

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292356** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.13

(51) Int. Cl. **C07D 471/22** (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.23

(54) ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

(31) **62/980,857; 63/036,268; 63/128,670**

(32) **2020.02.24; 2020.06.08; 2020.12.21**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/019179**

(87) **WO 2021/173522 2021.09.02**

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

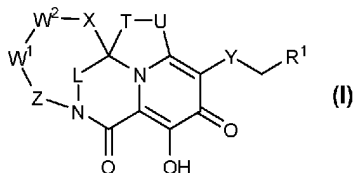
(72) Изобретатель:

**Цзян Лань, Линь Дэвид В.,
Митчелл Майкл Л., Робертс Эзра,
Шварцвальдер Грегг М. (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение в целом относится к определенным тетрациклическим соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам получения указанных соединений и фармацевтических композиций. Соединения по настоящему описанию применимы в лечении или предупреждении инфекции вируса иммунодефицита человека (HIV).



A1

202292356

202292356

A1

ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/980,857, поданной 24 февраля 2020 г., предварительной заявке на патент США № 63/036,268, поданной 8 июня 2020 г., и предварительной заявке на патент США № 63/128,670, поданной 21 декабря 2020 г. Полное содержание этих заявок включено в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее описание в целом относится к определенным тетрациклическим соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам получения и применения указанных соединений и фармацевтических композиций.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, и связанные с ней заболевания, представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Вирус иммунодефицита человека кодирует три фермента, которые требуются для репликации вируса: обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Хотя лекарственные средства, нацеленные на обратную транскриптазу и протеазу, широко применяются и продемонстрировали эффективность, в частности, при применении в комбинации, токсичность и развитие резистентных штаммов могут ограничивать их применимость (Palella, *et al. N. Engl. J Med.* (1998) 338:853–860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995–1001). Соответственно, существует потребность в новых средствах, которые ингибируют репликацию HIV.

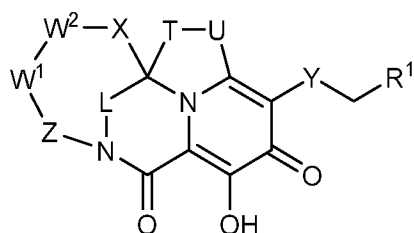
[0004] Целью антиретровирусной терапии является подавление вируса у инфицированного HIV пациента. В имеющихся в настоящее время руководствах по лечению, опубликованные Министерством здравоохранения и социального обеспечения США, предусмотрено, что для достижения подавления вируса требуется применение комбинированных видов терапии, т.е. нескольких лекарственных средств из по меньшей мере двух или более классов лекарственных средств (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Доступно по адресу: <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed February 20, 2020). Кроме того, решения касательно лечения инфицированных HIV пациентов осложняются, когда пациенту требуется лечение по поводу других медицинских состояний. Поскольку стандарт лечения требует применения нескольких различных лекарственных средств для подавления HIV, а также для лечения других состояний, которые может испытывать пациент, потенциальная возможность лекарственного взаимодействия является критерием выбора лекарственной схемы. Таким образом, существует потребность в антиретровирусных видах терапии, характеризующихся сниженным потенциалом лекарственных взаимодействий.

[0005] Кроме того, известно, что вирус HIV мутирует у инфицированных субъектов (Tang, *et al. Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25). В связи со склонностью вируса HIV к мутированию имеется необходимость в лекарственных средствах, направленных на HIV, которые были бы эффективными против ряда известных вариантов HIV (Hurt, *et al. HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431).

[0006] Для определенных пациентов, например, пациентов с затрудненным или ограниченным доступом к медицинской помощи, соблюдение ежедневного лечения пероральным путем или профилактических режимов может представлять проблему. Лекарственные средства, которые характеризуются благоприятными фармацевтическими свойствами (например, повышенной активностью, фармакокинетикой длительного действия, низкой растворимостью, низким клиренсом и/или другими свойствами), подлежат менее частому введению и обеспечивают лучшее соблюдение пациентом режима лечения. Такие улучшения могут, в свою очередь, оптимизировать воздействие лекарственных средств и ограничивать возникновение лекарственной резистентности.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

