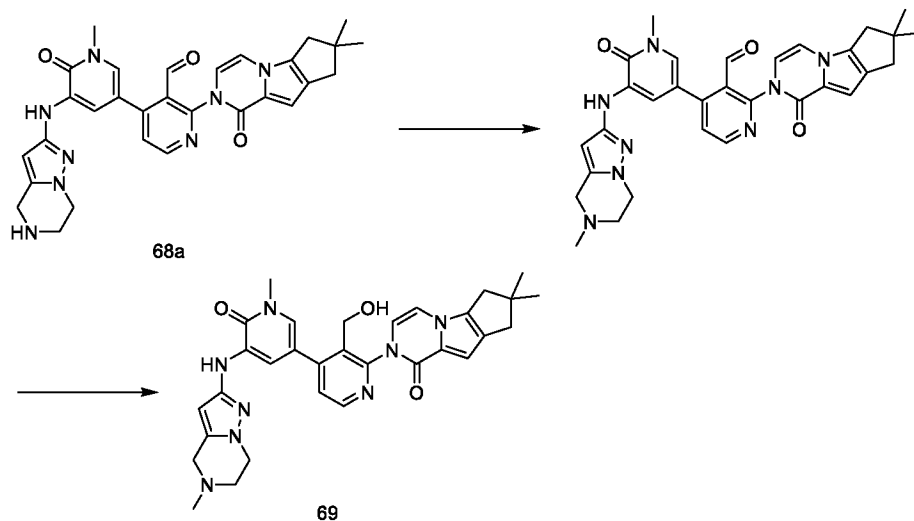
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55-8,50 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81-6,74 (m, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 2H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H).

10

Соединение 69

2-(3'-(гидроксиметил)-1-метил-5-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)амино)-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиразин-1(6*H*)-он

15



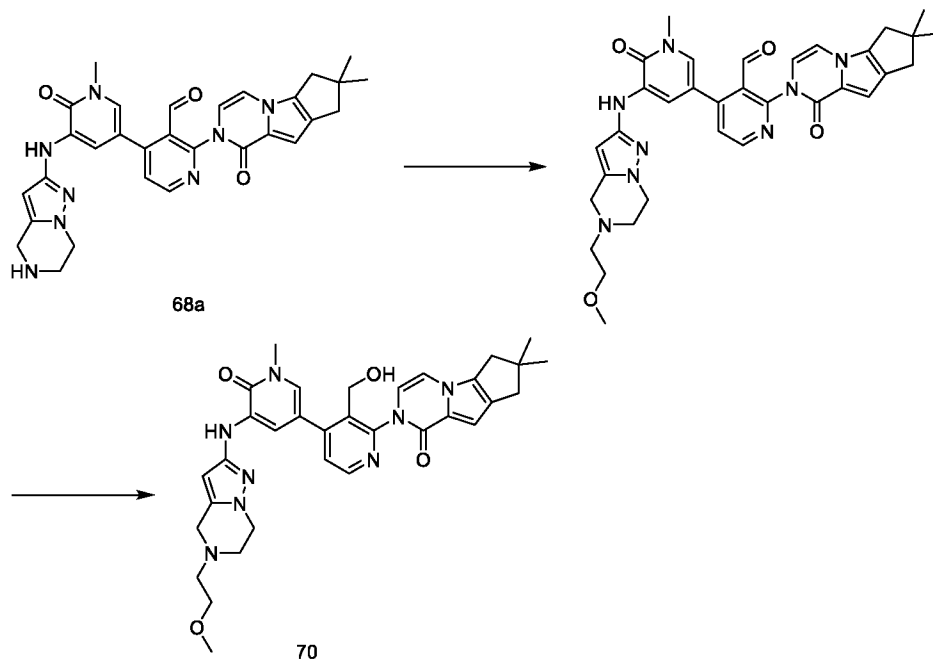
Соединение 69 получали с применением соединения 68a и соответствующих реагентов в соответствии со стадией 3 промежуточного соединения I-2 и стадией 2 соединения 2. $[M+H]^+$ 576,2

- 5 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,57-8,50 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81-6,73 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H).

10

Соединение 70

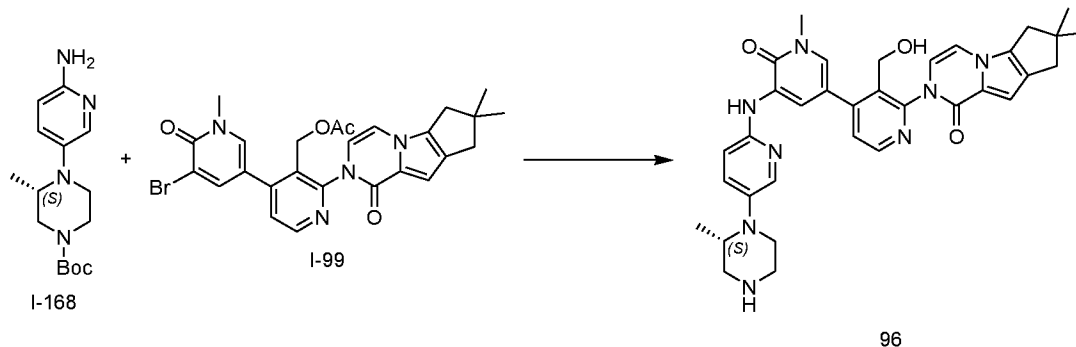
2-(3'-(гидроксиметил)-5-((5-(2-метоксиметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиазин-2-ил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-1(6H)-он



Соединение 70 получали с применением соединения 68а и соответствующих реагентов в соответствии со стадией 2 промежуточного соединения I-10 и соединения 2. $[M+H]^+$ 611,3
 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,51 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 6H).

Соединение 96

10 **(S)-2-(3'-(гидроксиметил)-1-метил-5-((5-(2-метилпиперазин)-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пирозин-1(6H)-он**



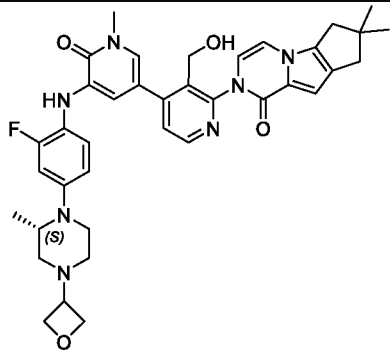
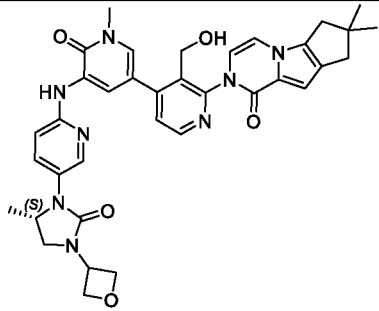
15 В атмосфере азота раствор промежуточного соединения I-168 (108 мг, 0,37 ммоль), промежуточного соединения I-99 (200 мг, 0,37 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (37 мг, 0,04 ммоль), Xant-phos (23 мг, 0,04 ммоль) и карбоната цезия (241 мг, 0,74 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) подвергали взаимодействию при 100°C в течение 12 часов.

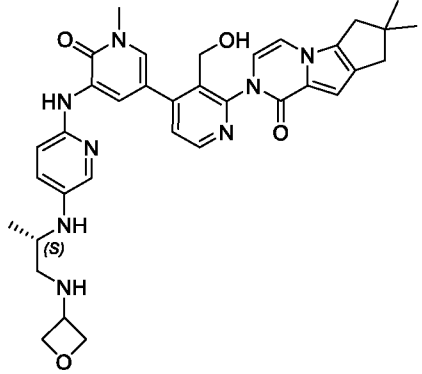
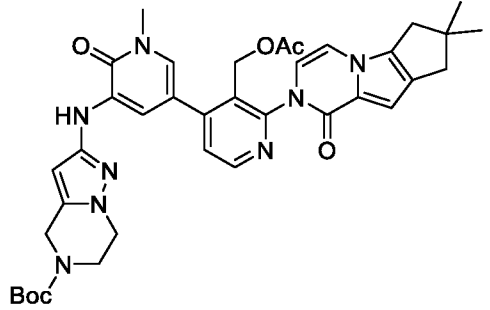
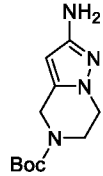
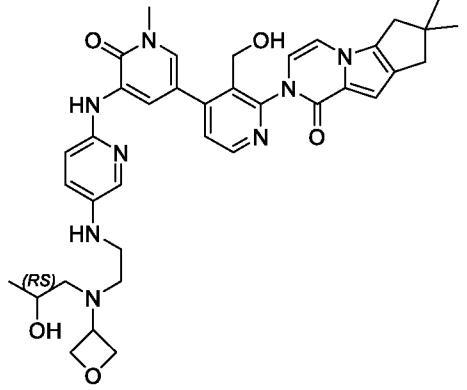
20 Реакционный раствор концентрировали в вакууме при пониженном давлении, добавляли карбонат калия (276 мг, 5,0 ммоль) и метанол (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением желтого твердого вещества (120 мг, выход с двух стадий 42%). $[M+H]^+$ 707,4.

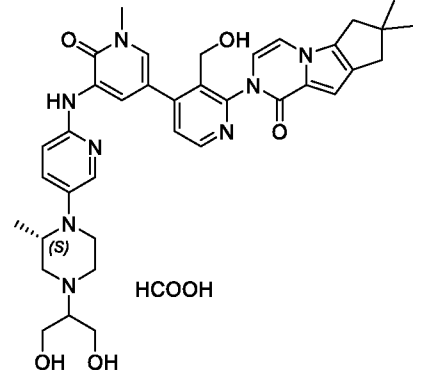
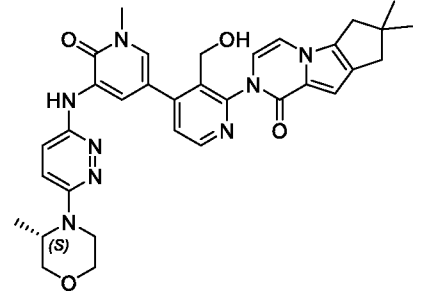
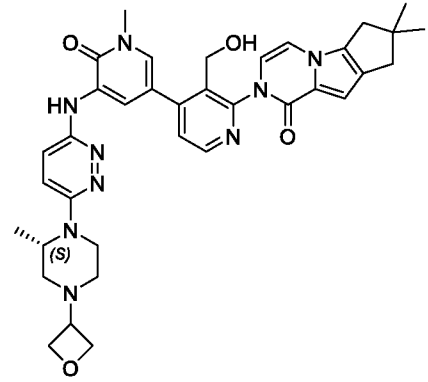
25 К раствору желтого твердого вещества в метаноле (2 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением соединения 96 (50 мг, выход 49%). $[M+H]^+$ 607,3

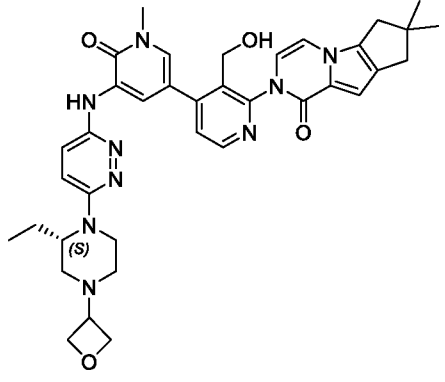
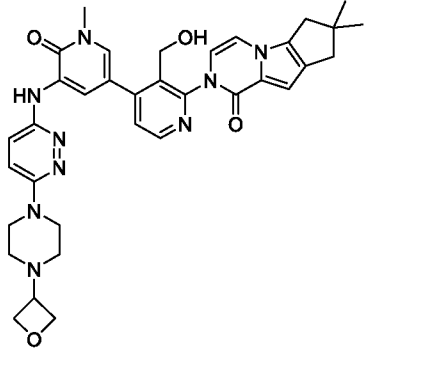
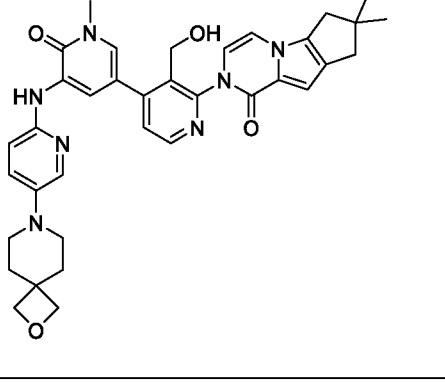
30 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,55-4,41 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,07-2,86 (m, 5H), 2,77-2,55 (m, 5H), 1,29-1,27 (m, 6H), 0,90 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H).

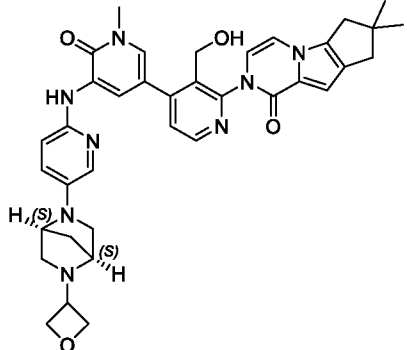
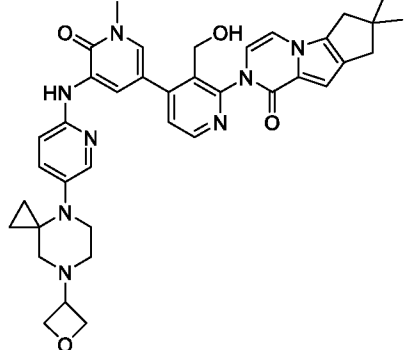
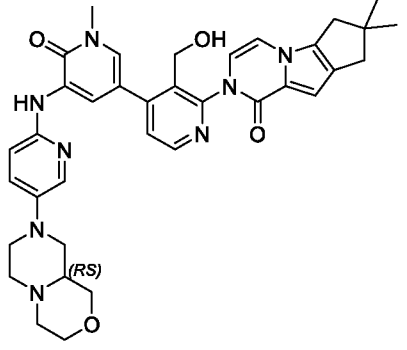
Соединения в следующей таблице получали с применением промежуточного соединения I-99 и соответствующих промежуточных аминовых соединений и реагентов в соответствии со стадиями получения соединения 96:

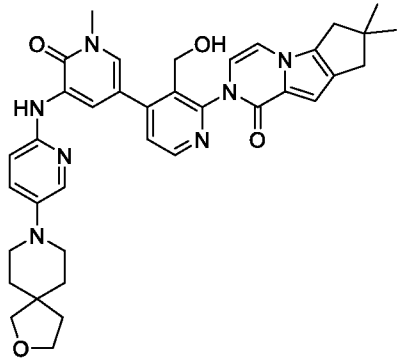
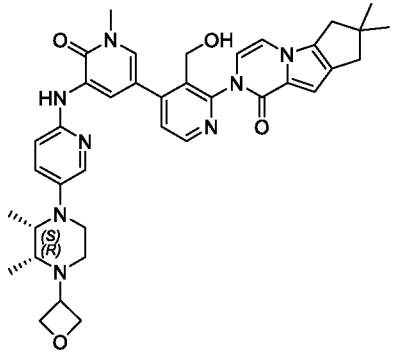
Соединение	Структурная формула	ЖХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР	Промежуточный амин
103		680,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,51 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,97-6,80 (m, 2H), 6,76-6,74 (m, J = 5,8, 2,5 Гц, 1H), 4,77-4,40 (m, 6H), 3,76-3,54 (m, 4H), 3,18-3,16 (m, 1H), 2,90-2,52 (m, 8H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,05-2,04 (m, 1H), 1,29-1,25 (m, 6H), 0,84 (d, J = 6,1 Гц, 3H).	I-169
123		663,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,84-8,78 (m, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,22 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,12-5,03 (m, 1H), 4,88-4,85 (m, 2H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,40-4,31 (mz, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 9H).	I-170

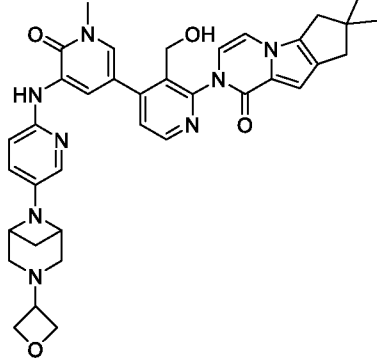
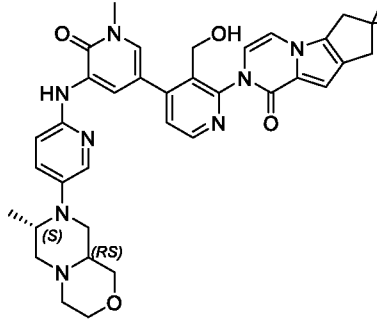
127		637,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,75 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,63- 2,55 (m, 4H), 1,28-1,27 (m, 6H), 0,84 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).	I-171
135a		695,3		 Коммерческий
179		681,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64-8,58 (m, 1H), 8,51 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,46-3,31 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,01-2,68 (m, 7H), 2,62-2,50 (m, 3H), 1,29-1,25 (m, 6H), 1,17-1,15 (m, 3H).	I-172

185		681,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,79-8,71 (m, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 8,37-8,28 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,52-3,34 (m, 4H), 3,26-3,14 (m, 3H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H), 1,01-0,93 (m, 3H).	I-173
203		609,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,78-8,74 (m, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H), 1,19-1,15 (m, 3H).	I-174
204		664,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,79 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,77 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,70-4,63 (m, 6H), 4,37-4,35 (m, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 1H), 2,84-2,82 (m, 1H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,63-2,61 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 9H).	I-175

217		678,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,78 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,77 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,72-4,45 (m, 6H), 4,14-4,06 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,73 -1,56 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	I-176
222		650,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃ =1/1) δ 8,82-8,76 (m, 1H), 8,57-8,50 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75-6,68 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 2H), 4,66-4,61 (m, 2H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,46-4,45 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 5H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 6H).	I-177
229		634,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,91-7,74 (m, 3H), 7,47 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,53-4,43 (m, 5H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,03-2,90 (m, 4H), 2,72-2,57 (m, 4H), 2,03-1,94 (m, 4H), 1,30-1,26 (s, 6H).	I-178

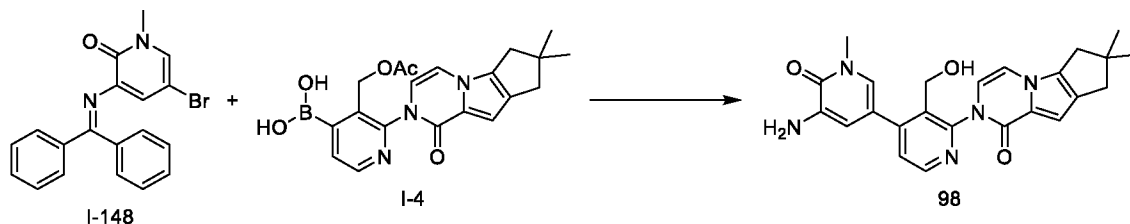
230		661,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57-8,50 (m, 1H), 8,46-8,40 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 2H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 6H).	I-179
231		675,3	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57-8,53 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,64-4,45 (m, 6H), 3,74-3,61 (m, 5H), 3,43-3,41 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 4H), 2,51-2,13 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,94-0,72 (m, 4H).	I-180
232		649,4	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,65-8,60 (m, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 3H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,50-2,33 (m,	I-181

			4H), 1,30-1,27 (m, 6H).	
233		648,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,65 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,61-8,55 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 4,64 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,99-3,83 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,18-3,01 (m, 4H), 2,83-2,57 (m, 4H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,34-1,31 (m, 6H).	I-182
234		677,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,74-4,43 (m, 6H), 3,74-3,53 (m, 5H), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,78-2,47 (m, 6H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,29-1,25 (m, 6H), 0,92-0,88 (m, 6H).	I-183

235		661,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58-8,49 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 4,61-4,41 (m, 6H), 4,34-4,24 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 4H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,29-1,27 (m, 6H).	I-184
236		663,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,62-8,46 (m, 2H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,83-6,71 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,02'-3,91 (m, 1H), 3,85-3,66 (m, 6H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,76-2,53 (m, 8H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,09 (s, 3H).	I-185

Соединение 98

2-(5-амино-3'-(гидроксиметил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-1(6H)-он



В атмосфере азота раствор промежуточного соединения I-148 (220 мг, 0,60 ммоль), промежуточного соединения I-4 (237 мг, 0,60 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (49 мг, 0,06 ммоль), Xphos (57 мг, 0,12 ммоль) и тригидрата фосфата калия (479 мг, 1,80 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) подвергали взаимодействию при 100°C в течение 4 часов.

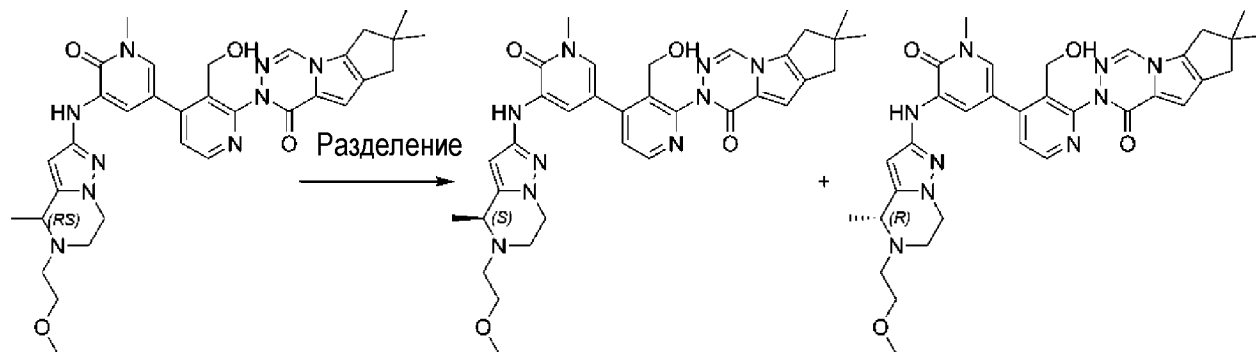
Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением желтого твердого вещества (268 мг, выход 70%). [M+H]⁺ 638,3.