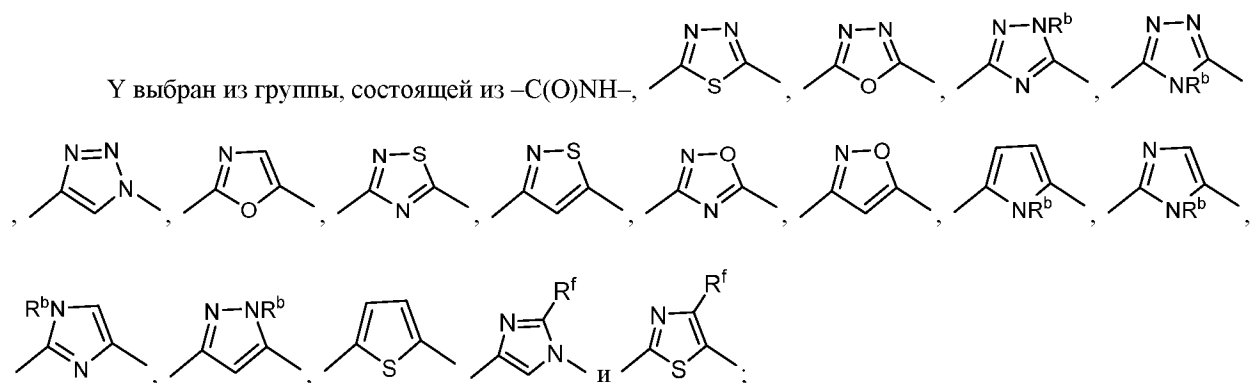
[0007] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой H, C₆₋₁₀ арил или C₆₋₁₀ гетероарил, где C₆₋₁₀ арил или C₆₋₁₀ гетероарил необязательно замещено от одного до четырех R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, циано, -O-C₁₋₄ алкил, -O-C₃₋₆ циклоалкил или C₁₋₄ алкил-O-C₁₋₄ алкил;



L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$ или $-\text{N}(\text{R}^a)-$;

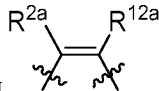
W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^e)-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ или $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})_n-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$;

X представляет собой связь или $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ или $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

T представляет собой $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ или $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}$ и U представляет собой $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$

, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{O}-$; или T и U совместно представляют собой  ;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$; или

любой из (i) R^{2a} и R^{2b} , (ii) R^{2c} и R^{2d} или (iii) R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{3a} и R^{3b} или (ii) R^{3c} и R^{3d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 3–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{5c} и R^{5d} , (iv) R^{5a} и R^{5c} , (v) R^{5b} и R^{5d} , (vi) R^{8a} и R^{8b} , (vii) R^{9a} и R^{9b} , (viii) R^{9c} и R^{9d} , (ix) R^{9a} и R^{9c} , (x) R^{9b} и R^{9d} , (xi) R^{8b} и один из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} и R^7 , или (xii) один из R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} и один из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и R^7 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил; или

любой из (i) R^{6a} и R^{6b} или (ii) R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образует (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (iii) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (iv) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-C(O)-R^a$, $-S(O)_n-R^a$, $-CH_2-R^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

(i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-\text{OR}^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ или $-\text{SO}_2\text{R}^d$;

каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-\text{NR}^e_2$ или $-\text{OR}^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

каждый n составляет 0, 1 или 2.

[0008] В другом варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0009] В другом варианте осуществления в настоящем описании предложен набор, содержащий соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению.

[0010] В другом варианте осуществления в настоящем описании предложен способ лечения инфекции, вызванной HIV, у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему описанию.

[0011] В другом варианте осуществления в настоящем описании предложено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему описанию для лечения инфекции, вызванной HIV, у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

[0012] В другом аспекте в настоящем описании предложено соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по настоящему описанию для применения в лекарственной терапии.

[0013] В другом варианте осуществления в настоящем описании предложено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему описанию для лечения инфекции, вызванной HIV.

[0014] В другом аспекте в настоящем описании предложено применение соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему описанию в изготовлении лекарственного препарата для лечения инфекции, вызванной HIV, у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] В следующем описании изложены определенные конкретные детали для обеспечения полного понимания различных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что варианты осуществления, описанные в настоящем документе, могут применяться на практике без этих деталей. Приведенное ниже описание нескольких вариантов осуществления выполнено с пониманием того, что настоящее описание следует рассматривать в качестве примера заявленного предмета изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления. Заголовки, используемые в настоящем описании, предложены только для удобства и не должны истолковываться как ограничивающие каким-либо образом формулу изобретения. Варианты осуществления, проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами осуществления, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

I. Определения

[0016] Если контекст не требует иного, во всем настоящем описании и формуле изобретения слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует истолковывать в открытом, инклюзивном смысле, то есть как «включающий, но без ограничения».

[0017] Ссылка во всем настоящем описании на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены в по меньшей мере один вариант осуществления, описанный в настоящем документе. Таким образом, фразы «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах во всем настоящем описании не обязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления. Помимо этого, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах осуществления.

[0018] Термин «амино» относится к радикалу -NH₂.

[0019] Термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к радикалу -OH.

[0020] Термин «оксо» относится к заместителю =O.

[0021] Префикс, такой как «C_{u-v}» или (C_u-C_v), указывает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, термин «C₁₋₆ алкил» указывает на то, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

[0022] Термин «алкил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему из атомов углерода и водорода, который является насыщенным, содержащим от одного до двенадцати атомов углерода (C₁₋₁₂ алкил), в некоторых вариантах осуществления от одного до восьми атомов углерода (C₁₋₈ алкил) или от одного до шести атомов углерода (C₁₋₆ алкил) или от одного до четырех атомов углерода (C₁₋₄ алкил), и который присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи, например, метила, этила, *n*-пропила, 1-метилэтила (изопропила), *n*-бутила, 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила), *n*-пентила, гексила, 3-метилгексила, 2-метилгексила и т. п.