К раствору желтого твердого вещества в метаноле (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и к полученному остатку добавляли карбонат калия (174 мг, 1,26 ммоль) и метанол (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением соединения 98 (48 мг, выход 26%). [M+H]⁺ 432,2

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55-8,48 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H).

Соединения 119 и 120

2-(3'-(гидроксиметил)-5-((5-(2-метоксиэтил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил) амидо)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1(6H)-он оптически чистый энантиомер



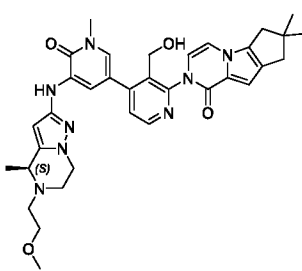
110

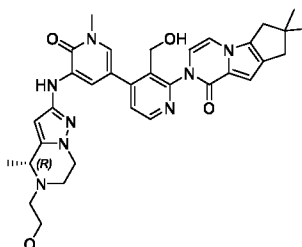
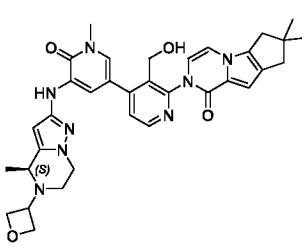
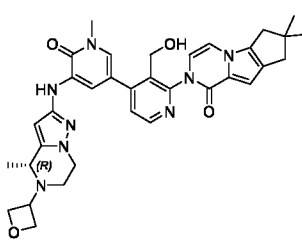
119 & 120

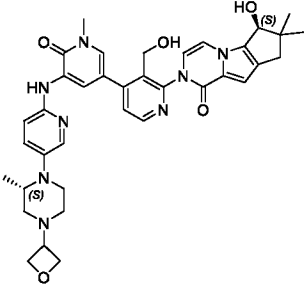
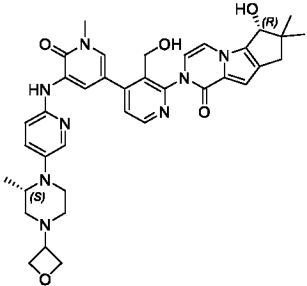
(*RS*)-2-(3'-(гидроксиметил)-5-((5-(2-метоксиэтил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)амидо)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-1(6*H*)-он (соединение 110, 110 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением пары оптически чистых энантиомеров, (*R*)-2-(3'-(гидроксиметил)-5-((5-(2-метоксиэтил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)амидо)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-1(6*H*)-она и (*S*)-2-(3'-(гидроксиметил)-5-((5-(2-метоксиэтил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)амидо)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*d*][1,2,4]триазин-1(6*H*)-она. Условия разделения хиральной ВЭЖХ: колонка: AD-H (0,46 см I.D. x 15 см L); Подвижная фаза: CO₂/этанол = 60:40; Скорость потока: 2,5 мл; Длина волны детектора: UV 254 нм).

В вышеуказанных условиях соединение, полученное после удаления растворителя из первого полученного элюента, называли соединением 119 (40 мг, выход 36%), эи% = 100%, МС (m/z): 626,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57-8,51 (m, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 3H), 1,43-1,39 (m, 3H), 1,31 (s, 6H).

В вышеуказанных условиях соединение, полученное после удаления растворителя из второго полученного элюента, называли соединением 120 (42 мг, выход 38%), эи% = 99,68%, МС (m/z): 626,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56-8,52 (m, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,86-2,81 (s, 2H), 2,73-2,62 (m, 3H), 1,43-1,39 (m, 3H), 1,30 (s, 6H).

Соединение	Структурная формула	ЖХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР	Оригинальное соединение
116		625,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,53 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,56 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,60-4,39 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,79 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,79-2,53 (m, 5H), 1,40 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).	111

117	+ 	625,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,52 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,56 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,62-4,39 (m, 2H), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,78 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 4H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,79-2,54 (m, 5H), 1,40 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).	
136	 +	623,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,50 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,97 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,72-4,39 (m, 6H), 4,03-3,90 (m, 3H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,19-3,08 (m, 1H), 2,84-2,51 (m, 5H), 1,28-1,24 (m, 9H).	112
137		623,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,53 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,57 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,70-4,48 (m, 6H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,84-2,60 (m, 5H), 1,32-1,24 (m, 9H).	

198		679,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,69 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 8,56 (dd, J = 5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 5,9, 2,1 Гц, 1H), 4,76-4,46 (m, 7H), 3,78-3,63(m, 4H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,92-2,55 (m, 4H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,44-2,25 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 6H), 0,97 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	183
199		679,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,67 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 8,55 (dd, J = 5,1, 1,7 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 3,8, 2,3 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 5,9, 2,1 Гц, 1H), 4,77-4,46 (m, 7H), 3,76-3,65 (m, 3H), 3,56 -3,44 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,76-2,39 (m, 5H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 6H), 0,97 (d, J = 6,3 Гц, 3H).	

Оптически чистые энантиомерные/диастереомерные соединения в приведенной выше таблице были получены с помощью хирального разделения ВЭЖХ. Условия

разделения представляли собой следующие: скорость потока: 2,5 мл, длина волны детектора: УФ 254 нм; используемая хиральная колонка и подвижная фаза, и значения

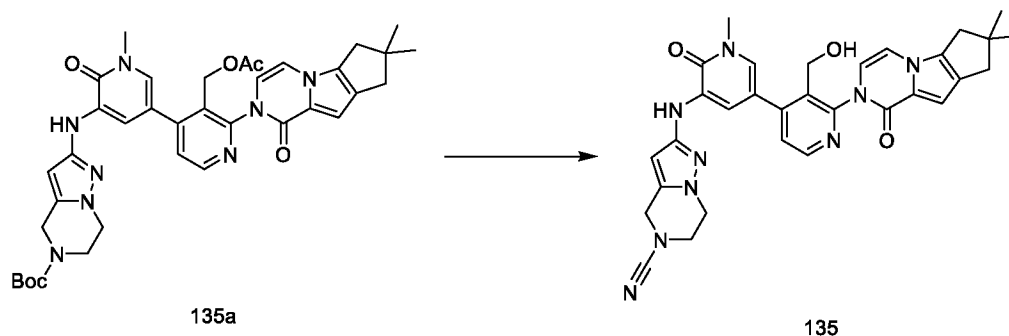
5 эи(de) полученных соединений были показаны в таблице ниже (где в каждой паре энантиомерных соединений ранее пронумерованные соединения представляли собой соединения, полученные после удаления растворителя из первого элюента, полученного из хиральной колонки, и более поздние пронумерованные соединения представляли собой соединения, полученные после удаления растворителя из второго элюента, полученного из хиральной колонки):

Соединение	Колонка	Подвижная фаза	эп(де)%
116	AD-H		100%
117	(внутренний диаметр 0,46 см х длина 15 см)	CO ₂ /этанол (0,1%DEA) = 60:40	99,76%

136	AS-H	CO ₂ /изопропиловый спирт (0,1%DEA) = 60:40	100%
137	(внутренний диаметр 0,46 см х длина 15 см)		98,50%
198	AD-H	CO ₂ /изопропиловый спирт (0,1%DEA) = 50:50	99,38%
199	(внутренний диаметр 0,46 см х длина 15 см)		98,42%

Соединение 135

2-((2'-(7,7-диметил-1-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-2*H*-циклопента[4,5]пирроло[1,2-*a*]пиазин-2-ил)-3'-(гидроксиметил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-5-ил)амино)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-5(4*H*)-нитрил

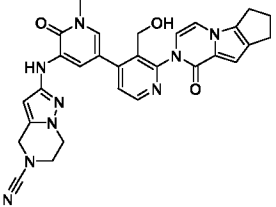
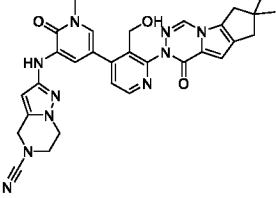


К раствору соединения 135a (250 мг, 0,36 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (2 мл) и перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали в вакууме при пониженном давлении, к реакционному раствору добавляли ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (150 мг, 1,08 ммоль) и бромистый цианоген (45 мг, 0,43 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в воду, и экстрагировали дихлорметан, органическую фазу собирали, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением соединения 135 (60 мг, выход 29%). [M+H]⁺ 578,3

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57-4,37 (m, 4H), 4,10 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 3,77-3,58 (m, 5H), 2,78-2,53 (m, 4H), 1,28-1,24 (m, 6H).

Соединения в следующей таблице получали с применением соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствии со стадиями получения соединения 135:

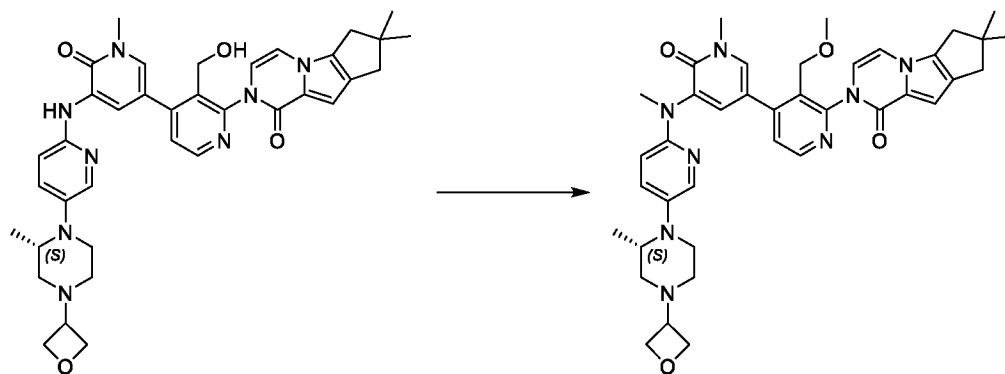
Соединение	Структурная формула	ЖХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР	Промежуточное соединение
------------	---------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------------

142		550,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃ =1/2) δ 8,60-8,56 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 5,94-5,88 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,45-4,41 (m, 2H), 4,25-4,17 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 5H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H).	I-187 и I-129
143		579,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃ =2/1) δ 8,60-8,55 (m, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 5,98-5,93 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 4H), 4,21-4,16 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).	I-187 и I-114

Соединение 223

(S)-2-(3'-(метоксиметил)-1-метил-5-(метил(5-(2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-биспиридин]-2'-ил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-1(6H)-он

5



19

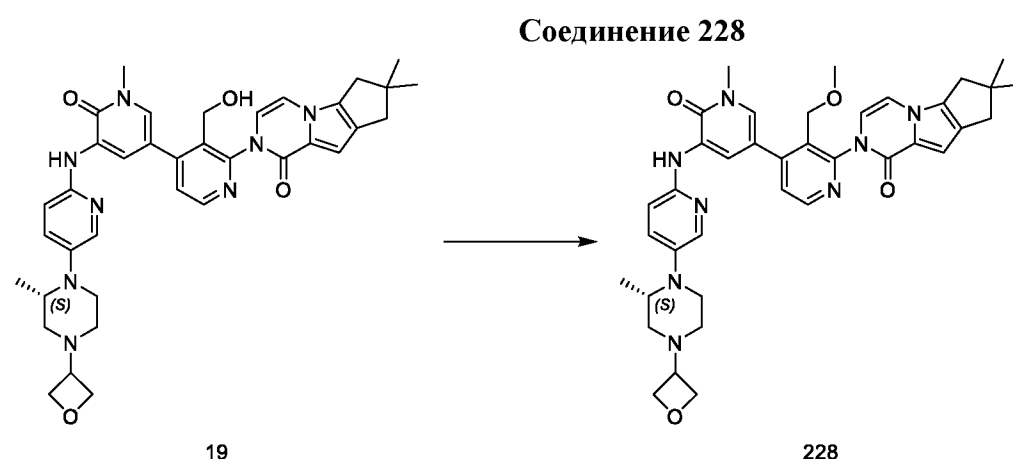
223

При 0-5 °С к раствору соединения 19 (100 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА(10 мл) добавляли 60% NaH (38 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Дополнительно добавляли йодометан (123 мг, 0,87 ммоль), и реакционный раствор подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 30 минут.

- 5 Реакционный раствор выливали в воду, и экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением соединения 223 (18 мг, выход 7%). $[M+H]^+$ 691,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,61-8,54 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,77-6,66 (m, 2H), 4,72-4,67 (m, 2H), 4,64-4,58 (m, 3H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 3H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 0,93-0,90 (m, 3H).

15



При 0-5 °С к раствору соединения 19 (200 мг, 0,30 ммоль) в ДМФА(10 мл) добавляли 60% NaH (38 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Дополнительно добавляли йодметан (111 мг, 0,78 ммоль), и реакционный раствор подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 30 минут.

- 20 Реакционный раствор выливали в воду, и экстрагировали этилацетатом, органическую фазу собирали, и концентрировали под вакуумом при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/вода) с получением соединения 228 (45 мг, выход 9%). $[M+H]^+$ 677,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,74-8,68 (m, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79-6,71 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 2H), 4,63-4,55 (m, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,97-0,91 (m, 3H).

30

Пример 2 Определение биохимической ВТК

1. Реагенты и материалы

- 35 Рекомбинантный белок ВТК: Invitrogen, кат. № PV3363;

Набор для тестирования киназы Z'-LYTE® kinase test kit-tyrosine 1 peptide: Invitrogen, кат. № PV3190;

384-луночный низкофланцевый черный плоскодонный полистирольный планшет NBS, без крышки, без стерилизации: Corning, кат. № 3575;

5 96-луночный планшет MicroWell™ с коническим дном из полистирола, запечатанный крышкой: Thermo Scientific™ Nunc™, кат. № 277143;

Envision многорежимный планшетный считыватель: PerkinElmer;

Шейкер Mixmate®: Eppendorf;

Инкубатор встряхивающий TC-2102: TENSUC;

10 2. Способы

В биохимическом анализе Z'-LYTE® используется формат связанных ферментов на основе флуоресцентного резонансного переноса энергии (FRET) и основан на дифференциальной чувствительности фосфорилированных и нефосфорилированных пептидов к протеолитическому расщеплению. Оба конца короткого пептидного субстрата мечены двумя флуоресцентными группами с образованием спаренной комбинации FRET. В первичной реакции (киназная реакция) киназа переносит γ -фосфат АТФ на один остаток серина или треонина на субстрате короткого пептида. В вторичной реакции (реакции проявления) распознавали нефосфорилированные короткие пептиды, и расщепляли сайт-специфической протеазой (проявляющим реагентом). Фосфорилированные короткие пептиды могут быть устойчивыми к такому расщеплению. Расщепление коротких пептидов может разрушить донора (такого как кумарин) и рецепторные флуорофоры (флуоресцеин) на коротких пептидах, в то время как фосфорилированные короткие пептиды могут поддерживать FRET. Способ расчета соотношения представляет собой, как приведено далее, и рассчитывают соотношение соответствующих сигналов испускания, генерируемых испускающими донорными флуорофорами, (после возбуждения при 400 нм) к рецепторам. Соотношение излучаемого сигнала = свет, излучаемый кумарином (445 нм)/свет, излучаемый флуоресцеином (520 нм). Если короткий пептид FRET фосфорилирован (например, при отсутствии ингибитора киназы), соотношение испускаемого света останется на более низком уровне. Если короткий пептид FRET не фосфорилирован (например, ингибитор киназы), коэффициент испускаемого света будет на более высоком уровне. Таким образом, можно было бы различать ингибирующие эффекты различных ингибиторов соединения на активность киназы ВТК.

Эксперимент проводили в соответствии с инструкциями набора для тестирования киназы Z'-LYTE® kinase test kit-tyrosine 1 peptide. Приготовление реагентов: 1,33 × киназный буфер: 5 × киназный буфер разбавляли водой до 1,33 × киназного буфера; раствор фермента: киназу растворяли в 1,33 × киназном буфере с конечной рабочей концентрацией 3,32 нМ; раствор короткого пептида: маточный раствор короткого пептида (1 мМ, растворенный в ДМСО) растворяли в 1,33 × киназном буфере с конечной рабочей концентрацией 2 мкМ; Z'-LYTE Tug01 раствор фосфорилированного короткого пептида, 0,6 мкл маточного раствора (1 мМ, растворенный в ДМСО) растворяли в 149,4 мкл 1,33 × киназного буфера; раствор АТФ: исходный раствор АТФ (10 мМ водный раствор) растворяли в 1,33 × киназном буфере с конечной рабочей концентрацией 32 мкМ; раствор для проявления цвета: раствор для проявления цвета В растворяли в буфере для проявления цвета с конечной рабочей концентрацией 1 × раствор для проявления цвета; 4

× препарат соединения: соединение разбавляли в 3-х кратной градиентной концентрации с получением, наконец, 4% водного раствора ДМСО, содержащего различные концентрации соединения, с конечной рабочей концентрацией 3000, 1000, 333,33, 111,11, 37,04, 12,35, 4,12, 1,37 нМ, всего 8 точек концентрации.

- 5 Конкретные стадии эксперимента: В эксперименте присутствовали три контрольные группы, каждая из которых имела 8 повторных лунок, которые представляли собой С1 100% группу ингибирования (без АТФ), С2 0% группу ингибирования (с АТФ) и С3 100% группу фосфорилирования, соответственно. 2,5 мкл серийно разбавленного соединения добавляли в каждую лунку 384-луночного планшета с двумя повторными лунками, и 4% раствор ДМСО добавляли в лунки С1, С2 и С3. После этого, за исключением лунок С3, в каждую оставшуюся лунку добавляли 2,5 мкл раствора фермента ВТК, который оставляли стоять при 4 °С в течение 30 мин. После этого, за исключением лунок С3, в каждую лунку добавляли по 2,5 мкл раствора короткого пептида и по 5 мкл раствора фосфорилированного короткого пептида в каждую из лунок С3. В каждую из лунок С1 и С3 добавляли по 2,5 мкл 1,33× киназного буфера, а в каждую из оставшихся лунок - по 2,5 мкл раствора АТФ. Лунки временно центрифугировали, и планшет встряхивали при 1000 об/мин в течение 30 секунд для выполнения временного центрифугирования. 384-луночный планшет помещали в встряхивающий инкубатор, защищенный от света, и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения ферментативной реакции в каждую лунку добавляли по 5 мкл проявляющего раствора, который временно центрифугировали, и планшет встряхивали при 1000 об/мин в течение 30 секунд для выполнения временного центрифугирования. 384-луночный планшет помещали в встряхивающий инкубатор, защищенный от света, и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа до завершения реакции проявления цвета.

25 3. Обнаружение

- После завершения реакции проявления 384-луночный планшет извлекали для выполнения считывания планшета с помощью многорежимного планшетного считывателя Envision, и оптический сигнал обнаруживали при длине волны испускания 405 нм и длине волны возбуждения 460 нм/535 нм. Значение считывания при 460 нм/535 нм каждой лунки использовали в качестве значения сигнала каждой лунки.

4. Расчеты

- Среднее значение сигнала С3 рассматривали как 100% фосфорилирование, среднее значение сигнала С1 рассматривали как 0% фосфорилирование, и среднее значение сигнала С2 использовали для расчета коэффициента фосфорилирования коротких пептидов в присутствии киназы ВТК. В соответствии со значением сигнала в каждой лунке рассчитывали коэффициент ингибирования (%) каждой концентрации соединений и использовали модель 205 в программном обеспечении XL-Fit 5.3 (ID Business Solutions Limited) для получения значения IC₅₀.

Коэффициент фосфорилирования рассчитывали следующим образом:

- 40 Коэффициент фосфорилирования (%) = $100 - 100 \times [(F_{100\%} - C_{100\%}) / \{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [(F_{100\%} - F_{0\%})]\}]$

где отношение сигналов испускания = сигнал испускания кумарина (460 нм)/сигнал испускания флуоресцеина (535 нм); C_{100%} = среднее значение сигнала испускания

кумарина в С3; $C_{0\%}$ = среднее значение сигнала испускания кумарина в С1; $F_{100\%}$ = среднее значение сигнала испускания флуоресцеина в С3; $F_{0\%}$ = среднее значение сигнала испускания флуоресцеина в С1.

Коэффициент ингибирования рассчитывали следующим образом:

- 5 Соотношение ингибирования (%) = $100 \times (\text{соотношение фосфорилирования в С2} - \text{соотношение фосфорилирования в тестируемой лунке}) / \text{соотношение фосфорилирования в С2}$

5. Результаты испытаний

№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,035	21	0,008	42	0,269	61	0,004
2	0,009	22	0,010	43	0,009	62	0,021
3	0,224	23	0,044	44	0,022	63	0,008
4	0,756	24	0,003	45	0,011	64	0,020
5	0,009	25	0,008	46	0,008	65	0,014
6	0,002	26	0,007	47	0,003	66	0,011
7	< 0,001	27	0,007	48	0,004	67	0,082
8	0,012	28	0,003	49	0,006	68	0,005
9	< 0,001	29	0,008	50	0,024	69	0,007
10	0,018	30	0,009	51	0,01	70	0,010
11	0,106	31	0,009	52	0,018	71	0,006
13	-	32	0,017	53	0,033	72	0,058
14	0,051	33	0,025	54	0,015	73	0,216
15	0,017	34	0,005	55	0,019	74	0,017
16	-	35	0,017	56	0,020	75	0,011
17	-	36	0,031	57	0,006	76	0,123
18	0,004	37	0,132	58	0,008	77	0,441
19	0,008	40	> 3	59	0,005	78	0,008
20	0,027	41	0,012	60	0,004	79	< 0,001
80	0,005	12	0,230	38	< 0,001	39	0,024
81	0,008	120	0,008	159	0,006	198	0,004
82	0,006	121	0,023	160	0,003	199	0,008
83	0,013	122	< 0,001	161	0,004	200	0,004
84	0,009	123	0,013	162	0,001	201	0,005
85	0,011	124	0,006	163	0,008	202	0,008
86	0,016	125	0,033	164	0,012	203	< 0,001
87	0,011	126	0,026	165	0,004	204	0,011
88	0,134	127	0,010	166	0,035	205	0,015
89	0,011	130	0,316	167	0,016	206	0,013
90	0,026	131	2,007	168	0,028	207	0,011
91	0,017	132	0,051	169	0,060	208	0,004
92	0,010	133	0,033	170	0,018	209	0,011

93	0,049	134	0,059	171	0,013	210	0,021
94	0,007	135	0,008	172	0,041	211	0,017
95	0,010	136	0,004	173	0,080	212	0,010
96	0,007	137	0,006	174	0,002	213	0,015
97	0,009	138	0,218	175	0,071	214	0,031
98	1,269*	139	0,039	176	0,003	215	0,031
99	0,006	140	< 0,001	177	0,006	216	0,011
100	0,005	141	0,014	178	0,006	217	0,008
101	0,006	142	0,051	179	0,019	218	0,006
102	0,011	143	0,004	180	0,016	219	0,004
103	> 3	144	0,018	181	0,012	220	0,005
104	0,010	145	0,033	182	0,008	221	0,008
105	0,067	146	0,624	183	0,025	222	0,008
106	0,012	147	1,563	184	0,077	223	> 3
107	0,012	148	0,112	185	0,013	224	0,009
108	0,007	149	0,019	186	0,014	225	0,011
109	0,020	150	0,012	187	0,014	226	0,017
110	0,002	151	0,002	188	0,041	227	0,008
111	0,008	152	0,353	189	0,039	228	0,171
112	0,005	153	0,117	190	0,029	229	0,012
114	> 3	154	0,008	191	0,011	230	0,029
115	0,012	155	0,122	192	0,009	231	0,005
116	0,010	156	0,006	193	0,012	232	0,012
117	0,004	157	0,016	194	0,065	233	0,040
118	0,005	158	0,194	195	0,038	234	0,032
119	0,007			196	0,002	235	0,022
				197	0,066	236	0,024

Пример 3:

Определение фосфорилированной ВТК в клетках Ramos

1. Реагенты и материалы

- 5 Клетки Ramos: Клетки Ramos приобретали в банке клеток American Standard Biological Collection Center ATCC Cell Bank, применяли среду PRMI 1640, содержащую L-глутамин, 1,5 г/л бикарбоната натрия, 2,383 г/л раствора HEPES, 0,11 г/л пирувата натрия и 4,5 г/л глюкозы, добавляли 10% FBS фетальной бычьей сыворотки, и помещали в 5% CO₂, 37°C клеточный инкубатор для нормальной культуры;
- 10 Среда PRMI 1640: GIBCO, кат. № A10491-01;
Фетальная бычья сыворотка (FBS): GIBCO, кат. № 100100-147;
Сбалансированный солевой раствор Хэнка (HBSS): GIBCO, кат. № 14025-092;
Иммуноглобулин М (IgM): Jackson Immuno, кат. № 109-006-129;
3% перекись водорода (3% H₂O₂): Sigma, кат. № 88597-100ML-F;
- 15 Набор для обнаружения фосфорилированной ВТК HTRF (набор ВТК фосфо-Y223 HTRF): Cisbio, кат. № 63ADK017PEH;

Микролуночный планшетный считыватель: Envision, Perkin Elmer;
384-луночный планшет CulturPlate™384: Perkin Elmer, кат. № 6007680
96-луночный планшет: Corning, кат. № 3799.

2. Способы

- 5 Клетки Ramos подвергали голоданию в среде PRMI 1640 с 1% FBS в течение 2 часов. Клетки Ramos после голодания разбавляли сбалансированным солевым раствором Хэнка до $5,0 \times 10^6$ клеток/мл, высевали в 96-луночный планшет по 20 мкл на лунку ($1,0 \times 10^5$ клеток на лунку), и культивировали в клеточном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C. После культивирования в течение 1 часа, испытуемое соединение разбавляли сбалансированным
- 10 солевым раствором Хэнка в 4-х кратном градиенте до соответствующих концентраций, и затем 5 мкл/лунку разбавленного испытуемого соединения с различными концентрациями (конечные концентрации испытуемого соединения составляли 3,0, 0,75, 0,188, 0,047, 0,012, 0,0029, 0,0007 и 0,00018 мкМ, и конечная концентрация ДМСО составляла 0,3%, две повторных лунки) или 5 мкл/лунку контрольного раствора (1,5% ДМСО, 8 повторных
- 15 лунок) добавляли к 20 мкл/лунку системы культивирования клеток, которые инкубировали вместе в течение еще одного часа, затем 5 мкл/лунку смешанного раствора человеческого иммуноглобулина М (конечная концентрация составляла 10 мкг/мл) и пероксида водорода (конечная концентрация составляла 3,3 мМ), разбавленного сбалансированным солевым раствором Хэнка, добавляли к обрабатываемым лункам
- 20 испытуемого соединения и к контрольным лункам для обработки анти-человеческим иммуноглобулином М, и 5 мкл/лунку сбалансированного солевого раствора Хэнка добавляли в лунки отрицательного контроля. Планшет инкубировали в 5% CO₂, 37°C клеточном инкубаторе в течение 10 минут.

- В каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 10 мкл/лунку буфера для лизиса
- 25 клеток, который хорошо перемешивали и лизировали при комнатной температуре в течение 30 минут. 16 мкл/лунку лизирующего буфера пипетировали на новый 384-луночный планшет, и затем добавляли 4 мкл/лунку фосфорилированного антитела ВТК, центрифугировали (1000 об/мин) в течение 1 минуты, затем встряхивали в течение 1 минуты, дополнительно центрифугировали (1000 об/мин) в течение 1 минуты и, наконец,
- 30 помещали в инкубатор с постоянной температурой в течение ночи. Обнаружение проводили на следующий день.

3. Обнаружение

- 384-луночный планшет, инкубированный в течение ночи в инкубаторе с постоянной температурой, извлекали для обнаружения сигнала люминесценции с помощью
- 35 микролуночного планшетного считывателя Envision при длине волны испускания 320 нм и длине волны возбуждения 665 нм/615 нм. Значение считывания при 665 нм/615 нм каждой лунки, умноженное на 10^4 , использовали в качестве значения сигнала каждой лунки.

4. Расчеты

- 40 Среднее значение сигнала лунок, дополненных смешанным раствором иммуноглобулина М человека (конечная концентрация составляла 10 мкг/мл) и пероксида водорода (конечная концентрация составляла 3,3 мМ) без тестируемого соединения, считалось высоким значением, а среднее значение сигнала лунок без стимуляции иммуноглобулином М и без тестируемого соединения считалось низким значением. В

соответствии со значением сигнала в каждой лунке рассчитывали коэффициент ингибирования (%) каждой концентрации соединений и использовали модель 205 в программном обеспечении XL-Fit 5.3 (ID Business Solutions Limited) для получения значения IC₅₀.

5 **Коэффициент ингибирования рассчитывали следующим образом:**

отношение ингибирования (%) = 100% - {(обрабатываемая лунка тестируемого соединения - обрабатываемая лунка отрицательного контроля)/(обрабатываемая лунка контроля анти-человеческого иммуноглобулина М - обрабатываемая лунка отрицательного контроля)} × 100%, где

10 **Обрабатываемая лунка тестируемого соединения:** представляет собой значение сигнала клеток Ramos, обработанных анти-человеческим иммуноглобулином М, пероксидом водорода и тестируемым соединением.

Обрабатываемая лунка контроля анти-человеческого иммуноглобулина М: представляет собой значение сигнала клеток Ramos, обработанных анти-человеческим иммуноглобулином М, пероксидом водорода, но без тестируемого соединения.

15

Обрабатываемая лунка отрицательного контроля: представляет собой значение сигнала клеток Ramos без тестируемого соединения и без стимуляции иммуноглобулином.

5. Результаты испытаний

№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,005	21	0,015	42	0,341	61	0,002
2	0,010	22	0,018	43	0,002	62	0,003
3	0,339	23	0,030	44	0,018	63	0,005
4	0,480	24	0,014	45	0,005	64	0,010
5	0,002	25	0,024	46	0,005	65	0,002
6	0,002	26	0,007	47	0,003	66	0,002
7	0,003	27	0,001	48	0,006	67	0,060
8	0,002	28	0,002	49	0,001	68	0,002
9	0,004	29	0,030	50	0,002	69	0,002
10	0,010	30	0,008	51	0,008	70	0,002
11	0,155	31	0,006	52	0,018	71	0,006
13	0,001	32	0,030	53	0,025	72	0,097
14	0,014	33	0,026	54	0,016	73	0,116
15	0,012	34	0,010	55	0,008	74	0,011
16	0,002	35	0,006	56	0,024	75	0,007
17	0,004	36	0,012	57	0,003	76	0,060
18	0,004	37	0,011	58	0,004	77	0,132
19	0,004	40	> 3	59	0,001	78	0,003
20	0,017	41	0,002	60	0,003	79	0,002
80	0,002	12	0,013	38	-	39	0,003
81	0,002	120	0,005	159	0,026	198	0,012

82	0,002	121	0,021	160	0,011	199	0,025
83	0,013	122	0,007	161	0,007	200	0,021
84	0,011	123	0,009	162	0,006	201	0,008
85	0,002	124	0,007	163	0,034	202	0,017
86	0,006	125	0,021	164	0,023	203	0,007
87	0,003	126	0,020	165	0,031	204	0,007
88	-	127	0,018	166	0,121	205	0,015
89	0,008	128	-	167	0,012	206	0,007
90	0,007	129	-	168	0,020	207	0,008
91	0,004	130	-	169	0,030	208	0,004
92	0,007	131	-	170	0,016	209	0,005
93	0,046	132	0,028	171	0,011	210	0,019
94	0,002	133	0,013	172	0,011	211	0,020
95	0,003	134	0,054	173	0,028	212	0,011
96	0,005	135	0,005	174	0,044	213	0,015
97	0,003	136	0,005	175	0,040	214	0,024
98	-	137	0,004	176	0,016	215	0,051
99	0,004	138	-	177	0,021	216	0,007
100	0,002	139	0,011	178	0,012	217	0,010
101	0,002	140	0,011	179	0,070	218	0,012
102	0,002	141	0,013	180	0,084	219	0,011
103	-	142	0,060	181	0,038	220	0,016
104	0,006	143	0,005	182	0,034	221	0,012
105	0,011	144	0,038	183	0,067	222	0,008
106	0,001	145	0,016	184	0,080	223	-
107	0,002	146	-	185	0,013	224	0,007
108	0,001	147	-	186	0,010	225	0,009
109	0,004	148	-	187	0,028	226	0,011
110	0,002	149	0,008	188	0,039	227	0,005
111	0,002	150	0,012	189	0,051	228	0,139
112	0,003	151	0,028	190	0,040	229	0,010
113	-	152	-	191	0,010	230	0,020
114	-	153	-	192	0,016	231	0,004
115	0,010	154	0,013	193	0,006	232	0,008
116	0,011	155	-	194	-	233	0,008
117	0,007	156	0,012	195	-	234	0,010
118	0,001	157	0,025	196	0,007	235	0,013
119	0,002	158	-	197	-	236	0,004

Пример 4 Определение В-клеточной активности в цельной крови крыс

1. Реагенты и материалы

Периферическая цельная кровь самок крыс Вистар;

фосфатный буфер PBS: GIBCO, кат. № C20012500BT;

анти-крысиное антитело B220PE (PE анти-крысиное антитело B220): eBioscience, кат. № 12-0460-82;

антитело FITC против CD86 крысы (FITC против CD86 крысы): eBioscience, кат. № 11-0860-82;

10-кратный лизисный буфер (10 × лизисный буфер): BD Biosciences, кат. № 555899;

буфер для фиксации (буфер для фиксации IC): Invitrogen, кат. № 00-8222-49;

96-луночный планшет с U-образным дном: Nunc, кат. № 163320;

96-луночный планшет с V-образным дном: Nunc, кат. № 49952;

диметилсульфоксид (ДМСО): Sigma-Aldrich, кат. № 34869-4L;

анти-крысиный иммуноглобулин D (мышинный анти-крысиный IgD): Bio-rad, кат. № MCA190;

проточный цитометр: BD FACS Canto II, BD.

2. Способы

При определении активности соединения собранную периферическую цельную кровь крысы добавляли в 96-луночный планшет по 80 мкл/лунку и культивировали в клеточном инкубаторе при 5% CO₂, 37°C. Через полчаса тестируемое соединение разбавляли PBS в 3-кратном градиенте до соответствующих концентраций, и затем разбавленное тестируемое

соединение с различными концентрациями добавляли в культуральную систему цельной крови крыс при 10 мкл/лунку (конечная концентрация тестируемого соединения составляла 1,0, 0,33, 0,11, 0,037, 0,012, 0,0041, 0,0014 и 0,0005 мкМ, конечная концентрация ДМСО составляла 0,3%, две повторных лунки), или контрольный раствор (0,3% ДМСО, 6 повторных лунок) добавляли в соответствующую лунку по 10 мкл/лунку, которые инкубировали в клеточном инкубаторе в течение одного часа. Затем 10 мкл/лунку

анти-крысиного иммуноглобулина D, разведенного в PBS (конечная концентрация составляла 10 мкг/мл), добавляли к обрабатываемым лункам тестируемого соединения и контрольным лункам анти-крысиного иммуноглобулина D, или 10 мкл/лунку PBS добавляли к лункам отрицательного контроля, которые хорошо перемешивали, чтобы продолжить культивирование в клеточном инкубаторе при 5% CO₂, 37°C, и инкубировали в течение 18 часов.

На второй день 96-луночные планшеты извлекали, и смесь антител для проточной цитометрии (конечная концентрация антикрысиного антитела B220PE составляла 1 мкг/мл, а конечная концентрация антитела FITC против CD86 крысы составляла 1 мкг/мл), разбавляли PBS в каждой лунке планшета, которые инкубировали в течение 30 минут в темноте, а затем 50 мкл крови из каждой лунки пипетировали к свежеприготовленному 500 мкл лизирующего буфера для лизиса эритроцитов. Планшеты встряхивали в течение 20 минут, центрифугировали для удаления надосадочной жидкости, затем промывали, фиксировали, и проводили обнаружение на проточном цитометре.

3. Обнаружение

Активацию В-клеток в образце определяли способом проточного окрашивания.

4. Расчеты

Среднее значение доли активированных В-клеток в лунках с анти-крысиным иммуноглобулином D, но без тестируемого соединения, использовали в качестве обрабатываемой лунки контроля анти-крысиного иммуноглобулина D, а среднее значение

доли активированных В-клеток в лунках без стимуляции иммуноглобулином D и без тестируемого соединения использовали в качестве обрабатываемой лунки отрицательного контроля. В соответствии с коэффициентом активации В-клеток в каждой лунке рассчитывали коэффициент ингибирования (%) каждой концентрации, и затем получали значение IC₅₀ с использованием модели 205 в программном обеспечении XL-Fit 5.3 (ID Business Solutions Limited).

Коэффициент ингибирования рассчитывали следующим образом:

отношение ингибирования (%) = 100% - {(обрабатываемая лунка тестируемого соединения - обрабатываемая лунка отрицательного контроля)/(обрабатываемая лунка контроля анти-крысиного иммуноглобулина D - обрабатываемая лунка отрицательного контроля)} × 100%, где

Обрабатываемая лунка тестируемого соединения: представляет собой коэффициент активации В-клеток в цельной крови крысы, обработанной анти-крысиным иммуноглобулином D и тестируемым соединением.

Обрабатываемая лунка контроля анти-крысиного иммуноглобулина D: представляет собой коэффициент активации В-клеток в цельной крови крысы, обработанной анти-крысиным иммуноглобулином D, но без тестируемого соединения.

Обрабатываемая лунка отрицательного контроля: представляет собой коэффициент активации В-клеток в цельной крови крысы без тестируемого соединения и без стимуляции иммуноглобулином.

Согласно вышеупомянутому тесту, соединение согласно настоящему изобретению обладает способностью ингибировать активацию В-клеток в цельной крови крысы.

№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)
2	0,054	21	0,024	31	0,093	60	0,034
5	0,002	22	0,034	43	0,052	63	0,044
8	0,017	23	0,277	48	0,026	64	0,052
13	0,005	24	0,085	49	0,010	71	0,092
16	0,008	25	0,029	50	0,084	75	0,085
17	0,026	26	0,019	57	0,021	78	0,041
19	0,003	27	0,005	58	0,006	79	0,006
20	0,462	28	0,078	59	0,019		

Пример 5 Испытание на стабильность в микросомах печени

1. Экспериментальные материалы:

Объединенные микросомы печени самцов мышей CD-1 и объединенные микросомы печени самцов крыс SD были приобретены у BioreclamationIVT Corporation, США.

Фенацетин, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G-6-PDH) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP) были приобретены у Sigma-Aldrich Corporation, США. Глюкозо-6-фосфат (G-6-P) был приобретен у Shanghai Eybridge Chemical Technology Co., Ltd.

2. Приготовление раствора:

Десять мМ исходного раствора маточного соединения: определенное количество тестируемого соединения взвешивали и растворяли с соответствующим объемом ДМСО для приготовления исходного раствора с концентрацией 10 мМ для применения.

- 5 Раствор для остановки реакции: соответствующее количество внутреннего стандарта соединения фенаcetина растворяли в ацетонитриле для приготовления раствора для остановки реакции с концентрацией 1000 нг/мл для использования при комнатной температуре.

3. Способ проведения эксперимента:

- 10 Маточный раствор испытуемого соединения разбавляли органическим растворителем (обычно смесью ацетонитрила, метанола и воды с различными соотношениями, в зависимости от растворимости соединения, при необходимости добавляли 1 н. соляную кислоту или 1 н. гидроксид натрия для облегчения солюбилизации) до 0,1 мМ (конечная концентрация соединения в реакционной системе составляла 1 мкМ), и процент концентрации органических растворителей в инкубационной системе составлял не более
- 15 1% (где процент ДМСО составлял не более 0,1%). Соответствующее количество 100 мМ НАДФ, 500 мМ G-6-P и 100 Ед/мл G-6-PDH смешивали и разбавляли сверхчистой водой (конечная система содержит 1 мМ НАДФ, 5 мМ G-6-P и 1 Ед/мл G-6-PDH), предварительно инкубировали на водяной бане при 37 °С в течение 10 минут и затем помещали на лед для использования в качестве раствора для регенерации НАДФ. 20 мг/мл
- 20 раствора микросом печени и 200 мМ фосфатного буфера смешивали и разбавляли сверхчистой водой с получением раствора микросом печени, содержащего 2,5 мг/мл микросом печени (конечная концентрация реакционной системы составляла 0,5 мг/мл) и 50 мМ фосфатного буфера. Разбавленный раствор микросом печени смешивали с 0,1 мМ раствором соединения, смесью 100 мМ ЭДТА, 300 мМ раствора MgCl₂, 200 мМ
- 25 фосфатного буфера (конечная система представляла собой 3 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭДТА и 50 мМ фосфатного буфера) и добавляли воду в соответствующем объеме. Наконец, добавляли раствор для регенерации НАДФН, затем реакционный раствор помещали на водяную баню с температурой 37 °С для начала реакции (время реакции составляло 30 минут), и реакцию останавливали путем добавления ледяного ацетонитрильного
- 30 останавливающего раствора, содержащего внутренний стандарт. 0-минутный образец не инкубировали на водяной бане при 37 °С, и его отличие от 30-минутного образца дополнительно заключается в том, что сначала добавляли ледяной раствор для остановки реакции с ацетонитрилом, содержащий внутренний стандарт, и затем добавляли раствор для регенерации НАДФН. Образец, добавленный с останавливающим
- 35 реакцию внутренним стандартным раствором, встряхивали на вортексе и хорошо перемешивали, а затем центрифугировали при 4400 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали и разбавляли десять раз 50% метанолом для анализа ЖХ-МС/МС.

4. Метод анализа:

- Для определения концентрации соединения в образце использовали ЖХ-МС/МС.
- 40 Процент оставшегося соединения после 30 минут инкубации по сравнению с таковым в 0-минутном образце рассчитывали, используя отношение площади пика соединения к внутреннему стандарту в качестве индикатора, для оценки метаболической стабильности соединения.

Прибор: масс-спектрометр API4500, API4000 или LTQ; жидкая фаза представляет собой систему СВЭЖХ (Shimadzu LC-30 AD, модель Nexra X2), включая блок доставки жидкости, термостат колонки, детектор и автоматический пробоотборник; или бинарный насос Agilent 1200 серии ВЭЖХ и автоматический пробоотборник CTC.