[0023] Термин «алкилен» относится к насыщенному, разветвленному или прямоцепочечному или циклическому углеводородному радикалу, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных с помощью удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкана. Например, алкиленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкиленовые радикалы включают без ограничения метилен (-CH₂-), 1,1-этил (-CH(CH₃)-), 1,2-этил (-CH₂CH₂-), 1,1-пропил (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропил (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропил (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутил (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и т. п.

[0024] Термин «арил» или «ароматическое кольцо» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклической) или несколько колец (например, бициклической или трициклической), включая конденсированные системы. В контексте настоящего документа арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т.е. C₆₋₂₀ арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т.е. C₆₋₁₂ арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т.е. C₆₋₁₀ арил). Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил не охватывает или никоим образом не перекрывается с гетероарилом в соответствии с приведенным ниже определением.

[0025] Термин «циано», или «карбонитрил», относится к группе -CN.

[0026] Термин «циклоалкил» или «карбоциклическое кольцо» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т.е. циклическую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь). В контексте настоящего документа циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₂₀ циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₀ циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈ циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₆ циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Термин «галоциклоалкил» относится к циклоалкилу, замещенному одним или более галогенами.

[0027] Термин «гало» или «галоген» относится к бром, хлору, фтору или йоду.

[0028] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено выше, которая замещена одним или более радикалами галогена, как определено выше, например, трифторметилом, дифторметилом, трихлорметилом, 2,2,2-трифторэтилом, 1,2-дифторэтилом, 3-бром-2-фторпропилом, 1,2-дибромэтилом и т. п.

[0029] Термин «гетероарил» или «гетероароматическое кольцо» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа «гетероарил» содержит от 5 до 20 атомов в кольце (5–20-членное гетероароматическое кольцо), от 5 до 12 атомов в кольце (5–12-членное гетероароматическое кольцо), от 5 до 10 атомов в кольце (5–10-членное гетероароматическое кольцо) или от 5 до 6 атомов в кольце (5–6-членное гетероароматическое кольцо); и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом в соответствии с выше приведенным определением.

[0030] Термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к неароматическому радикалу или кольцу, содержащему от трех до пятнадцати атомов, где от одного до шести атомов являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и присоединены к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. В некоторых вариантах осуществления «гетероциклил» содержит от трех до десяти атомов, где от одного до четырех атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или от трех до семи атомов, где от одного до двух атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атомы азота, углерода или серы в гетероциклиле могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В контексте настоящего документа термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к кольцам, которые являются насыщенными, если не указано иное, например, в некоторых вариантах осуществления термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к кольцам, которые являются насыщенными или частично насыщенными, если указано. Примеры такого гетероциклила включают без ограничения диоксоланил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотииоморфолинил и 1,1-диоксотииоморфолинил.

[0031] Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, также охватывают все фармацевтически приемлемые соединения формулы I, меченные изотопами за счет замены одного или более атомов атомом, характеризующимся другой атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. В некоторых вариантах осуществления эти меченые радиоактивными изотопами соединения применимы для содействия в определении или измерении

эффективности соединений посредством характеристики, например, участка или способа действия или аффинности связывания с фармакологически важным участком функционирования. Некоторые меченые изотопами соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, например, те, которые включают радиоактивный изотоп, применимы в исследованиях по распределению лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , особенно применимы для этой цели ввиду легкости их включения и легкости обнаружения.

[0032] В некоторых вариантах осуществления замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности. Например, может увеличиваться период полужизни *in vivo* или могут снижаться требования к дозировке. Таким образом, в некоторых обстоятельствах могут быть предпочтительны более тяжелые изотопы.

[0033] Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , можно использовать в исследованиях с применением позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb могут быть получены с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, или способов, аналогичных описанным в примерах, которые описаны ниже, с использованием соответствующего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, применяемого ранее.

[0034] Способы, композиции, наборы и изделия, предложенные в настоящем документе, используют или включают соединения (например, соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb) или их фармацевтически приемлемые соли, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть заменены атомом дейтерия или D, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть применимы для продления времени полужизни соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, изомеров или смесей при введении млекопитающему. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Такие соединения могут быть синтезированы с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

[0035] Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, также подразумевают включение *in vivo* метаболических продуктов описанных соединений. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. п. вводимого соединения, прежде всего вследствие ферментативных процессов. Соответственно, варианты осуществления, описанные в настоящем документе, включают соединения, полученные с помощью способа, включающего введение соединения в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения его

метаболического продукта. Такие продукты обычно идентифицируются путем введения меченого радиоактивными изотопами соединения в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, в определяемой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, что позволяет обеспечить достаточное время для метаболизма и выделения продуктов его превращения из мочи, крови или других биологических образцов.