- 5 Хроматографическая колонка: Waters XSELECT Hss T3 C₁₈ (2,5 мкм, 2,1 × 50 мм) или CAPCELLPAK MG (5 мкм, 2,0 × 50 мм)

Подвижная фаза:

А: вода с 0,1% FA (муравьиная кислота) (с или без 0,1% ACN (ацетонитрил))

В: ацетонитрил с 0,1% FA (муравьиная кислота).

- 10 В результате стабильность соединений 2, 9, 19, 22, 34, 44, 56, 58, 63, 64, 74, 75, 78, 79 согласно настоящему изобретению в микросомах печени крыс и мышей лучше, чем у эталонного GDC-0853.

№ соединения	RLM*	MLM**	№ соединения	RLM*	MLM**
GDC - 0853	81,0%	76,3%	58	~ 100%	97,1%
2	98,9%	90,5%	63	89,6%	85,8%
9	89,5%	95,7%	64	92,1%	95,6%
19	92,7%	91,8%	74	87,7%	97,5%
22	95,6%	83,4%	75	84,0%	83,0%
34	~100%	89,5%	78	91,8%	83,4%
44	97,1%	93,1%	79	~ 100%	~ 100%
56	93,7%	89,5%			

*RLM, микросомы печени крыс.

**MLM, микросомы печени мыши.

15

Пример 6 Исследование фармакокинетики *in vivo* у мышей

1. Экспериментальные материалы:

- 20 Solutol HS15 был приобретен у BASF, Германия, этанол (безводный) был приобретен у Nanjing Chemical Reagent Co., Ltd., физиологический раствор был приобретен у Huaayu (Wuxi) Pharmaceutical Co., Ltd., диметилсульфоксид (ДМСО) и натрий карбоксиметилцеллюлоза 800 -1200 (СМС-Na) были приобретены у Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.

2. Приготовление раствора:

- 25 Приготовление смешанного раствора этанол/Solutol (1:1, об./об.): отбирали соответствующее количество Solutol HS15 в центрифужную пробирку и помещали на водяную баню с температурой 37 °C до растворения, помещали на полку до комнатной температуры, отбирали 1 мл Solutol в центрифужную пробирку, содержащую 1 мл этанола, и хорошо перемешивали для получения смешанного раствора.

- 30 Приготовление состава для внутривенного введения: точно взвешивали соответствующее количество порошка соединения 19 и GDC-0853 и помещали в центрифужную пробирку соответственно, затем добавляли соответствующее количество диметилсульфоксида, перемешивали на вортексе до полного растворения с получением исходного раствора. Отбирали соответствующее количество исходного раствора и

помещали в холостую центрифужную пробирку, добавляли соответствующее количество предварительно приготовленного раствора этанола/Solutol, встряхивали на вортексе, затем добавляли соответствующее количество физиологического раствора и хорошо перемешивали до получения прозрачной жидкости.

Приготовление составов для внутрижелудочного введения: точно взвешивали соответствующее количество порошка соединения 19 и GDC-0853 и помещали в центрифужную пробирку соответственно, добавляли соответствующее количество СМС- Na , значение рН которого было доведено до 2,1 с помощью соляной кислоты, встряхивали на вортексе и с помощью ультразвука доводили до однородной жидкой суспензии.

3. Введение животным и отбор образцов:

Самцы мышей ICR были приобретены у Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd. 18 мышей случайным образом разделяли на группу внутривенного введения и группу внутрижелудочного введения. Мышей подвергали голоданию в течение ночи перед введением. Мышам не давали пищу, но давали свободный доступ к воде в течение 4 часов после введения и давали свободный доступ к пище и воде в течение 4 часов. После анестезии изофлураном кровь собирали из ретроорбитального венозного сплетения и помещали в центрифужную пробирку, содержащую антикоагулянт, а центрифужную пробирку хранили в коробке, содержащей влажный лед, до центрифугирования плазмы.

4. Анализ образцов:

Образцы плазмы предварительно обрабатывали и затем анализировали с помощью жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС), модель прибора представляла собой API5500. Аналитическая хроматографическая колонка Waters XSELECT HSS T3 C18 ($50 \times 2,1$ мм, 2,5 мкм). В подвижных фазах в качестве водной фазы использовали деионизированную воду, содержащую 0,1% муравьиной кислоты и 0,1% ацетонитрила, а в качестве органической фазы использовали ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты. Концентрации соединения в образцах определяли следующим образом. Сначала устанавливали стандартную кривую и в качестве индексов использовали отношение площадей пиков соединения 19 к внутренним стандартам на стандартной кривой. Теоретические концентрации соединения 19 и отношения площадей пиков соединения 19 к внутреннему стандарту были снабжены уравнением квадратичной регрессии для получения уравнения регрессии. Концентрации образца рассчитывали путем измерения отношения площади пика соединения испытуемого образца к внутреннему стандарту в соответствии со стандартной кривой. Концентрации GDC-0853 в образцах определяли по той же методике.

5. Данные анализа:

Фармакокинетические параметры соединения 19 и GDC-0853 у мышей рассчитывали с помощью программного обеспечения Thermo Kinetica, используя среднюю концентрацию лекарственного средства в плазме в каждый момент времени с помощью некомпартментного анализа.

В результате соединение 19 согласно настоящему изобретению имеет более высокую концентрацию в плазме ($\text{AUC}_{0-\infty}$) после перорального введения мышам, что примерно в 1,7 раза больше, чем у эталонного GDC-0853. Среднее значение максимальной концентрации в плазме ($C_{\max}$) соединения 19 согласно настоящему изобретению аналогично таковому для GDC-0853 ($C_{\max}$ соединения 19 составляет 3807 нг/мл, и $C_{\max}$

GDC-0853 составляет 4063 нг/мл), но соединение 19 имеет более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) ($T_{1/2}$ соединения 19 составляет 2,7 ч, и $T_{1/2}$ GDC-0853 составляет 1,5 ч). Концентрация соединения 19 в плазме через 8 часов примерно в 3,9 раза выше, чем у GDC-0853 (555 нг/мл для соединения 19 и 143 нг/мл для GDC-0853), и концентрация соединения 19 в плазме через 24 часа все еще может быть обнаружена (средняя концентрация составляет 8,5 нг/мл), но концентрация GDC-0853 в плазме через 24 часа ниже нижнего предела количественного определения (2,4 нг/мл). Результаты испытаний показаны в следующей таблице:

	Соединение 19	GDC-0853
Дозировка (мг/кг)	10	10
AUC _{0-∞} (нг/мл*ч)	17806	10268
$T_{1/2}$ (ч)	2,7	1,5
C _{max} (нг/мл)	3807	4063
C _{8 ч} (нг/мл)	555	143
C _{24 ч} (нг/мл)	8,5	< 2,4

10 **Пример 7 Оценка эффективности соединения согласно настоящему изобретению *in vivo* на модели подкожного ксенотрансплантата TMD8**

Задачи: Исследовать противоопухолевую активность соединения 19 в модели подкожного ксенотрансплантата TMD8 у бестимусных мышей.

15 **Способы:** Клетки диффузной В-клеточной лимфомы человека TMD8 (приобретенные по лицензии Токийского медицинского и стоматологического университета) культивировали в среде RPMI1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки. 1×10^7 опухолевых клеток, суспендированных в среде RPMI1640, хорошо перемешивали с Matrigel (приобретенной у Corning, США) при 1 : 1 имплантировали подкожно в правый бок
20 каждого самца бестимусной мыши Balb/c (Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd.), предварительно обработанной циклофосфамидом (в дозе 200 мг/кг, внутривенная инъекция за 24 часа до инокуляции клеток). Когда средний объем опухоли достигал примерно 400 мм³, животных случайным образом распределяли в следующие группы по 8 животных на группу в соответствии с объемом опухоли: контрольный растворитель,
25 положительное эталонное соединение ибрутиниб (Shanghai Tianxi Chemical Co., LTD) (50 мг/кг), эталонное соединение GDC-0853 (10 мг/кг), соединение 19 (10 мг/кг и 30 мг/кг). Ибрутиниб был приготовлен в 0,5% растворе метилцеллюлозы натрия, а GDC-0853 и соединение 19 были приготовлены в 0,5% растворе гидроксипропилметилцеллюлозы (pH = 3). Все лекарственные средства вводили перорально через желудочный зонд один раз в
30 сутки, а контрольной группе носителя средство вводили перорально с 0,5% раствором гидроксипропилметилцеллюлозы (pH = 3).

Объем опухоли (объем опухоли = $0,5 \times \text{длинный диаметр} \times \text{короткий диаметр}^2$) и массу тела мышей измеряли регулярно. Изменение объема опухоли и массы тела были статистически проанализированы, при этом $p < 0,05$ считалось статистически значимым, а
35 $p < 0,01$ - чрезвычайно статистически значимым.

Противоопухолевую активность оценивали по ингибированию роста опухоли.

Ингибирование роста опухоли (TGI %) = $100\% \times (1 - (TV_{Dt} \text{ (группа лечения)} - TV_{D0} \text{ (группа лечения)}) / (TV_{Dt} \text{ (контрольная группа)} - TV_{D0} \text{ (контрольная группа)}))$

Относительная масса тела (RBW%) = $BW_{Dt} / BW_{D0} \times 100\%$

где TV_{D0} представляет собой объем опухоли, полученный при первом измерении, а именно объем опухоли перед введением лекарственного средства, а TV_{Dt} представляет собой объем опухоли в день измерения; BW_{D0} представляет собой массу тела животного, полученную при первом измерении, а именно массу тела животного перед введением лекарственного средства; BW_{Dt} представляет собой массу тела животного в день измерения.

Результаты: Результаты экспериментов были показаны в таблице 1 и на фигуре 1.

Через 21 день после лечения, по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, ибрутиниб в дозе 50 мг/кг приводил к снижению роста опухоли на 42,4%; GDC-0853 в дозе 10 мг/кг был связан с TGI -12,8%. Соединение 19 согласно настоящему изобретению продемонстрировало дозозависимую противоопухолевую эффективность при TGI 76,5% и 114% при 10 мг/кг и 30 мг/кг, соответственно, которые имели чрезвычайно значимую статистическую разницу по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель. Все 8 мышей в группе, получавшей соединение 19 (30 мг/кг), продемонстрировали полную регрессию опухоли (CR) на 21 день. Таким образом, соединение 19 продемонстрировало статистически значимую превосходящую эффективность по сравнению с ибрутинибом или GDC-0853 при протестированной дозе в модели TMD-8. Кроме того, изменения объема опухоли в двух группах доз соединения 19 имели статистически значимое или чрезвычайно значимое различие по сравнению с двумя эталонами, что указывает на то, что соединение 19 согласно настоящему изобретению продемонстрировало значительно более высокую противоопухолевую эффективность по сравнению с двумя эталонами дозами в тестируемых дозах. Кроме того, изменения объема опухоли в двух группах доз соединения 19 имели статистически значимую или чрезвычайно значимую статистическую разницу по сравнению с двумя эталонами, что указывает на то, что противоопухолевый эффект соединения 19 согласно настоящему изобретению значительно лучше, чем противоопухолевый эффект двух эталонных соединений в тестируемых дозах. В этом эксперименте у мышей не наблюдали потери массы тела независимо от лечения, что указывает на то, что все соединения в тестируемых дозах хорошо переносились.

Результаты показали, что соединение 19 согласно настоящему изобретению проявляет дозозависимую противоопухолевую активность в модели подкожного ксенотрансплантата TMD8, и полная регрессия опухоли может быть достигнута путем непрерывного ежедневного введения дозы соединения 19 в дозе 30 мг/кг.

Таблица 1 Влияние каждого соединения на рост модели подкожного ксенотрансплантата TMD8

Группы	Объем опухоли (мм ³) ± СО		TGI (%)	Количество животных с CR (День 21)	RBW (%) (День 21)
	День 0	День 21			

Группа, получавшая носитель	403 ± 40	3229 ± 1227	-	-	116,0
Ибрутиниб 50 мг/кг	397 ± 42	2027 ± 991	42,4	1	111,4
GDC-0853 10 мг/кг	397 ± 46	3585 ± 494	-12,8	0	115,5
Соединение 19 10 мг/кг	400 ± 41	1065 ± 763 ^{**} , #, \$\$	76,5	0	111,0
Соединение 19 30 мг/кг	396 ± 47	0 ± 0 ^{**} , ##, \$\$	114	8	109,8

По сравнению с группой, получавшей носитель: ^{**} $p < 0,01$; По сравнению с группой, получавшей ибрутиниб: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$; По сравнению с группой, получавшей GDC-0853: \$\$ $p < 0,01$.

5 Пример 8 Оценка *in vivo* эффективности ингибирующего действия на мишень ВТК

Задачи: В-клетки в цельной крови мышей индуцировали и активировали анти-IgD антителом, и изучали ингибирующее действие соединения согласно настоящему изобретению на активацию В-клеток *in vivo*, чтобы определить ингибирующее действие соединения согласно настоящему изобретению на мишень ВТК *in vivo*.

10 **Способы:** Мыши C57BL/6 (самки, 18-20 г, приобретенные у Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd.) были сгруппированы в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2 Группировка информации о введении *in vivo*

Группы	Дозировка (мг/кг)	Количество животных	Носитель	Режим введения	Объем введения	Время забора крови после введения	Лекарственная форма
Группа, получавшая носитель	0	6	0,5% НРМС, pH = 3	Пероральный зонд, однократное введение	10 мл/кг массы	16 ч	-
GDC-0853	20	3				16 ч	Раствор
Соединение 232	20	3				16 ч	Раствор

15 Животным каждой группы осуществляли введение, затем помещали в CO₂ для анестезии в назначенные моменты времени, образцы крови отбирали у крыс с помощью ретроорбитального кровотоечения, а гепарин использовали для антикоагуляции; 90 мкл цельной крови отбирали у мышей каждой группы и добавляли в 96-луночный культуральный планшет, и антитело против IgD мыши (BIO-RAD, кат. № MCA4693)

добавляли в каждую лунку до конечной концентрации 0,01 мкг/мкл (соответственно для каждой группы, получавшей лекарственное средство, и группы, получавшей носитель, индуцированной антителом против IgD); кроме того, 90 мкл цельной крови мышей в группе, получавшей носитель, отбирали и добавляли в 96-луночный культуральный планшет, и PBS (фосфатный буфер, GIBCO, кат. № C20012500BT) добавляли в каждую лунку до конечной концентрации 0,01 мкг/мкл (а именно, контрольной группы); каждую группу хорошо перемешивали и инкубировали в инкубаторе с 37°C/5% CO₂ в течение 4 часов. Кроме того, кровь мышей в группе, получавшей лекарственное средство, центрифугировали для отделения плазмы для анализа концентрации в крови.

Культированную цельную кровь добавляли с флуоресцентно мечеными антителами, включая анти-CD19-APC (BD Biosciences, кат. № 550992) и анти-CD69-PE (BD Biosciences, кат. № 553237), хорошо перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 30 минут; 50 мкл образца переносили в 96-луночный глубокий V-образный культуральный планшет, содержащий 380 мкл свежего лизирующего буфера (BD Biosciences, кат. № 555899), встряхивали и помещали при комнатной температуре в темноте на 15 минут для удаления эритроцитов; который добавляли с 400 мкл буфера FACS (2%FBS/PBS, FBS: фетальная бычья сыворотка, GIBCO, кат. № 100100-147; PBS: GIBCO, кат. № C20012500BT), центрифугировали при 1200 об/мин при 4°C в течение 8 минут; супернатант удаляли, клетки дважды промывали буфером FACS и центрифугировали; затем клетки ресуспендировали с 400 мкл буфера FACS, экспрессию CD69+ клетки (CD +) обнаруживали с применением поточного цитометра BD FACS LSRFortessa, и анализировали данные.

Расчет коэффициента активации В-клеток:

Коэффициент активации В-клеток = процент CD69⁺CD19⁺ двойных положительных В-клеток/процент CD19⁺ единичных положительных В-клеток

Расчет коэффициента ингибирования:

Коэффициент ингибирования = (процент коэффициента активации В-клеток в группе, индуцированной анти-IgD антителом, - процент коэффициента активации В-клеток в группе, получавшей лекарственное средство)/(процент коэффициента активации В-клеток в группе, индуцированной анти-IgD антителом, - процент коэффициента активации В-клеток в контрольной группе, получавшей носитель) × 100%

Все данные представлены как среднее ± стандартная ошибка. Для сравнения между каждой группой, получавшей лекарственное средство, и группой, получавшей носитель, индуцированной анти-IgD антителом, значение р рассчитывали с помощью Graphpad Prism с использованием однопараметрического дисперсионного анализа ANOVA и критерия Даннетта, а для сравнения между каждой группой, обработанной лекарственным средством, значение р рассчитывали с использованием непарного t-критерия.

Результаты: Результаты эксперимента показаны на фигуре 2 и в таблице 3.

В этом эксперименте, после 16 часов введения, соотношение ингибирования GDC-0853 20 мг/кг при активации В-клеток составляет 9%. Коэффициент ингибирования соединения 232 согласно настоящему изобретению в дозе 20 мг/кг при активации В-клеток составляет 89%, что имеет статистически значимое различие по сравнению с группой, получавшей носитель, индуцированной анти-IgD антителом.

Таблица 3 Влияние введения *in vivo* на индуцированную анти-IgD антителом активацию В-клеток в цельной крови мышей

Группы	Дозировка (мг/кг)	Время (ч)	Коэффициент активации В-клеток (доля активированных В-клеток к общему количеству В-клеток)	Коэффициент ингибирования (%)	Концентрация лекарственного средства в плазме (нг/мл)
Контрольная группа, получавшая носитель	/	16	5,6 ± 0,6	100%	/
Группа, получавшая носитель, индуцированная анти-IgD антителом	/	16	31,7 ± 2,2 #####	0%	/
GDC-0853	20	16	29,3 ± 6,7	9%	5,01 ± 2,26
Соединение 232	20	16	8,4 ± 1,9***&	89%	76,2 ± 41,7

представляет собой $p < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель;

- 5 *** представляет собой $p < 0,001$ по сравнению с группой, получавшей носитель, индуцированной анти-IgD антителами;
и представляет собой $p < 0,05$ по сравнению с эталонной группой, получавшей GDC-0853.

- 10 В соответствии с вышеупомянутым способом ингибирующее действие на мишень ВТК *in vivo* дополнительно измеряли между соединением 19 и соединением 176 (обозначенным как "эталонное соединение 176") в патентной заявке PCT WO 2013067274, и распределение по группам проводили в соответствии с таблицей 4 ниже.

Таблица 4 Информация о распределении по группам для введения *in vivo*

Группы	Дозировка (мг/кг)	Количество животных	Носитель	Режим введения	Объем введения	Время забора крови после введения	Лекарственная форма
Группа, получавшая носитель	0	6	0,5% НРМС, pH = 3	Пероральный зонд, однократное введение	10 мл/кг массы	16 ч	-
Эталонное соединение 176	5	3				16 ч	Раствор
Соединение 19	5	3				16 ч	Раствор

Результаты: Экспериментальные результаты показаны на фигуре 3 и в таблице 5.

В этом эксперименте после 16 часов введения отношение ингибирования эталонного соединения 176 в дозе 5 мг/кг при активации В-клеток составляет 48%; Коэффициент ингибирования соединения 19 согласно настоящему изобретению в дозе 5 мг/кг при активации В-клеток составляет 80%, что имеет статистически значимое различие по сравнению с группой, получавшей носитель, индуцированной анти-IgD антителом.

Таблица 5 Влияние введения *in vivo* на индуцированную анти-IgD антителами активацию В-клеток в цельной крови мышей

Группы	Дозировка (мг/кг)	Время (ч)	Коэффициент активации В-клеток (доля активированных В-клеток к общему количеству В-клеток)	Коэффициент ингибирования (%)
Контрольная группа, получавшая носитель	/	16	5,0 ± 0,5	100%
Группа, получавшая носитель, индуцированная анти-IgD антителом	/	16	22,0 ± 1,7 ####	0%
Соединение 19	5	16	8,3 ± 1,2****	80%
Эталонное соединение 176	5	16	13,9 ± 0,6** &	48%

представляет собой $p < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель;

** представляет собой $p < 0,01$ по сравнению с группой, получавшей носитель, индуцированной анти-IgD антителами;

**** представляет собой $p < 0,0001$ по сравнению с группой, получавшей носитель, индуцированной анти-IgD антителами;

и представляет собой $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей соединение 19.

Пример 9 Терапевтический эффект соединения согласно настоящему изобретению на модель артрита крысы, индуцированного коллагеном типа II

Методы исследования

Соответствующее количество бычьего коллагена типа II (CII, Chondrex (Redmond, WA, USA), кат. № 20021) взвешивали и растворяли в 0,1 моль уксусной кислоты (SPGC Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd (Shanghai, P.R.China), кат. №: 10000218.), которую готовили в виде раствора с концентрацией 6 мг/мл, перемешивали при 4°C в течение ночи

и добавляли равный объем неполного адьюванта Фрейнда (Sigma-Aldrich. (St. Louis, MO, USA), кат. №: SLBW0366.), полностью эмульгировали для получения эмульсии с концентрацией СП 3 мг/мл.

- 5 Самки крыс Льюис были приобретены у Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd (номер сертификата 1100111911070522, начальная масса тела 110-130 грамм), и 3 крысы были случайным образом выбраны в качестве нормальной группы, а остальные крысы были сгруппированы в соответствии со следующей таблицей. При первой иммунизации в день 0 крыс, за исключением крыс в нормальной группе, анестезировали изофлураном (Hebei Yipin Pharmaceutical Co., Ltd., Lot: C002170601.) и
- 10 затем дезинфицировали 75% спиртом. 0,2 мл эмульсии вводили внутрикожно у основания ее хвоста. Второе испытание проводили на 7-й день, и 0,2 мл эмульсии вводили внутрикожно тем же способом.

Таблица 6 Информация о распределении по группам для модельного введения

Группы	Моделирование	Дозировка при введении	Способ введения	Количество животных	Носитель
Нормальная группа	/	/	/	3	/
Контрольная группа, получавшая носитель	День 0 и день 7, 600 мкг СП +IFA	0 мг/кг	Один раз в день, со дня 0 по день 19	8 крыс в каждой группе	0,5% НРМС-Na pH 3
GDC-0853-4		4 мг/кг			
Соединение 19-0,06		0,06 мг/кг			
Соединение 19-0,25		0,25 мг/кг			
Соединение 19-1		1 мг/кг			
Соединение 19-4		4 мг/кг			
Соединение 19-16		16 мг/кг			

- 15 После распределения по группам и моделирования нормальной группе не вводили, а крысам в других группах вводили контрольный носитель, 4 мг/кг эталонного GDC-0853 и каждую дозу соединения 19 перорально один раз в день до конца эксперимента. Распределение по группам и режим дозирования показаны в таблице 6.

- 20 Объем лапы измеряли на 8 день после иммунизации, а объемы левой и правой задних лап (V) измеряли каждый день после обнаружения увеличения объема лапы.

Измеряли объемы лап при артрозе левой и правой задних конечностей каждого животного и рассчитывали средний объем лап (APV, который показывает изменение отека лапы животного) по следующей формуле:

$$\text{Средний объем лапы APV} = (V_{\text{слева}} + V_{\text{справа}})/2$$

- 25 Влияние лекарственных средств на средний объем лапы подвергали анализу значимости с помощью GraphPad с повторной измерением ANOVA и критерием множественных сравнений Даннетта, и рассчитывали значение p , где $^{##}p < 0,01$ указывал

на то, что было существенное различие по сравнению с нормальной группой, и $^{**}p < 0,01$ указывал на то, что было существенное различие по сравнению с контрольной группой.

Средний объем лапы при артрозе у каждого животного перед введением использовали в качестве исходного уровня (или рассматривали как 100% ингибирование воспаления). Средний отек лапы (APS) каждого животного рассчитывали по следующей формуле, где APV_{d1} представляет собой средний объем лапы животного, которому осуществляли введение в день 1, а APV_{dt} представляет собой средний объем лапы животного, которому осуществляли введение в день t:

$$\text{Средний отек лапы } APS_{dt} = (APV_{dt} - APV_{d1})$$

Площадь под кривой (AUC) среднего изменения объема лапы представляет собой площадь под кривой изменения балла артроза, рассчитанную методом трапеции, и формула расчета представляет собой:

$$AUC_{\text{объем лапы}} = 1/2 \times (APS_{d1} + APS_{d2}) \times (d_2 - d_1) + 1/2 \times (APS_{d2} + APS_{d3}) \times (d_3 - d_2) + \dots + 1/2 \times (APS_{dn} + APS_{d(n-1)}) \times (d_n - d_{n-1})$$

ED_{50} рассчитывали с помощью программного обеспечения XLfit в соответствии с коэффициентом ингибирования AUC площади под кривой среднего изменения объема лапы. Выбранная модель представляет собой “log (inhibitor) vs. response - Variable slope”:

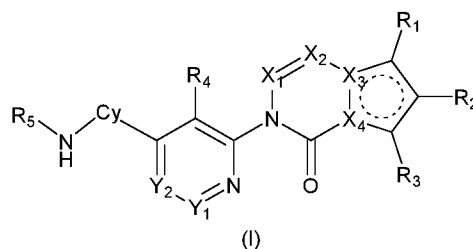
$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{x} \right)^D}$$

Результаты

У крыс Льюис появились симптомы на 11 день после первой иммунизации коллагеном II типа крупного рогатого скота, а объем лап правой задней конечности постепенно увеличивался с развитием течения заболевания. Увеличение объема лапы крысы в контрольной группе, получавшей носитель, сравнивали с таковым в нормальной группе, наблюдалось статистически значимое различие ($^{##}p < 0,01$). Объем лапы крысы с GDC-0853 был значительно уменьшен ($^{**}p < 0,01$) по сравнению с таковым в контрольной группе. Пероральное введение 0,06, 0,25, 1, 4 и 16 мг/кг QD раствора соединения 19 один раз в сутки дозозависимым образом ингибировало отек лап, а соотношения ингибирования площади под кривой составляли 58,8%, 91,3%, 95,9%, 93,2% и 97,5% соответственно; минимальная эффективная доза составляла 0,06 мг/кг/сут, при $ED_{50} < 0,06$ мг/кг/сут, $ED_{90} = 0,26$ мг/кг. 0,25 мг/кг/сут соединения 19 (отношение ингибирования площади под кривой составляло 91,3%) имеет аналогичную эффективность с 4 мг/кг/сут GDC-0853 (отношение ингибирования площади под кривой составляло 87,1%), статистическая разница между двумя группами отсутствовала, и оба соединения могут значительно улучшить увеличение объема лапы по сравнению с модельной группой ($p < 0,001$, парный t-критерий с помощью Graphpad). Присутствовала статистическая разница между 4 мг/кг/сутки соединения 19 (отношение ингибирования площади под кривой составляло 93,2%) и той же дозой GDC-0853 (отношение ингибирования площади под кривой составляло 87,1%), и соединение 19 значительно увеличивало улучшение увеличения объема лапы ($p < 0,001$, парный t-критерий с помощью Graphpad). Результаты показаны на фигуре 4.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



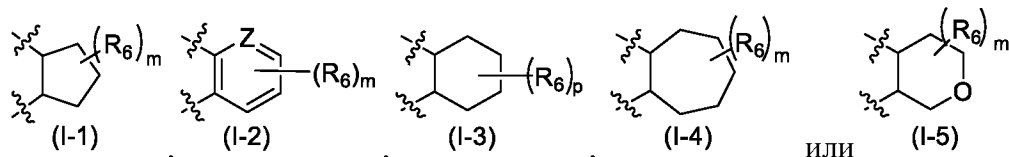
или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где

X₁ и X₂ каждый независимо представляет собой СН или N; или, X₁ представляет собой N, X₂ представляет собой CR₁₄, где R₁₄ представляет собой C₁₋₆ алкил;

X₃ и X₄ каждый независимо представляет собой С или N;

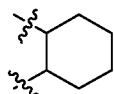
Y₁ и Y₂ каждый независимо представляет собой CR₁₀ или N;

R₁ и R₂ каждый независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила и фенила; или R₁ и R₂ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



независимо выбран из дейтерия, галогена, гидроксила, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ дейтероалкила и C₁₋₆ галогеналкила; или два R₆ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил; m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; p составляет 1, 2, 3 или 4; Z представляет собой N или CR₇; R₇ выбран из водорода, дейтерия, C₁₋₆ алкила, галогена и C₁₋₆ галогеналкила;

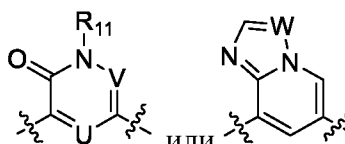
или R₁ и R₂ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены,



образуют (I-6), при условии, что R₃ представляет собой галоген, или оба X₁ и X₂ не представляют собой СН одновременно;

R₃ представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ галогеналкил;

R₄ представляет собой водород, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, -(C₁₋₃ алкил)-ОН, -(C₁₋₃ алкил)-О-(C₁₋₃ алкил), -О-(C₁₋₃ алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C₁₋₆ алкил или C₁₋₃ алкил каждый необязательно замещен одним или более дейтерием или галогеном;



Су представляет собой или ; где R₁₁ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила и C₃₋₆ циклоалкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более дейтерием или галогеном;

U, V и W каждый независимо представляет собой N или CR₁₂; R₁₂ представляет собой водород, дейтерий или галоген;

R₅ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, -C(O)-(C₁₋₆ алкил), -C(O)-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)-фенил, -C(O)NH-(C₁₋₆ алкил), -C(O)NH-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

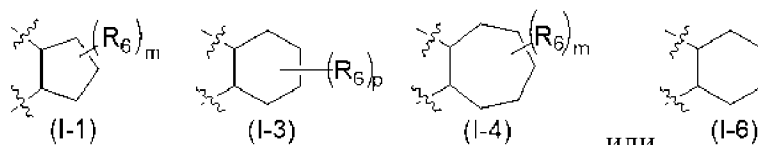
- 1) галогена;
- 2) оксо;
- 3) -CN;
- 4) C₁₋₆ алкила;
- 5) C₂₋₆ алкенила;
- 6) C₂₋₆ алкинила;
- 7) C₁₋₆ алкокси;
- 8) C₁₋₆ галогеналкила;
- 9) -(C₁₋₆ алкил)-ОН;
- 10) -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил);
- 11) C₃₋₆ циклоалкила;
- 12) 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-ОН, 4-6-членного гетероциклила и дейтерированного 4-6-членного гетероциклила, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, -NH₂, -ОН, -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)₂ и -NH(C₃₋₆ циклоалкил);
- 13) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из: галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероциклила;
- 14) фенила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из: галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N-(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероциклила;
- 15) -NR_a'R_a'', где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил) и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -NR_e'R_e'', и R_e' и R_e'' каждый независимо

выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-ОН и 4-6-членного гетероциклила;

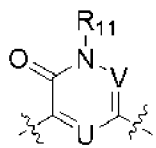
- 16) -C(O)NR_b'R_b'', где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из: дейтерия, галогена, -ОН, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил), -NH₂, -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NH(C₃₋₆ циклоалкил) и -(C₁₋₆ алкил)-ОН; и
- 17) -C(O)R_c, где R_c выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, -(C₁₋₆ алкил)-ОН и -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил);

R₁₀ представляет собой водород, дейтерий, галоген, CN, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

при условии, что если R₁ и R₂ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:

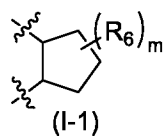


или (I-6), и Су представляет собой

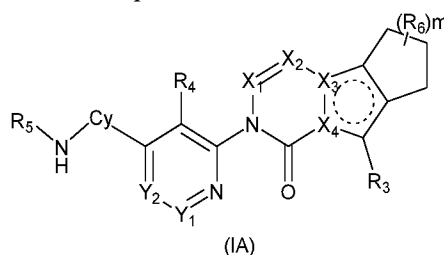


, то 3-12-членный гетероциклил, при его замещении, не представляет собой пиперазин-1-ил, замещенный C₁₋₆ алкилом как в 2-, так и в 6- положениях.

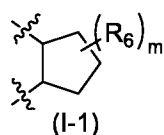
2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, его энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R₁ и R₂ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



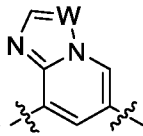
, то есть соединение представляет собой соединения формулы (IA):

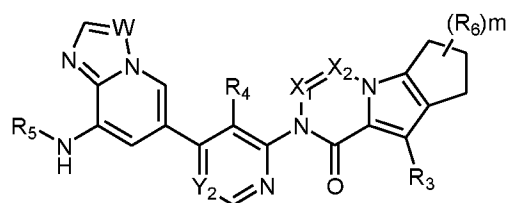


3. Соединение по п. 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, его энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R₁ и R₂ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



, X₃ представляет собой N, X₄ представляет собой C, Y₁ представляет

с собой СН, Су представляет собой , и соединение представляет собой соединение формулы (II):



(II)

где

X₁ и X₂ каждый независимо представляет собой СН или N; или, X₁ представляет собой N, X₂ представляет собой CR₁₄, где R₁₄ выбран из C₁₋₆ алкила;

Y₂ представляет собой СН или N;

R₃ представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ галогеналкил;

R₄ представляет собой водород, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₃ алкил)-ОН, -(C₁₋₃ дейтероалкил)-ОН, -(C₁₋₃ алкил)-О-(C₁₋₃ алкил), -О-(C₁₋₃ алкил), -СНО, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

W представляет собой N или CR₁₂, и R₁₂ представляет собой водород или галоген;

R₅ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, -C(O)-(C₁₋₆ алкил), -C(O)-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)-фенил, -C(O)NH-(C₁₋₆ алкил), -C(O)NH-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

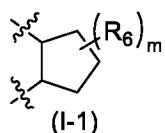
- 1) галогена;
- (2) оксо;
- (3) -CN;
- 4) C₁₋₆ алкила;
- 5) C₂₋₆ алкенила;
- 6) C₂₋₆ алкинила;
- 7) C₁₋₆ алкокси;
- 8) C₁₋₆ галогеналкила;
- 9) -(C₁₋₆ алкил)-ОН;
- 10) -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил);
- 11) C₃₋₆ циклоалкила;
- 12) 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, оксо, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-ОН, 4-6-членного гетероцикла, 4-6-членного фторгетероцикла и

дейтерированного 4-6-членного гетероциклила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более -ОН;

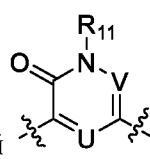
- 13) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более заместителями, выбранными из: галогена, -CN, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и 4-6-членного гетероциклила;
- 14) фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и 4-6-членного гетероциклила;
- 15) $-NR_a'R_a''$, где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-NR_e'R_e''$, и R_e' и R_e'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$ и 4-6-членного гетероциклила;
- 16) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, -ОН, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$; и
- 17) $-C(O)R_c$, где R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

R_6 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или гидроксил; и m составляет 0, 1, 2 или 3.

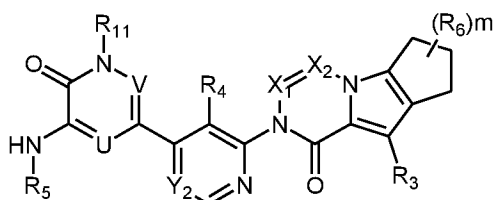
4. Соединение по п. 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, его энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



, X_3 представляет собой N, X_4 представляет собой C, Y_1 представляет



собой CH, S_u представляет собой S_u , и соединение представляет собой соединение формулы (III):



(III)

где

X₁ и X₂ каждый независимо представляет собой СН или N; или, X₁ представляет собой N, X₂ представляет собой CR₁₄, где R₁₄ выбран из C₁₋₆ алкила;

Y₂ представляет собой СН или N;

R₃ представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁₋₆ галогеналкил;

R₄ представляет собой водород, галоген, -CN, C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₃ алкил)-ОН, -(C₁₋₃ дейтероалкил)-ОН, -(C₁₋₃ алкил)-О-(C₁₋₃ алкил), -О-(C₁₋₃ алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C₁₋₆ алкил

необязательно замещен одним или более атомами галогена;

U и V каждый независимо выбран из N или СН;

R₅ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, -C(O)-(C₁₋₆ алкил), -C(O)-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)-фенил, -C(O)NH-(C₁₋₆ алкил), -C(O)NH-(C₃₋₆ циклоалкил), -C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

1) галогена;

(2) оксо;

(3) -CN;

4) C₁₋₆ алкила;

5) C₂₋₆ алкенила;

6) C₂₋₆ алкинила;

7) C₁₋₆ алкокси;

8) C₁₋₆ галогеналкила;

9) -(C₁₋₆ алкил)-ОН;

10) -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил);

11) C₃₋₆ циклоалкила;

12) 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, оксо, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-О-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-ОН, 4-6-членного гетероцикла, 4-6-членного фторгетероцикла и дейтерированного 4-6-членного гетероцикла, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -ОН;

13) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более заместителями, выбранными из: галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -

(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

14) фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, -(C₁₋₆ алкил)-CN, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, -(C₁₋₆ алкил)-O(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и 4-6-членного гетероцикла;

15)-NR_a'R_a'', где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил) и 4-6-членного гетероцикла, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями -(C₁₋₆ алкил)-ОН, C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или более -NR_e'R_e'', и R_e' и R_e'' каждый независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-ОН и 4-6-членного гетероцикла;

16) -C(O)NR_b'R_b'', где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, -ОН, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₃₋₆ циклоалкил) и -(C₁₋₆ алкил)-ОН; и

17) -C(O)R_c, где R_c выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкил);

R₆ представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил или гидроксил;

m составляет 0, 1, 2 или 3; и

R₁₁ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ дейтероалкил;

при условии, что 3-12-членный гетероцикл, при его замещении, не является пиперазин-1-илом, замещенным C₁₋₆ алкилом как в 2-, так и в 6- положениях.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что и X₁ и X₂ представляют собой СН, или один из X₁ и X₂ представляет собой N, и другой представляет собой СН;

6. Соединение по любому из пп. 1-5, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что Y₂ представляет собой СН.

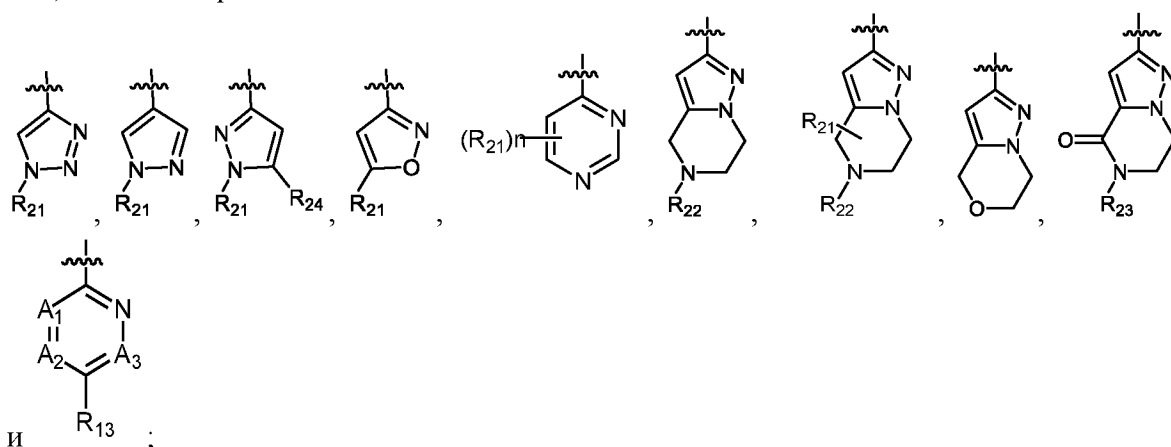
7. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R₃ представляет собой водород или галоген.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся

тем, что R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, $-(C_{1-3}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-3}$ дейтероалкил)-ОН, $-(C_{1-3}$ алкил)-О-(C_{1-3} алкил) или -СНО, отличающееся тем, что C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена.