[0036] Термин «млекопитающее» включает людей и как домашних животных, таких как лабораторные животные и животные-компаньоны (например, кошки, собаки, свинья, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), так и отличных от домашних животных, таких как дикие животные и т. п.

[0037] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Например, «необязательно замещенный гетероцикл» означает, что гетероциклический радикал может или не может быть замещенным, и что описание включает в себя как замещенные гетероциклические радикалы, так и гетероциклические радикалы, не содержащие замены.

[0038] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» включает без ограничения любой адъювант, носитель, эксципиент, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующий агент, стабилизатор, изотоническое средство, растворитель, эмульгатор или другое фармакологически неактивное вещество, которое составлено в комбинации с фармакологически активным ингредиентом фармацевтической композиции и совместимо с другими ингредиентами состава и является подходящим для применения у людей или домашних животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п.

[0039] Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, описанных в настоящем документе, включают соли, полученные из соответствующего основания, например, щелочного металла (например, натрия), щелочноземельного металла (например, магния), аммония и NX_4^+ (где X представляет собой C_{1-4} алкил). Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают, например, соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, трифторуксусная, адипиновая, аскорбиновая, аспарагиновая, масляная, камфорная, коричная, лимонная, диглюконовая, глутаминовая, гликолевая, глицерофосфорная, муравьиная, гексановая, бензойная, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, малоновая, яблочная, миндальная, изетионовая, лактобионовая, никотиновая, щавелевая, памовая, пектиновая, фенилуксусная, 3-фенилпропионовая, пивалиновая, пропионовая, пировиноградная, салициловая, стеариновая, сульфаниловая, винная, ундекановая и янтарная кислоты; органические сульфокислоты, такие как метансульфоновая, этансульфоновая, камфорсульфоновая, мезитиленсульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, нафталинсульфоновая и 2-нафталинсульфоновая кислоты; и неорганические кислоты, такие как соляная, бромистоводородная, серная, фосфорная, азотная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли соединения гидроксильной группы включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X независимо выбран из H или C_{1-4} алкильной группы).

[0040] Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, описанных в настоящем документе, обычно будут фармацевтически приемлемыми, т. е. они будут представлять собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке соединения формулы I или другого соединения из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Все соли, независимо от того, получены ли из физиологически приемлемой кислоты или основания, находятся в пределах объема вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

[0041] Соли металлов обычно получают путем взаимодействия гидроксида металла с соединением в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Примеры солей металлов, которые были получены таким образом, представляют собой соли, содержащие Li^+ , Na^+ и K^+ . Более растворимая соль металла может осаждаться из раствора более растворимой соли путем добавления подходящего соединения металла.

[0042] Кроме того, соли могут быть образованы в результате добавления кислоты некоторых органических и неорганических кислот, например, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 или органических сульфокислот к основным центрам, обычно аминам. В конечном итоге, следует понимать, что композиции настоящего документа содержат соединения, описанные в настоящем документе, в их неионизированной, а также цвиттер-ионной форме.

[0043] «Фармацевтическая композиция» относится к составу соединения из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, и среде, общепринятой в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, людям. Такая среда включает все фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0044] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для осуществления лечения состояний заболевания, состояний или нарушений, описанных в настоящем документе. Такое количество будет достаточным для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ ткани или пациента, который требуется исследователем или врачом. Количество соединения в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, которое представляет собой терапевтически эффективное количество, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, путь введения, скорость экскреции соединения, продолжительность лечения, тип состояния заболевания или нарушения, подлежащих лечению, и их тяжесть, лекарственные средства, используемые в комбинации или случайно с соединениями по вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, а также возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания пациента. Такое терапевтически эффективное количество может быть определено специалистом в данной области техники с учетом его собственных знаний, уровня техники и настоящего описания.

[0045] Термины «осуществление лечения» и «лечение», используемые в настоящем документе, предназначены для обозначения введения соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными в настоящем документе, для облегчения или устранения одного или более симптомов инфекции HIV и/или для снижения вирусной нагрузки у пациента. В определенных вариантах осуществления термины «осуществление лечения» и «лечение» также охватывают введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными в настоящем документе, после воздействия на индивидуума вируса, но до появления симптомов заболевания, и/или до обнаружения вируса в крови, для предупреждения появления симптомов заболевания и/или для предупреждения достижения вирусом обнаруживаемых уровней в крови, и введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными в настоящем документе, для предупреждения перинатальной передачи HIV от матери ребенку путем введения матери до рождения и ребенку в течение первых дней жизни. Термины «осуществление лечения» и «лечение» также охватывают введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными в настоящем документе, перед воздействием на индивидуума вируса (также называемого предэкспозиционной профилактикой или PrEP), для предупреждения развития инфекции HIV, если индивидуум испытывал воздействие вируса, и/или для сдерживания развития перманентной инфекции вследствие вируса, и/или для предупреждения появления симптомов заболевания, и/или предупреждения достижения вирусом обнаруживаемых уровней в крови. Термины «осуществление лечения» и «лечение» также охватывают введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, раскрытыми в настоящем документе, как до, так и после воздействия вируса на индивидуума.