5 9. Соединение по любому из пп. 1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, и R_4 представляет собой $-(C_{1-3}$ алкил)-ОН.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из:



где

15 R_{21} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6}$ алкил)-О-(C_{1-6} алкил);
n составляет 0, 1 или 2;

R_{22} и R_{23} каждый независимо выбран из водорода, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-О-(C_{1-6} алкил), 4-6-членного гетероцикла или -C(O) R_c , и R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила или $-(C_{1-6}$ алкил)-О-(C_{1-6} алкил);

20 R_{24} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-О-(C_{1-6} алкил) или -C(O) $NR_b'R_b''$,
где R_b' и R_b'' вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл;

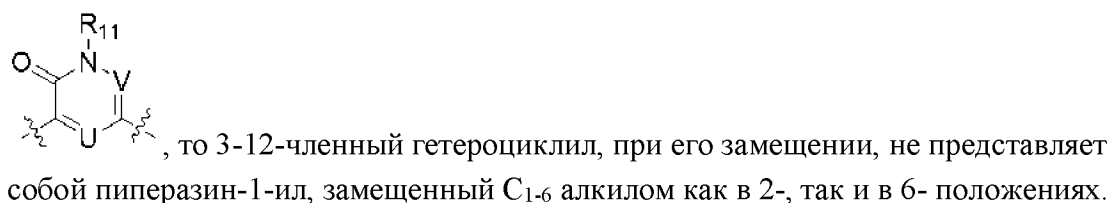
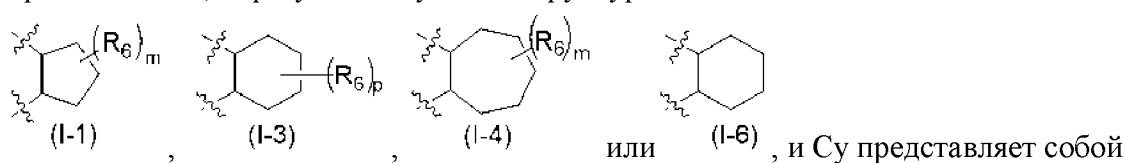
A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой СН или N; и R_{13} выбран из:

- 1) водорода;
- 25 2) C_{1-6} алкила;
- 3) C_{1-6} алкокси;
- 4) галогена;
- 5) C_{3-6} циклоалкила;
- 6) 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более
- 30 заместителями, выбранными из оксо, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-О-(C_{1-6} алкил), 4-6-членного гетероцикла и дейтерированного 4-6-членного гетероцикла, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более -ОН;
- 7) фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями,
- 35 выбранными из 4-6-членного гетероцикла;

8) $-NR_a'R_a''$, где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероцикла, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен посредством $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-NR_e'R_e''$, и R_e' и R_e''

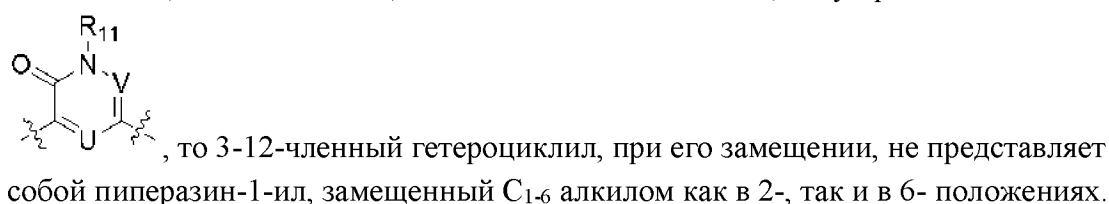
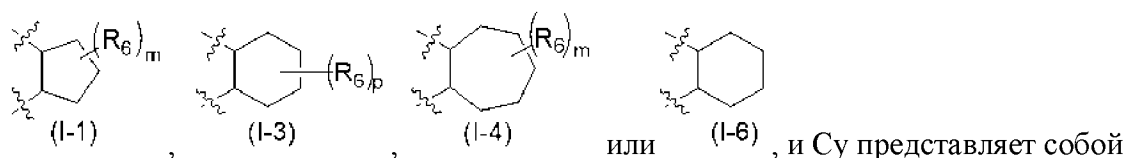
9) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более C_{1-6} алкилом;

при условии, что если R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:

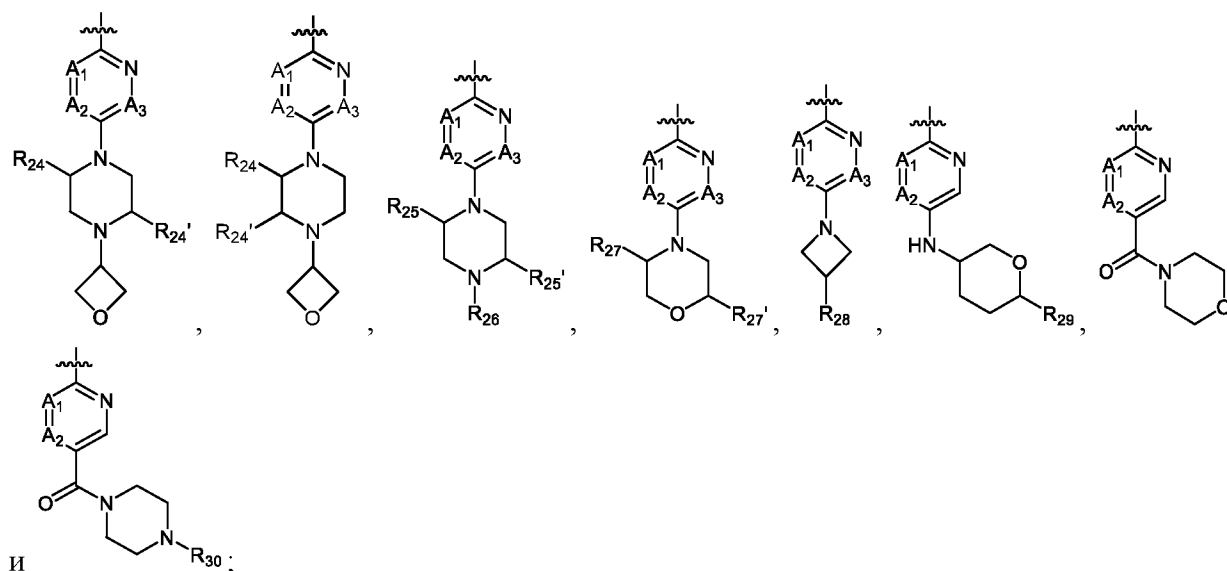


11. Соединение по п. 10, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_{13} представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила и 4-5-членного гетероцикла;

при условии, что R_1 и R_2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующие структуры:



12. Соединение по любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из:



и

где R_{24} , R_{24}' , R_{25} , R_{25}' , R_{27} и R_{27}' каждый независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила;

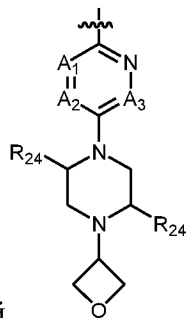
5 R_{26} представляет собой C_{1-6} алкил, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ или тетрагидрофуранил;

R_{28} представляет собой C_{1-6} алкокси; R_{29} представляет собой водород или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$;

R_{30} представляет собой C_{1-6} алкил; и

10 A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой CH или N .

13. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер,

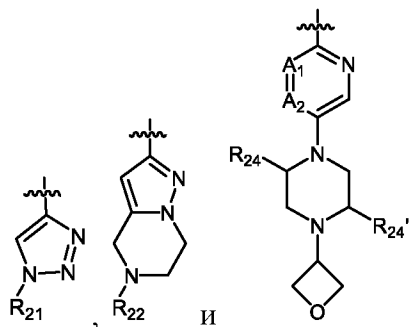


15 отличающееся тем, что R_5 представляет собой CH или N , и R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила.

14. Соединение по п. 13, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила.

15. Соединение по любому из пп. 13-14, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что A_1 , A_2 и A_3 все представляют собой CH , или A_1 представляет собой N , и оба A_2 и A_3 представляют собой CH , или A_3 представляет собой N , и оба A_1 и A_2 представляют собой CH .

16. Соединение по любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из:

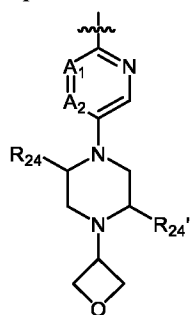


где R_{21} представляет собой C_{1-6} алкил; R_{22} выбран из водорода, C_{1-6} алкила и 4-членного гетероцикла; A_1 и A_2 соответственно представляют собой CH ; и R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила.

- 10 17. Соединение по любому из пп. 4-16, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер,



- 15 18. Соединение по п. 4, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что оба X_1 и X_2 представляют собой CH , или один из X_1 и X_2 представляет собой N , и другой представляет собой CH ; Y_2 представляет собой CH ; R_3 представляет собой водород; R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$; U представляет собой CH , V представляет собой N или CH , и R_{11} представляет собой C_{1-3} алкил; R_5 выбран из



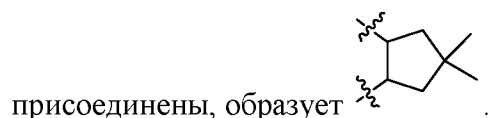
, где R_{24} и R_{24}' каждый независимо выбран из водорода, оксо и C_{1-6} алкила, оба A_1 и A_2 представляют собой CH , или A_1 представляет собой N , и A_2 представляет собой CH ; R_6 представляет собой C_{1-6} алкил; и m представляет собой 0 или 2.

19. Соединение по любому из пп. 4-18, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что и U, и V представляют собой CH, и R₁₁ представляет собой метил.

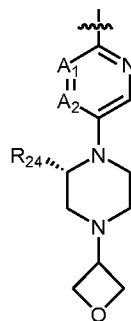
5

20. Соединение по любому из пп. 1-19, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R₆ представляет собой C₁₋₃ алкил; и m составляет 2.

10 21. Соединение по любому из пп. 1-20, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R₆ совместно с пятичленным кольцом, к которому они

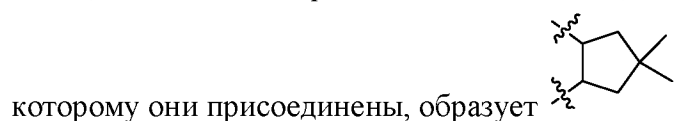


15 22. Соединение по п. 4, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что оба X₁ и X₂ представляют собой CH; Y₂ представляет собой CH; R₃ представляет собой водород; R₄ представляет собой -(C₁₋₃ алкил)-OH; оба U и V представляют собой CH, и



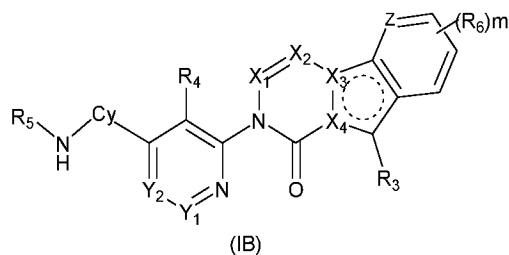
R₁₁ представляет собой метил; R₅ выбран из алкил, и оба A₁ и A₂ представляют собой CH; и R₆ вместе с пятичленным кольцом, к

20

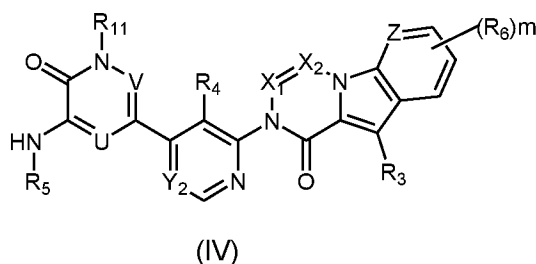


23. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (IB)

25



24. Соединение по п. 23, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (IV):



5 где

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой CH или N; или, X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой CR_{14} , где R_{14} выбран из C_{1-6} алкила;

Y_2 представляет собой CH или N;

R_3 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_{1-6} галогеналкил;

10 R_4 представляет собой водород, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, $-(C_{1-3}$ алкил)-OH, $-(C_{1-3}$ дейтероалкил)-OH, $-(C_{1-3}$ алкил)-O- $(C_{1-3}$ алкил), -O- $(C_{1-3}$ алкил), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂ или 3-гидроксил-оксетан-3-ил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

U и V каждый независимо выбран из N или CH;

15 Z представляет собой N или CH;

R_5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, -C(O)- $(C_{1-6}$ алкил), -C(O)- $(C_{3-6}$ циклоалкил), -C(O)-фенил, -C(O)NH- $(C_{1-6}$ алкил), -C(O)NH- $(C_{3-6}$ циклоалкил), -C(O)N(C_{1-6} алкил)₂, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил

20 каждый необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

1) галогена;

(2) оксо;

(3) -CN;

25 4) C_{1-6} алкила;

5) C_{2-6} алкенила;

6) C_{2-6} алкинила;

7) C_{1-6} алкокси;

8) C_{1-6} галогеналкила;

30 9) $-(C_{1-6}$ алкил)-OH;

10) $-(C_{1-6}$ алкил)-O- $(C_{1-6}$ алкил);

11) C_{3-6} циклоалкила;

12) 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, оксо, -CN, C_{1-6}

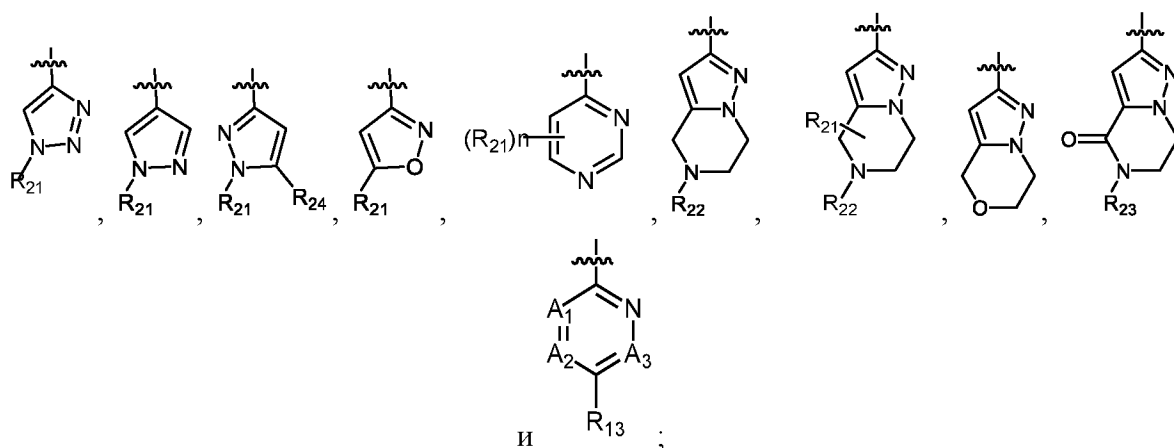
35 алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, - $(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-O- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-OH, 4-6-членного гетероцикла, 4-6-членного фторгетероцикла и

дейтерированного 4-6-членного гетероциклила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более -ОН;

- 13) 5-6-членного моноциклического гетероарила, необязательно замещенный одной или более заместителями, выбранными из: галогена, -CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-O- $(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH(C_{1-6} алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-N(C_{1-6} алкил)₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH(C_{3-6} циклоалкил) и 4-6-членного гетероциклила;
 - 14) фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6}$ алкил)-O(C_{1-6} алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH(C_{1-6} алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-N(C_{1-6} алкил)₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH(C_{3-6} циклоалкил) и 4-6-членного гетероциклила;
 - 15) $-NR_a'R_a''$, где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-O- $(C_{1-6}$ алкил) и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-NR_e'R_e''$, и R_e' и R_e'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН и 4-6-членного гетероциклила;
 - 16) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, -ОН, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH(C_{1-6} алкил), $-(C_{1-6}$ алкил)-N(C_{1-6} алкил)₂, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH(C_{3-6} циклоалкил) и $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН; и
 - 17) $-C(O)R_c$, где R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и $-(C_{1-6}$ алкил)-O- $(C_{1-6}$ алкил);
- R_6 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или гидроксил;
 m составляет 0, 1, 2 или 3; и
 R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} дейтероалкил.

25. Соединение по любому из пп. 23-24, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что Y_2 представляет собой СН.

26. Соединение по любому из пп. 23-25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что R_5 выбран из:



где

R_{21} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

5 n составляет 0, 1 или 2;

R_{22} и R_{23} каждый независимо выбран из водорода, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, 4-6-членного гетероциклила или $-C(O)R_c$, и R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

10 R_{24} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил;

A_1 , A_2 и A_3 каждый независимо представляет собой CH или N;

R_{13} выбран из:

- 1) водорода;
- 15 2) C_{1-6} алкила;
- 3) C_{1-6} алкокси;
- 4) галогена;
- 5) C_{3-6} циклоалкила;
- 6) 4-8-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более
- 20 заместителями, выбранными из оксо, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, 4-6-членного гетероциклила и дейтерированного 4-6-членного гетероциклила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-OH$;
- 7) фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями,
- 25 выбранными из 4-6-членного гетероциклила;
- 8) $-NR_a'R_a''$, где R_a' и R_a'' каждый независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероциклила, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-NR_e'R_e''$, и R_e' и R_e'' каждый
- 30 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$ и 4-6-членного гетероциклила; и
- 9) $-C(O)NR_b'R_b''$, где R_b' и R_b'' совместно с атомами N, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклил, где 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более C_{1-6} алкилом.

27. Соединение по любому из пп. 23-26, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, отличающееся тем, что

5 как X_1 , так и X_2 представляют собой CH , или один из X_1 и X_2 представляет собой N , и другой представляет собой CH ;

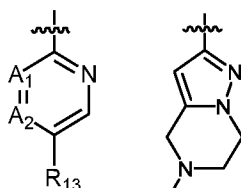
Y_2 представляет собой CH ;

R_3 представляет собой водород;

R_4 представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкил})-OH$;

10 Z представляет собой CH ;

U представляет собой CH , и V представляет собой N или CH ;



R_5 представляет собой или , где каждый из A_1 и A_2 независимо представляет собой CH или N , и R_{13} представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$ и 4-6-членного гетероцикла; R_{22} выбран из водорода, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$, 4-6-членного гетероцикла или $-C(O)R_c$, и R_c выбран из водорода, C_{1-6} алкила или $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкил})$;

R_6 представляет собой водород или галоген;

20 m составляет 0, 1 или 2; и

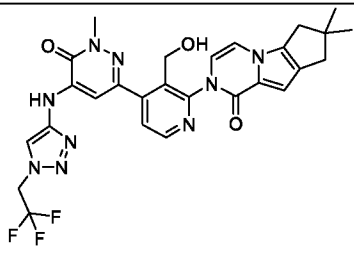
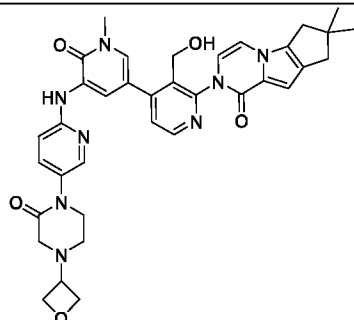
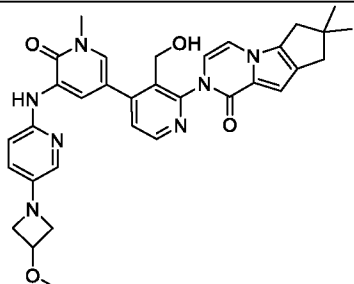
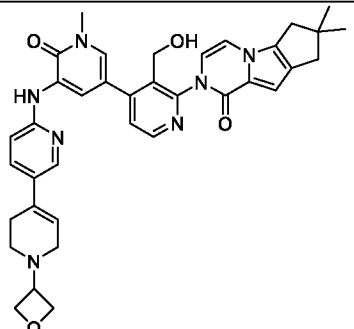
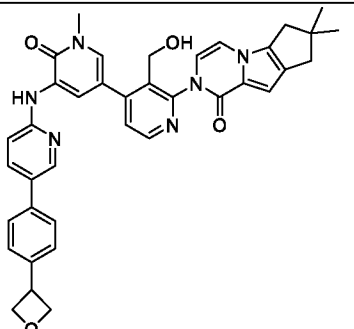
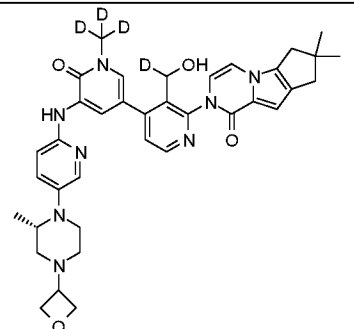
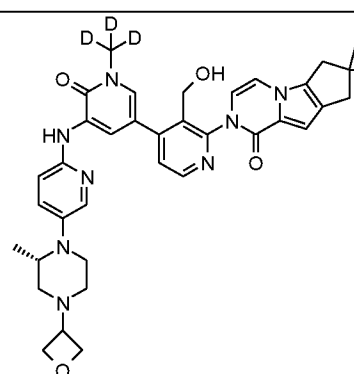
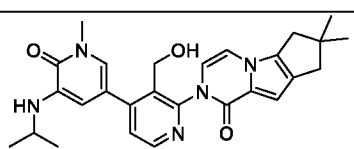
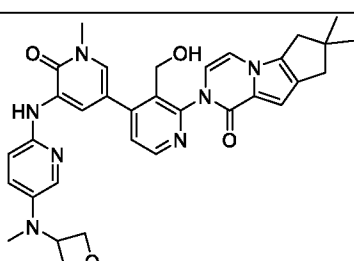
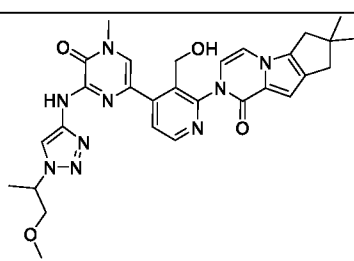
R_{11} представляет собой C_{1-3} алкил.

28. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, выбранное из:

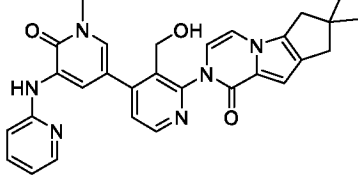
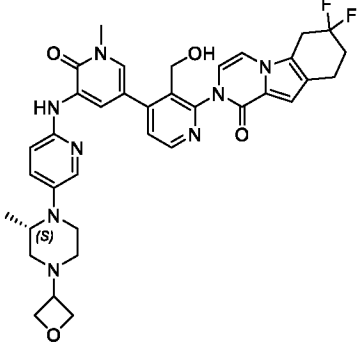
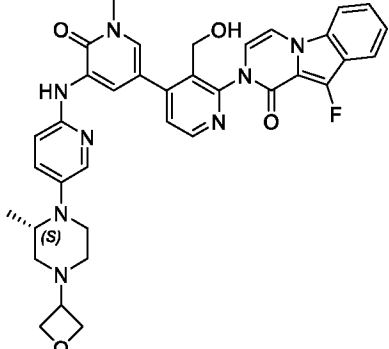
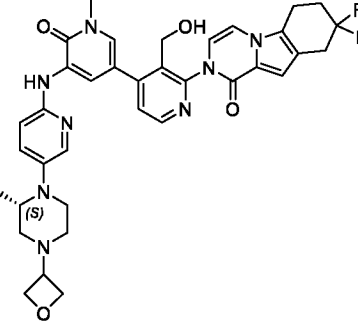
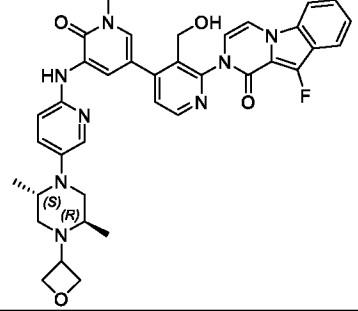
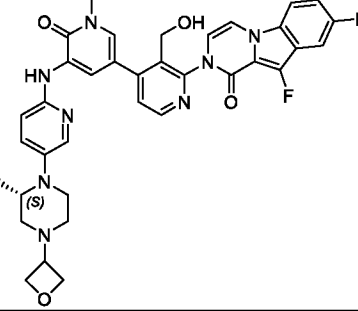
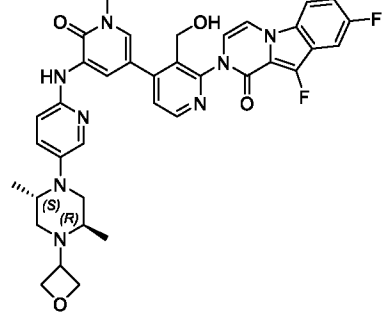
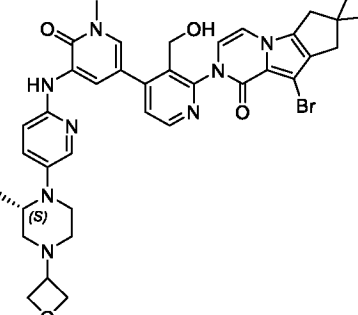
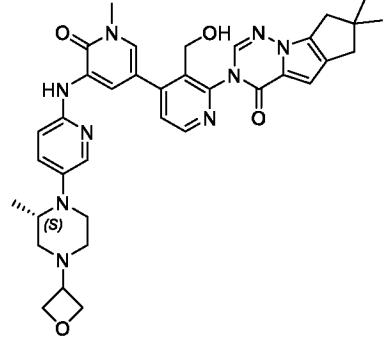
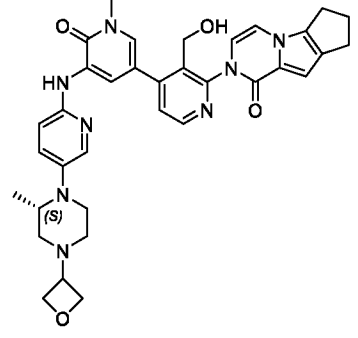
No.	Структурная формула	No.	Структурная формула
1		2	
3		4	

5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

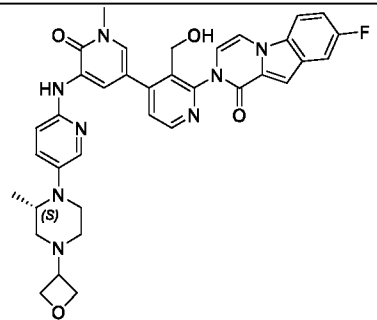
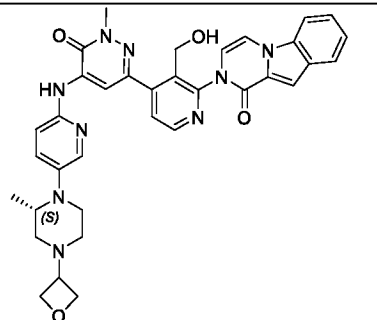
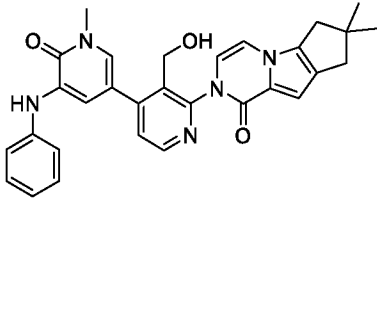
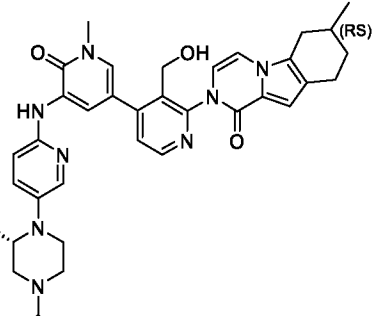
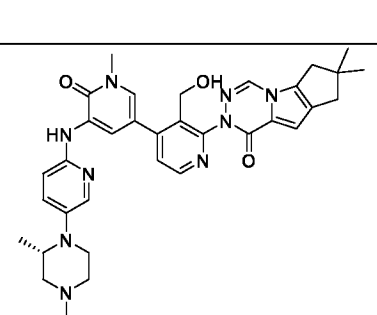
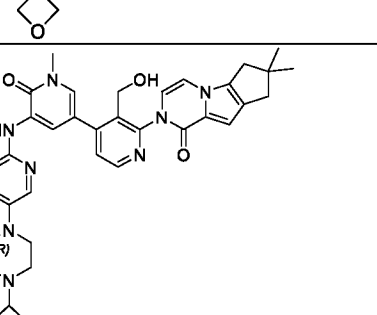
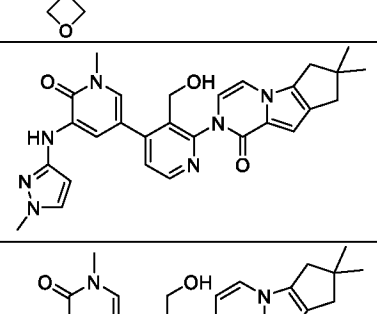
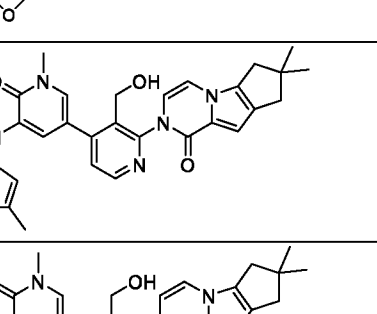
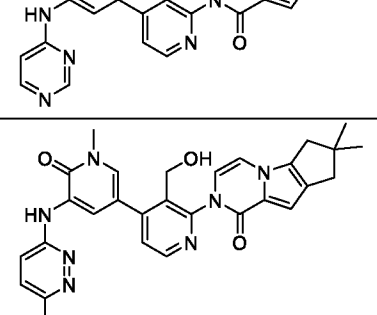
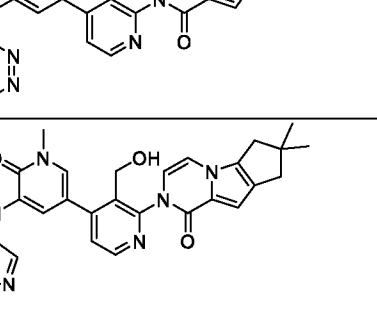
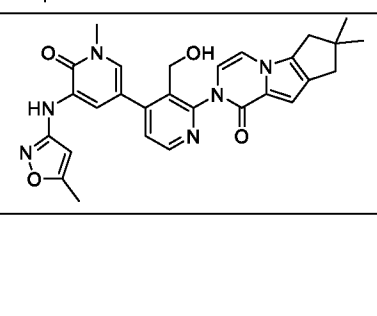
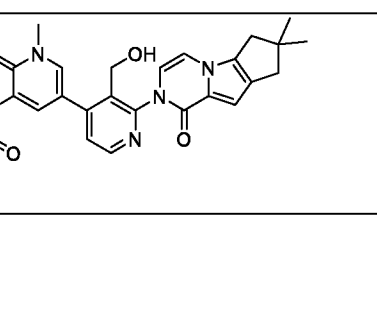
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

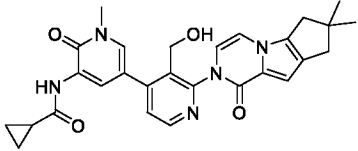
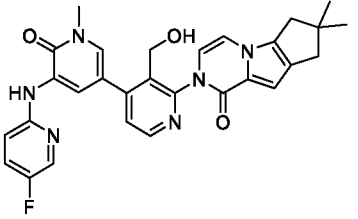
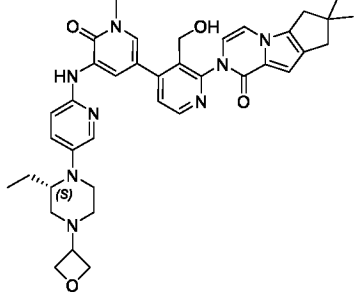
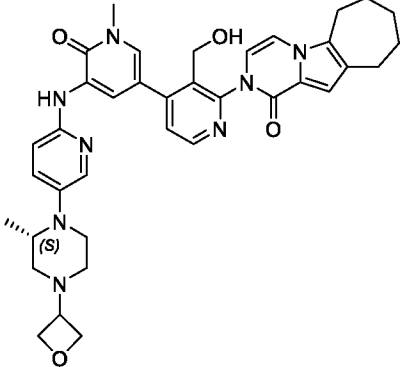
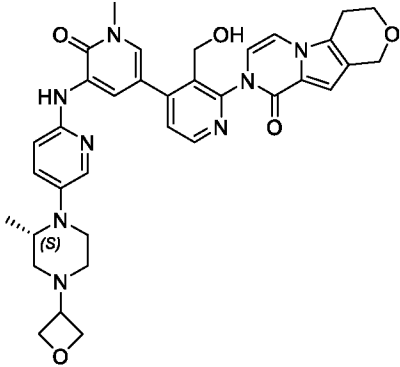
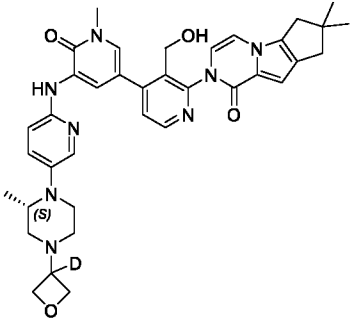
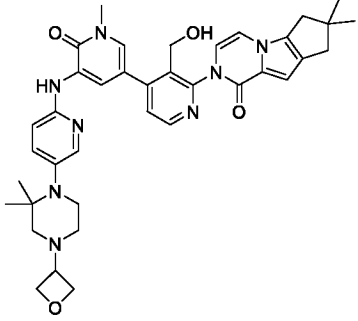
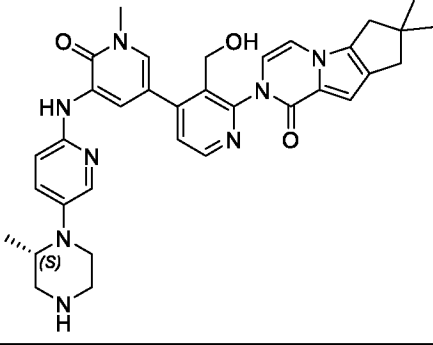
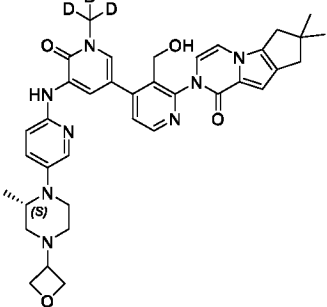
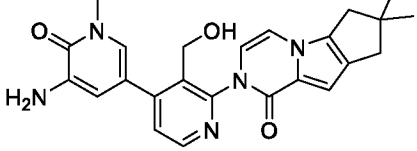
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

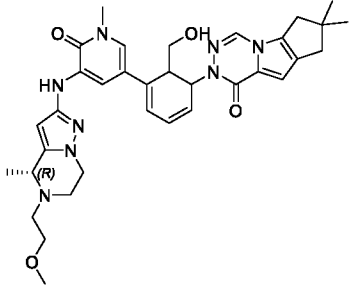
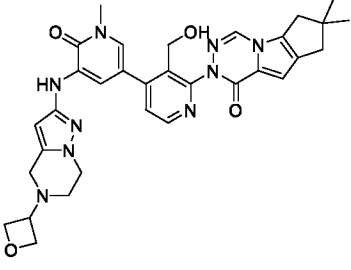
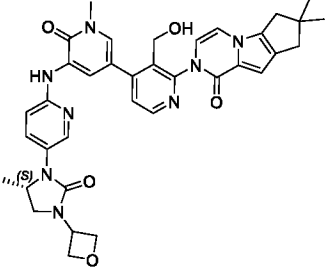
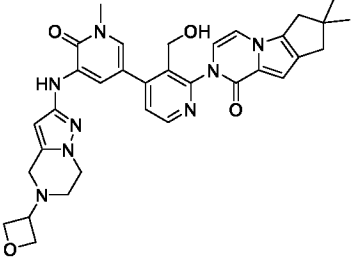
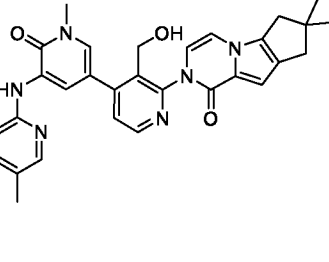
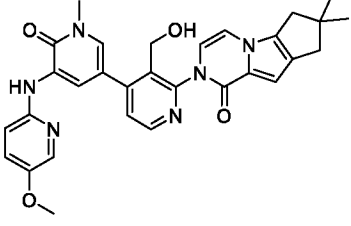
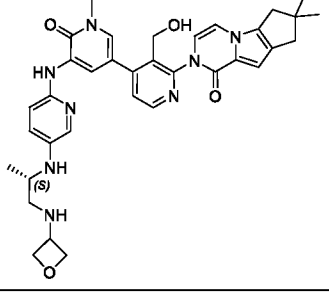
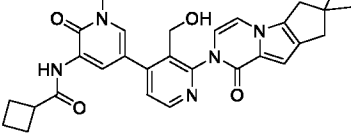
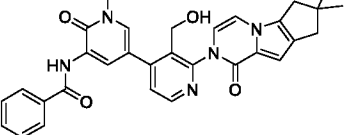
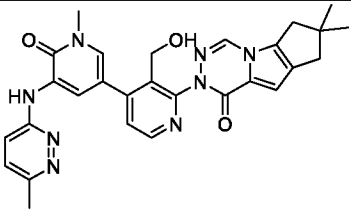
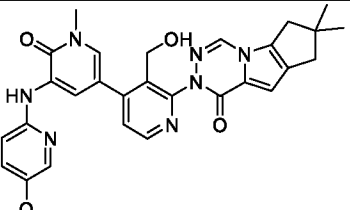
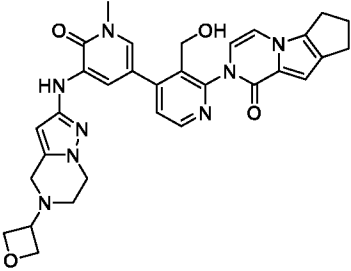
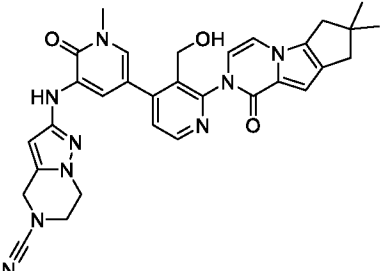
65	 A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a methyl group, a hydroxymethyl group, and a side chain containing a pyrazole ring, a carbonyl group, and a morpholine derivative.
67	 Similar to 65, but with different substituents on the side chain, including a pyrazole ring and a carbonyl group.
69	 Similar to 65, but with different substituents on the side chain, including a pyrazole ring and a carbonyl group.
71	 Similar to 65, but with different substituents on the side chain, including a pyrazole ring and a carbonyl group.
73	 Similar to 65, but with different substituents on the side chain, including a pyrazole ring and a carbonyl group.
66	 Similar to 65, but with different substituents on the side chain, including a pyrazole ring and a carbonyl group.
68	 Similar to 65, but with different substituents on the side chain, including a pyrazole ring and a carbonyl group.
70	 Similar to 65, but with different substituents on the side chain, including a pyrazole ring and a carbonyl group.
72	 Similar to 65, but with different substituents on the side chain, including a pyrazole ring and a carbonyl group.
74	 Similar to 65, but with different substituents on the side chain, including a pyrazole ring and a carbonyl group.

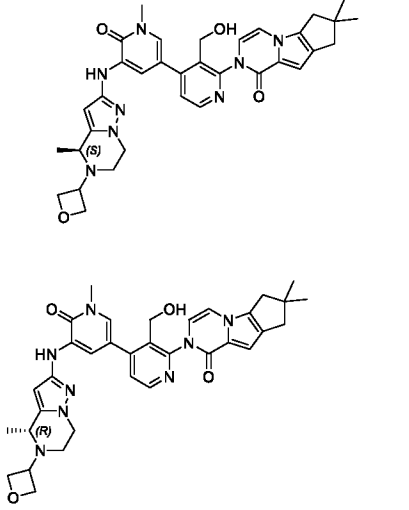
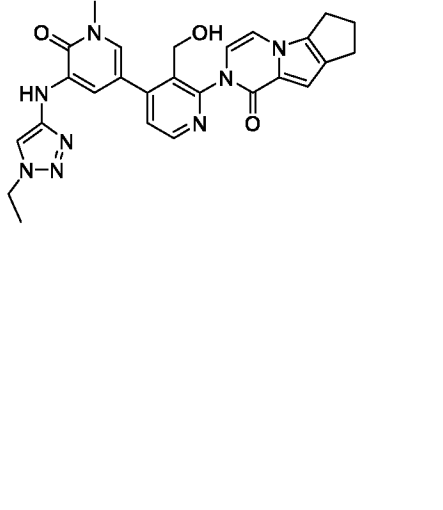
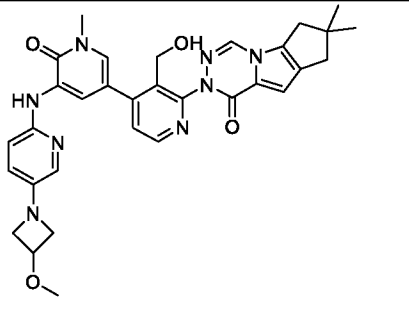
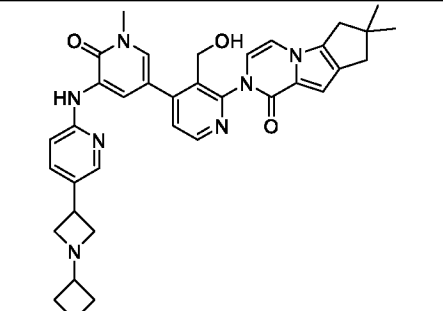
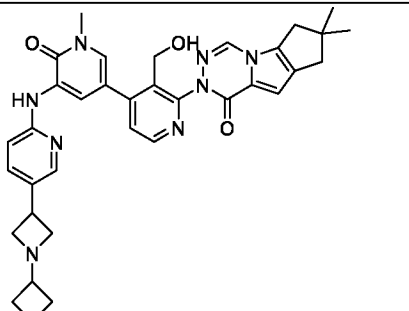
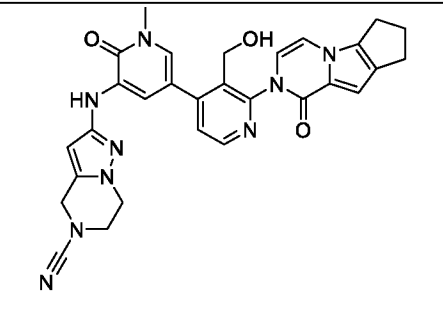
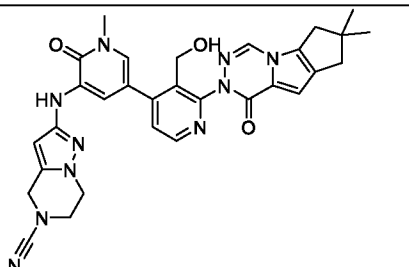
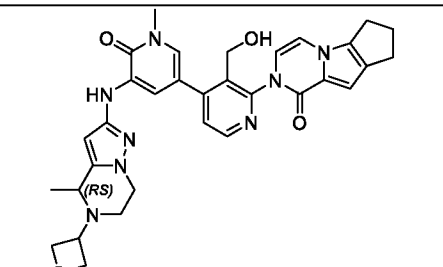
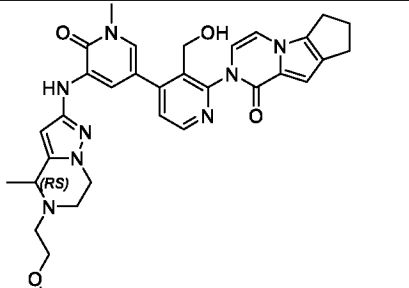
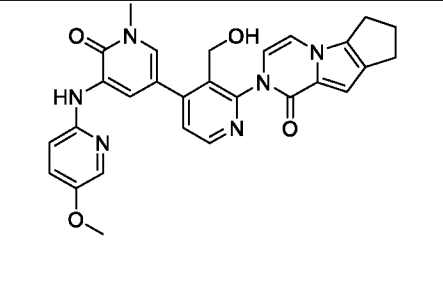
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