[0046] В контексте настоящего документа термины «осуществление предупреждения» и «предупреждение» относятся к введению соединения, композиции или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением до или после воздействия на индивидуума вируса, но до появления симптомов заболевания и/или до обнаружения вируса в крови. Термины также относятся к предупреждению появления симптомов заболевания и/или к предупреждению достижения обнаруживаемых уровней в крови. Термины включают как предэкспозиционную профилактику (PrEP), так и постконтактную профилактику (PEP), и событие, инициируемое профилактикой, или «по требованию» профилактики. Термины также относятся к предупреждению перинатальной передачи HIV от матери к ребенку путем введения матери до рождения и ребенку в течение первых дней жизни. Термины также относятся к предупреждению передачи HIV путем переливания крови.

[0047] Термин «противовирусное средство», используемое в настоящем документе, предназначен для обозначения средства (соединения или биологического средства), которое является эффективным для ингибирования образования и/или репликации вируса у человека, в том числе без ограничения средств, которые влияют либо на хозяина, либо на вирусные механизмы, необходимые для образования и/или репликации вируса в организме человека.

[0048] Термин «ингибитор репликации HIV» в контексте настоящего документа предназначен для обозначения средства, способного снижать или устранять способность HIV реплицироваться в клетке-хозяине, будь то *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

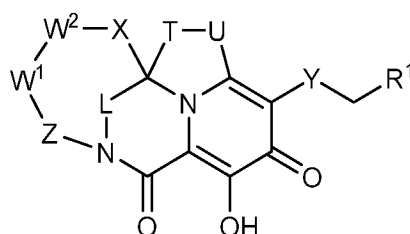
[0049] Соединения по вариантам осуществления, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)-, или (S)-, или как (D)-, или (L)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические, скалемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделяться с использованием способов, таких как хроматография и фракционная кристаллизация. Методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогично, также предполагается включение всех таутомерных форм.

[0050] Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, которые соединены такими же связями, но имеют различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими зеркальными изображениями друг друга. В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединения, описанные в настоящем документе, могут находиться в форме своего стереоизомера.

[0051] «Частично ненасыщенный» относится к циклической группе, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь, но не является ароматической.

II. Соединения

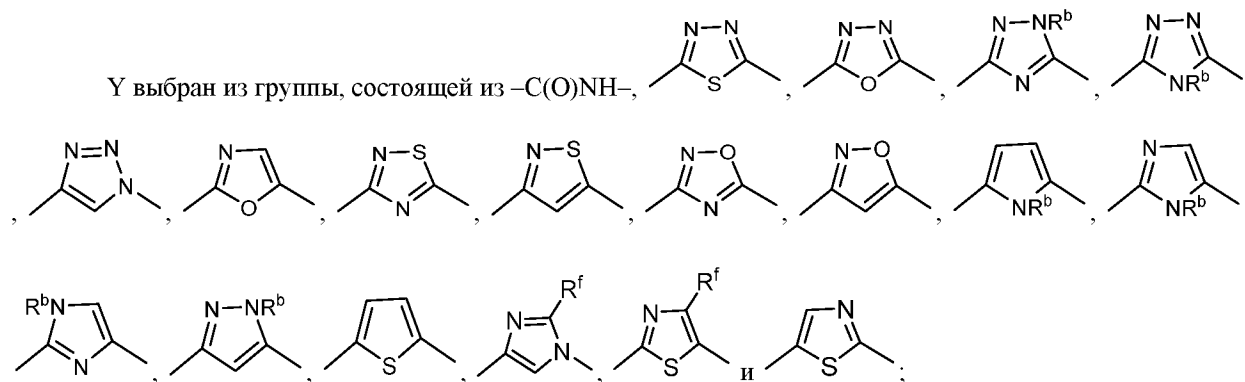
[0052] В настоящем документе описаны соединения формулы I:



Формула I

или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещено от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ или $-N(R^a)-$;

W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)NR^e-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e-$ или $-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-$; $-S(O)_nN(R^e)-CR^{5a}R^{5b}-$, $-N(R^e)-S(O)_n-CR^{5a}R^{5b}-$, $-N(R^e)-C(O)-CR^{5a}R^{5b}-$ или $-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-$;

X представляет собой связь или $-CR^{8a}R^{8b}-$;

Z представляет собой $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$ или $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;

T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$ или $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$ и U представляет собой $-NR^{11}-$, $-CR^{12a}R^{12b}-$



R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a$; или

любой из (i) R^{2a} и R^{2b} , (ii) R^{2c} и R^{2d} или (iii) R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3-7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3-7-членное карбоциклическое кольцо

или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{3a} и R^{3b} или (ii) R^{3c} и R^{3d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 3–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{5c} и R^{5d} , (iv) R^{5a} и R^{5c} , (v) R^{5b} и R^{5d} , (vi) R^{8a} и R^{8b} , (vii) R^{9a} и R^{9b} , (viii) R^{9c} и R^{9d} , (ix) R^{9a} и R^{9c} , (x) R^{9b} и R^{9d} , (xi) R^{8b} и один из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} и R^7 , или (xii) один из R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} и один из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и R^7 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0–2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил; или

любой из (i) R^{6a} и R^{6b} или (ii) R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образует (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (iii) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (iv) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-C(O)-R^a$, $-S(O)_n-R^a$, $-CH_2-R^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

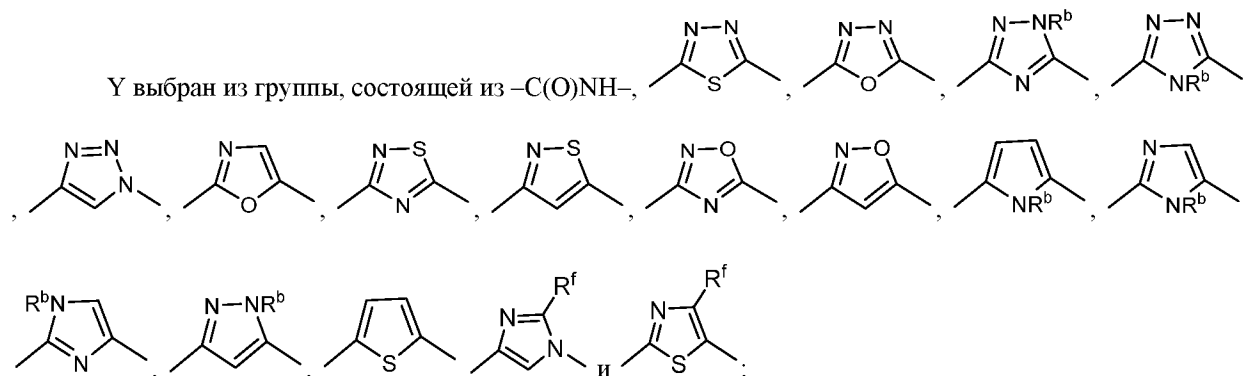
каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e_2$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

каждый n составляет 0, 1 или 2.

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещено от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ или $-N(R^a)-$;

W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)NR^e-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e-$, $-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-$, $-S(O)_nN(R^e)-CR^{5a}R^{5b}-$ или $-N(R^e)-S(O)_n-CR^{5a}R^{5b}-$;

X представляет собой связь или $-CR^{8a}R^{8b}-$;

Z представляет собой $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$ или $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;

T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$ или $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}-$; U представляет собой $-NR^{11}-$, $-CR^{12a}R^{12b}-$,



R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a-$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a-$; или

любой из (i) R^{2a} и R^{2b} , (ii) R^{2c} и R^{2d} или (iii) R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3-7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3-7-членное карбоциклическое кольцо

или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-C(O)-R^a$, $-S(O)_n-R^a$, $-CH_2-R^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

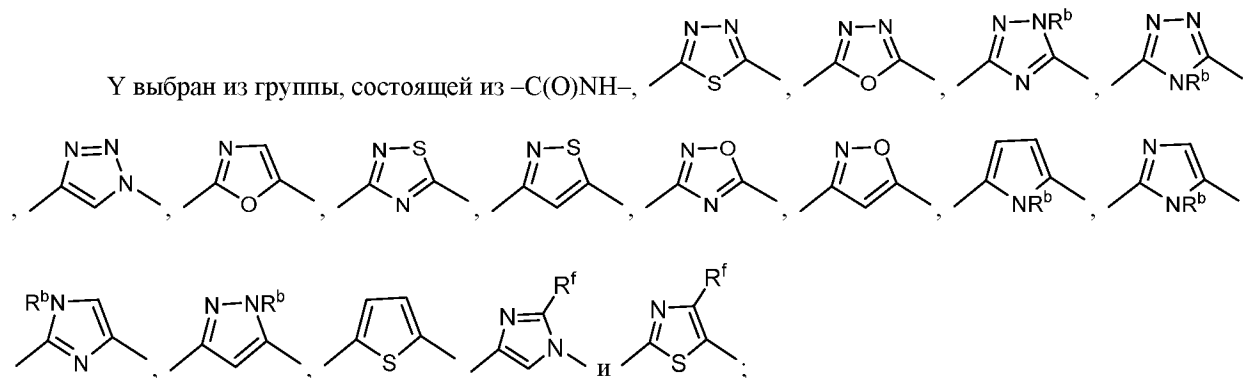
каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

каждый n составляет 0, 1 или 2.