109		110	
111		112	
114		115	
116 и 117		118	
119 и 120		121	

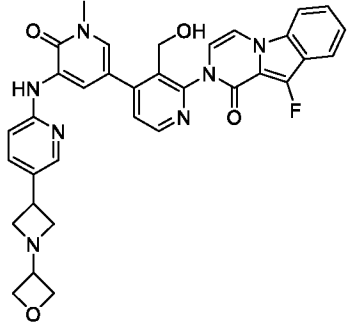
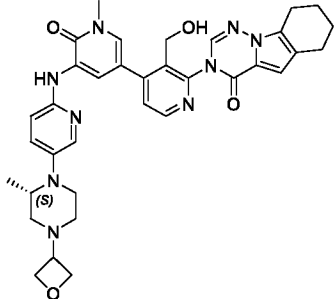
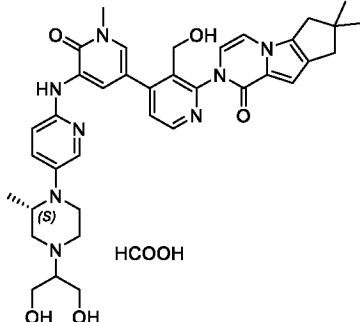
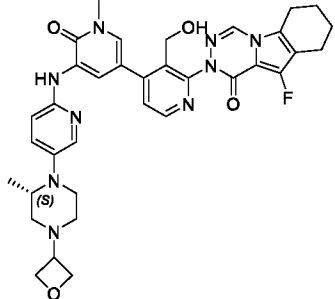
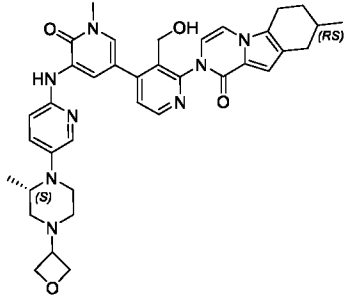
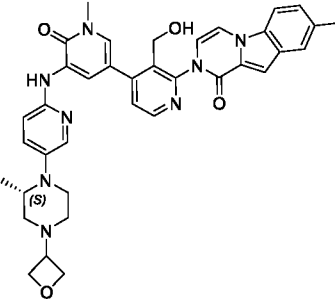
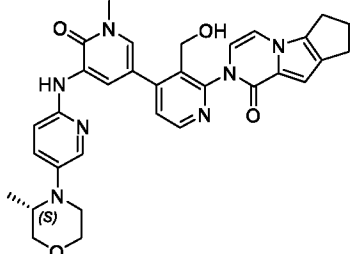
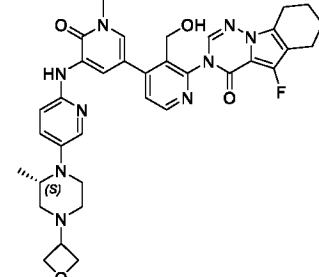
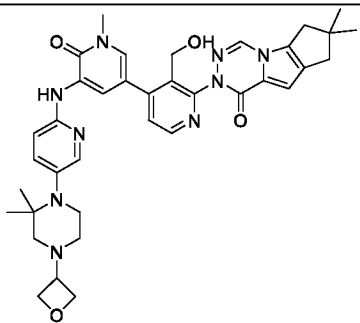
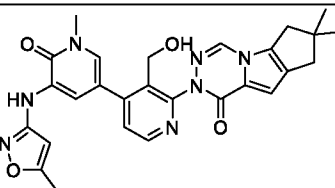
			
122		123	
124		125	
126		127	
130		131	
132		133	
134		135	

136 и 137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

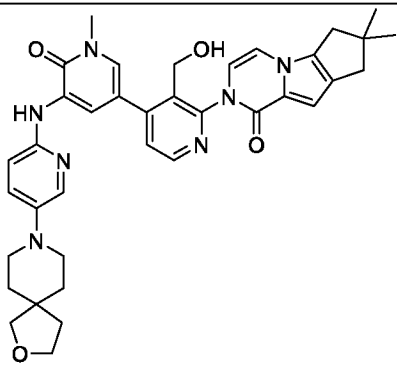
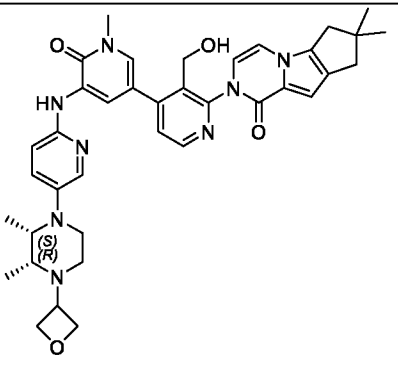
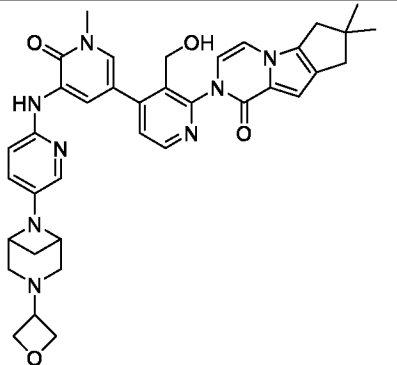
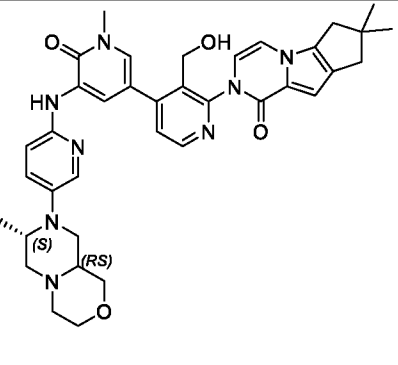
183		184	
185	 HCOOH	186	
187		188	
189		190	
191		192	

193		194	
195		196	
197		198 и 199	
200			
201		202	

203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	

233		234	
235		236	

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-28 и/или его фармацевтически приемлемую соль, и необязательно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30. Способ ингибирования активности ВТК *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение ВТК в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-28 и/или его фармацевтически приемлемой соли.

31. Применение соединения по любому из пп. 1-28 и/или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного ВТК, или по меньшей мере частично ВТК, предпочтительно для лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания, отличающееся тем, что рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лимфому, лейкоз и миелому; рак более предпочтительно выбран из В-клеточного злокачественного новообразования, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), В-крупноклеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Беркитта, В-клеточной злокачественной лимфомы высокой степени, не относящейся к группе Беркитта, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, лимфотической лимфомы малого размера (SLL), лимфобластной лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого моноцитарного лейкоза человека, острого

лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), лейкоза ворсистых клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) (такого как CLL высокого риска), миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза, миеломы (такой как множественная миелома) или болезни «трансплантат против хозяина»; а воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из: системного воспаления и местного воспаления, артрита, ревматоидного артрита, воспаления, связанного с иммуносупрессией, отторжения трансплантата, аллергического заболевания, язвенного колита, болезни Крона, дерматита, астмы, красной волчанки, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, склеродермии, рассеянного склероза, остеопороза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, синдрома сухого глаза, обыкновенной пузырчатки, и заболеваний, связанных с трансплантацией почки.

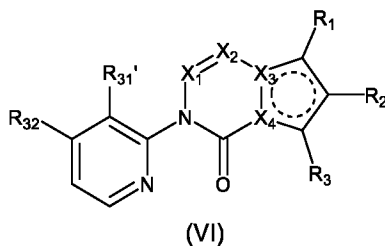
32. Способ лечения или предотвращения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28, и/или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что заболевание представляет собой заболевание, опосредованное ВТК, или по меньшей мере частично ВТК; заболевание предпочтительно представляет собой рак, воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание; рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лимфому, лейкоз и миелому; рак более предпочтительно выбран из В-клеточного злокачественного новообразования, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), В-крупноклеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Беркитта, В-клеточной злокачественной лимфомы высокой степени, не относящейся к группе Беркитта, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, лимфотической лимфомы малого размера (SLL), лимфобластной лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого моноцитарного лейкоза человека, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), лейкоза ворсистых клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) (такого как CLL высокого риска), миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза, миеломы (такой как множественная миелома) или болезни «трансплантат против хозяина»; а воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из: системного воспаления и местного воспаления, артрита, ревматоидного артрита, воспаления, связанного с иммуносупрессией, отторжения трансплантата, аллергического заболевания, язвенного колита, болезни Крона, дерматита, астмы, красной волчанки, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, склеродермии, рассеянного склероза, остеопороза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, ассоциированного с

антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, синдрома сухого глаза, обыкновенной пузырчатки, и заболеваний, связанных с трансплантацией почки.

- 5 **33.** Соединение по любому из пп. 1-28 и/или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.
- 10 **34.** Соединение по любому из пп. 1-28 и/или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного ВТК, или по меньшей мере частично ВТК, и предпочтительно для применения для лечения или предотвращения рака, воспалительного заболевания или аутоиммунного
- 15 заболевания, отличающееся тем, что рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лимфому, лейкоз и миелому; рак более предпочтительно выбран из В-клеточного злокачественного новообразования, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), В-крупноклеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Беркитта, В-клеточной злокачественной лимфомы высокой степени,
- 20 не относящейся к группе Беркитта, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, лимфотической лимфомы малого размера (SLL), лимфобластной лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), острого моноцитарного лейкоза человека, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), В-клеточного острого
- 25 лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), лейкоза ворсистых клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) (такого как CLL высокого риска), миелодиспластического синдрома, острого лимфобластного лейкоза, миеломы (такой как множественная миелома) или болезни «трансплантат против хозяина»; а воспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание предпочтительно
- 30 выбрано из: системного воспаления и местного воспаления, артрита, ревматоидного артрита, воспаления, связанного с иммуносупрессией, отторжения трансплантата, аллергического заболевания, язвенного колита, болезни Крона, дерматита, астмы, красной волчанки, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, склеродермии, рассеянного склероза, остеопороза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры,
- 35 аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, хронической обструктивной болезни легких, псориаза, синдрома сухого глаза, обыкновенной пузырчатки, и заболеваний, связанных с трансплантацией почки.
- 40 **35.** Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из пп. 1-28 и/или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, где терапевтический агент предпочтительно выбран из: противовоспалительного агента, иммуномодулятора или противоопухолевого активного агента, где противоопухолевый активный агент включает

химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунной контрольной точки и целевой терапевтический агент.

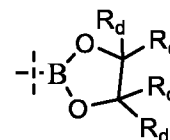
36. Соединение формулы (VI):



5

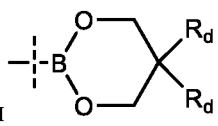
или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер и таутомер, где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 , R_2 и R_3 определены в любом из пп. 1-28;

$R_{31'}$ представляет собой -CHO, -C₁₋₃ алкил-OH, -C₁₋₃ алкил-OAc, C₁₋₃ алкил, -C(O)-C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил, и

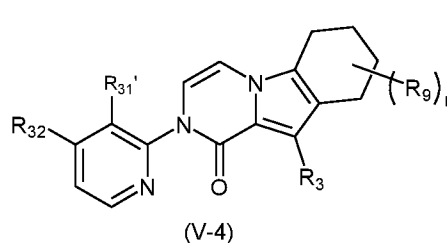
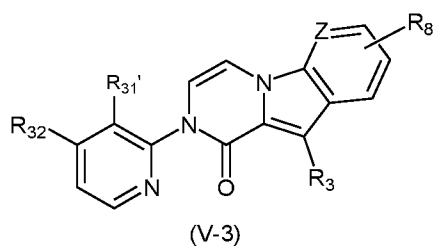
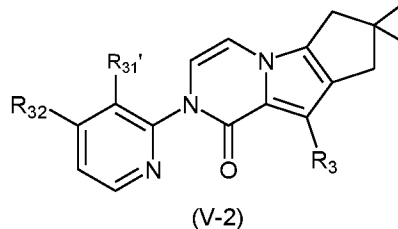
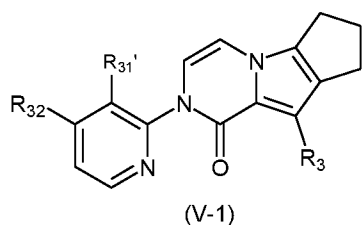


10

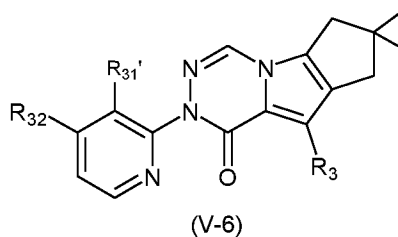
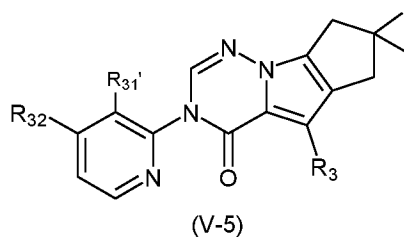
R_{32} представляет собой галоген, -B(OH)₂, -B(OC₁₋₆ алкил)₂,

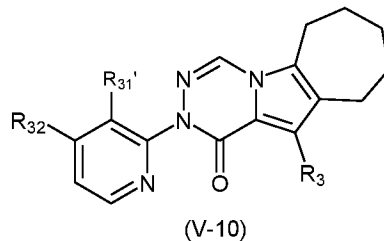
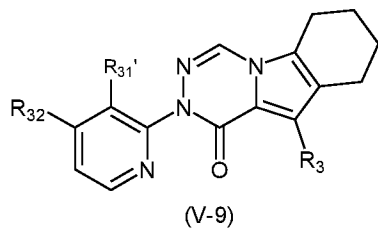
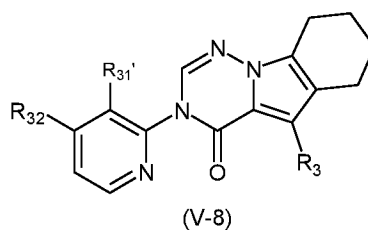
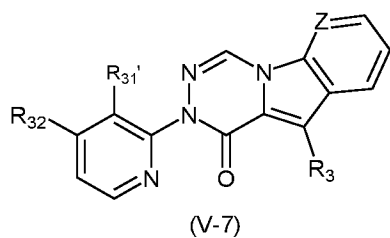
или , и R_d представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

37. Соединение по п. 36, которое представляет собой



15





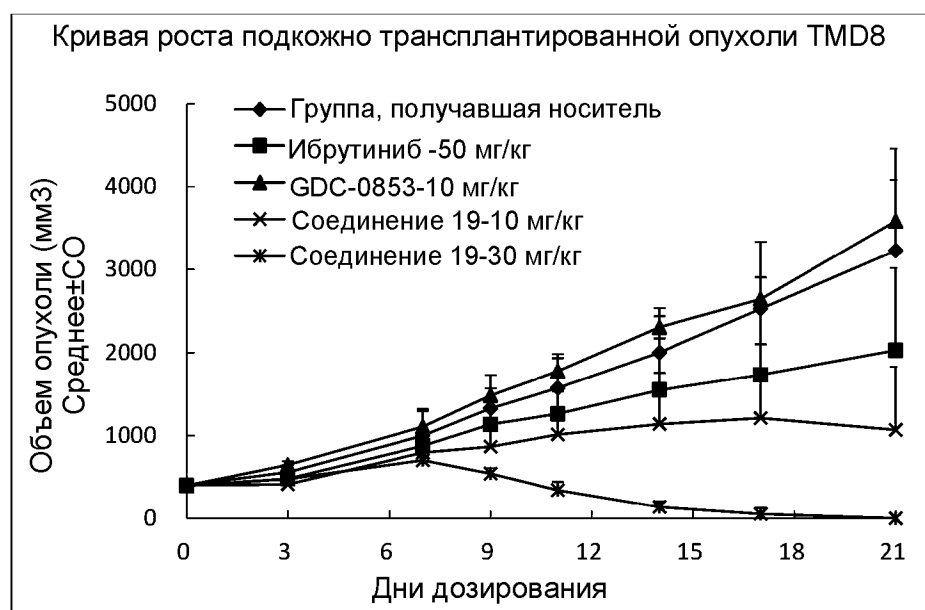
или

, где Z представляет собой

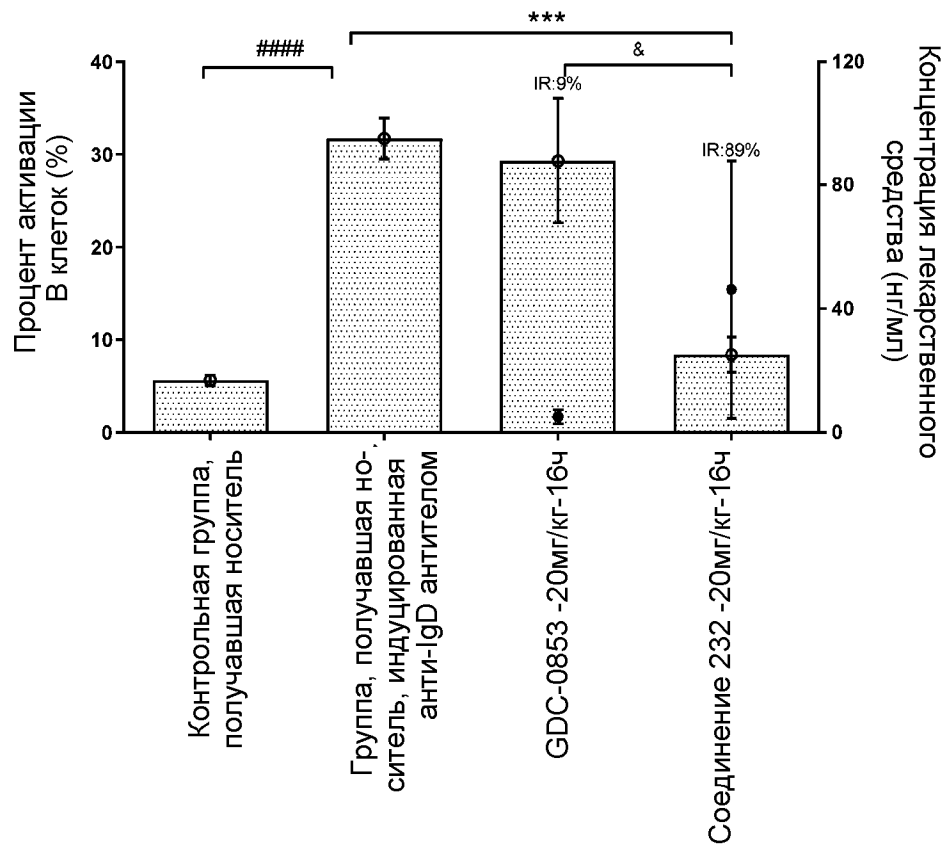
N или CR₇; каждый из R₇ и R₈ независимо представляет собой водород или галоген; R₉ представляет собой галоген или C₁₋₆ алкил; и n составляет 1 или 2.

5

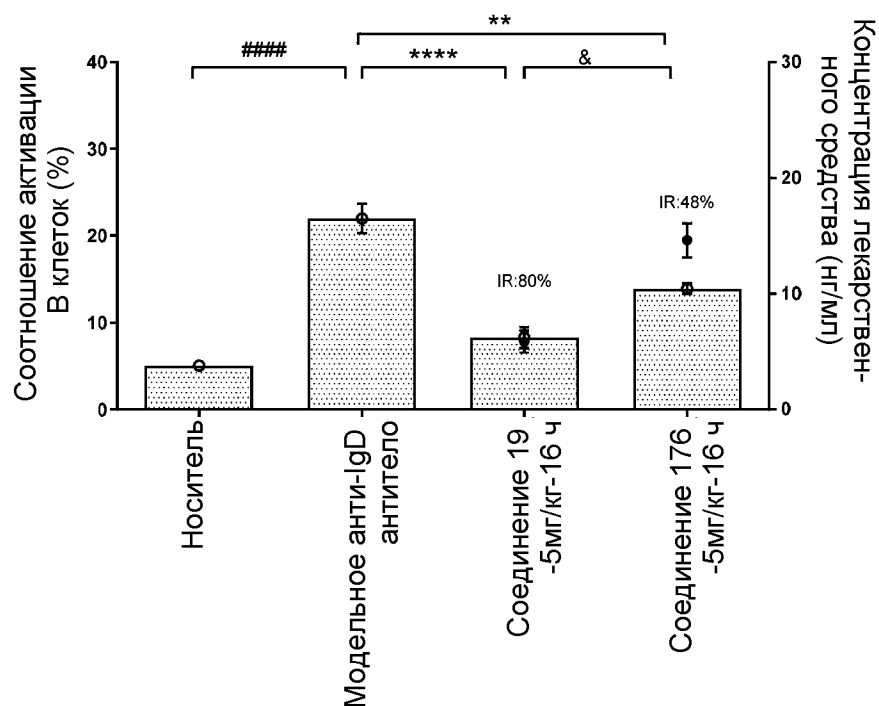
38. Соединение по п. 36, которое выбрано из:



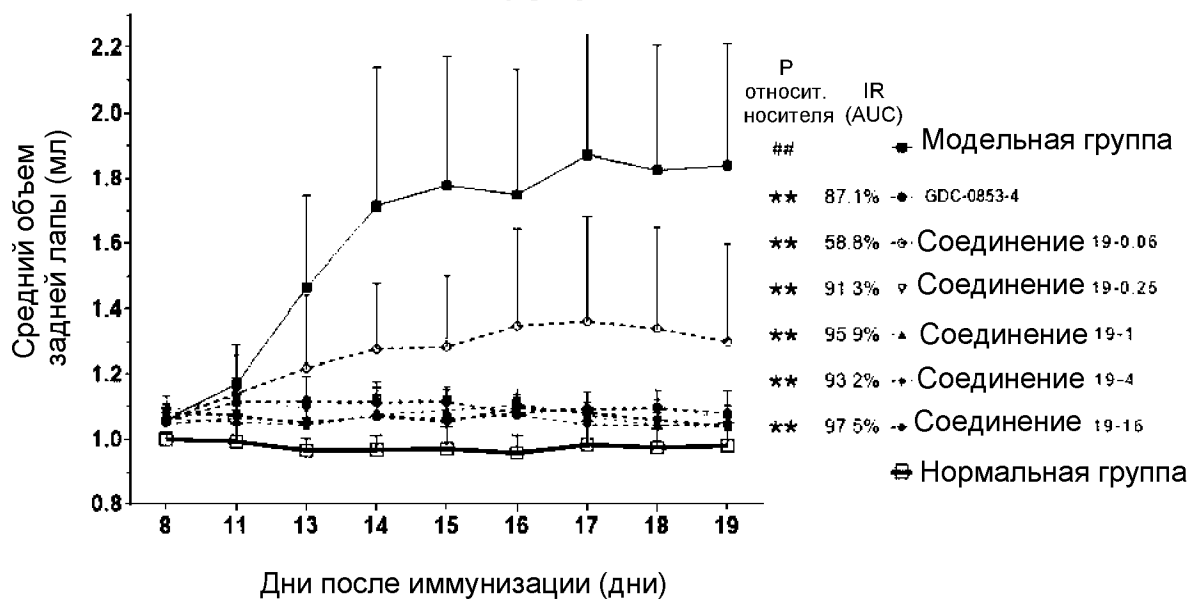
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4