[0054] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I:

R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещено от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ или $-N(R^a)-$;

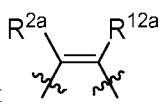
W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)NR^e-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e-$, $-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-$, $-S(O)_nN(R^e)-CR^{5a}R^{5b}-$ или $-N(R^e)-S(O)_n-CR^{5a}R^{5b}-$;

X представляет собой связь или $-CR^{8a}R^{8b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ или $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

T представляет собой $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ или $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}-$; U представляет собой $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$,

$-\text{S(O)}_n-$, $-\text{C(O)}-$ или $-\text{O}-$; или T и U совместно представляют собой  ;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S(O)}_n\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C(O)}-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{C(O)}-\text{NH(R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{NR}^e-\text{S(O)}_n\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_n-\text{NH(R}^a)-$ или $-\text{S(O)}_n-\text{R}^a$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{3a} и R^{3b} или (ii) R^{3c} и R^{3d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 3–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, C(O)R^c или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-\text{C(O)}-\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_n-\text{R}^a$, $-\text{CH}_2-\text{R}^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

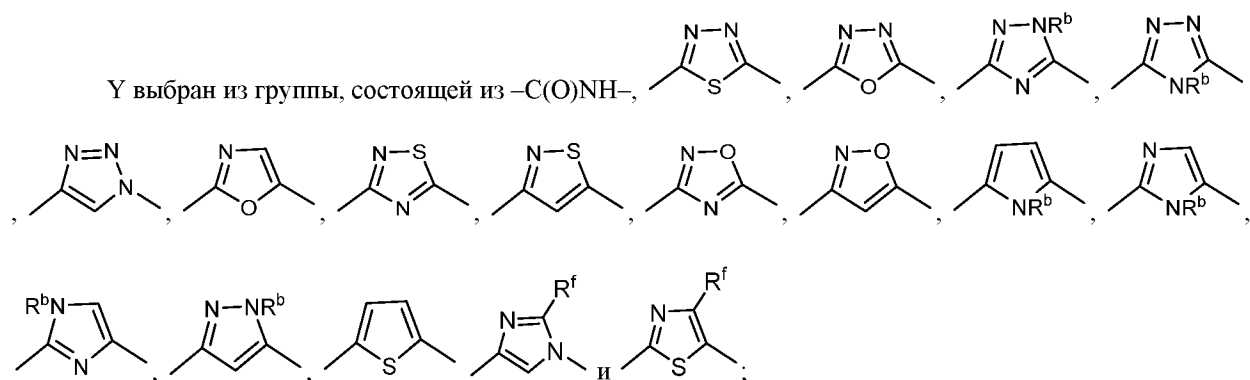
каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e_2$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

каждый n составляет 0, 1 или 2.

[0055] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I:

R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещено от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$ или $-\text{N}(\text{R}^a)-$;

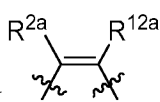
W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^e)-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ или $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})_n-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$;

X представляет собой связь или $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ или $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

T представляет собой $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ или $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}-$, U представляет собой $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$,

$-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{O}-$; или T и U совместно представляют собой  ;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a-$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a-$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a-$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a-$; или

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;
или

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{5c} и R^{5d} , (iv) R^{5a} и R^{5c} , (v) R^{5b} и R^{5d} , (vi) R^{8a} и R^{8b} , (vii) R^{9a} и R^{9b} , (viii) R^{9c} и R^{9d} , (ix) R^{9a} и R^{9c} , (x) R^{9b} и R^{9d} , (xi) R^{8b} и один из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} и R^7 , или (xii) один из R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} и один из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и R^7 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-C(O)-R^a$, $-S(O)_n-R^a$, $-CH_2-R^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

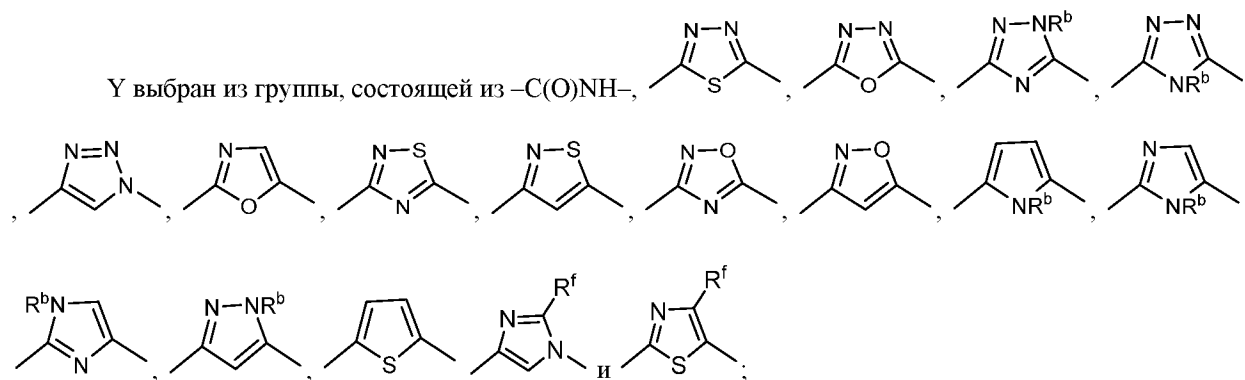
каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

каждый n составляет 0, 1 или 2.

[0056] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I:

R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещено от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ или $-N(R^a)-$;

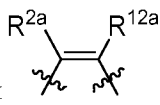
W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)NR^e-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e-$, $-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-$, $-S(O)_nN(R^e)-CR^{5a}R^{5b}-$ или $-N(R^e)-S(O)_n-CR^{5a}R^{5b}-$;

X представляет собой связь или $-CR^{8a}R^{8b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ или $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

T представляет собой $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ или $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}-$; U представляет собой $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$,

$-\text{S(O)}_n-$, $-\text{C(O)}-$ или $-\text{O}-$; или T и U совместно представляют собой  ;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S(O)}_n\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C(O)}-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{C(O)}-\text{NH(R}^a)-$, $-\text{NR}^c-\text{C(O)}\text{R}^a$, $-\text{NR}^c-\text{S(O)}_n\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_n-\text{NH(R}^a)-$ или $-\text{S(O)}_n-\text{R}^a$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил, или

любой из (i) R^{6a} и R^{6b} или (ii) R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образует (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (iii) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (iv) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^c$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $\text{C(O)}\text{R}^c$ или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-\text{C(O)}-\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_n-\text{R}^a$, $-\text{CH}_2-\text{R}^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо обязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо обязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

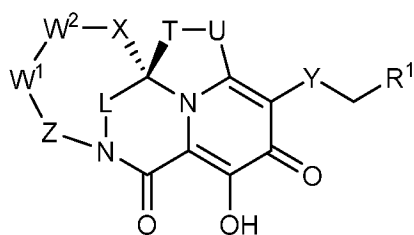
каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e_2$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила обязательно замещен галогеном или циано; и

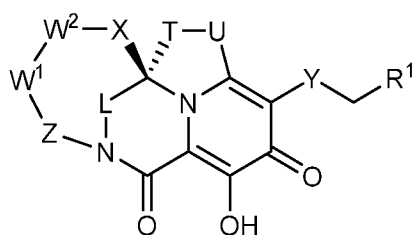
каждый n составляет 0, 1 или 2.

[0057] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



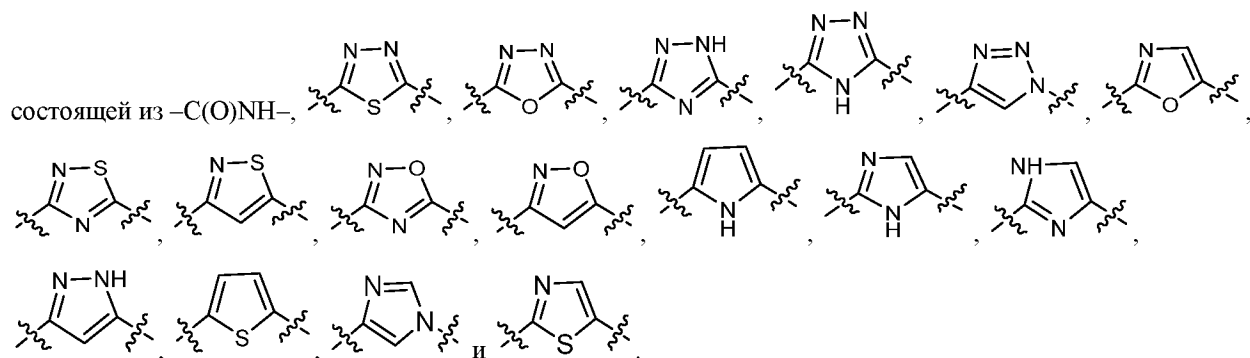
Формула Ia.

[0058] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib:

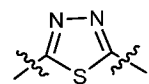


Формула Ib.

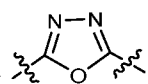
[0059] В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы I, Ia или Ib Y выбран из группы,



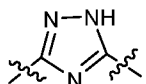
[0060] В некоторых вариантах осуществления для соединений формулы I, Ia или Ib Y представляет собой



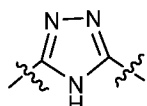
. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой



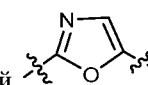
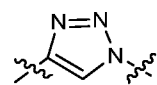
. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой



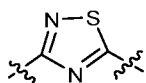
. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой

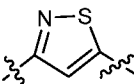
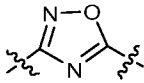
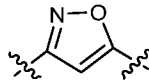
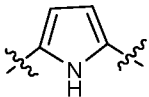
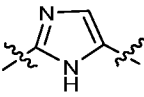
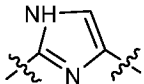
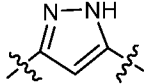
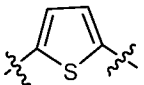
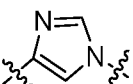
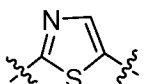


. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой

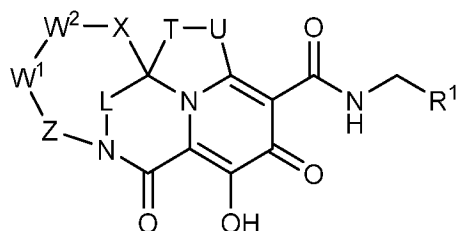


. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой



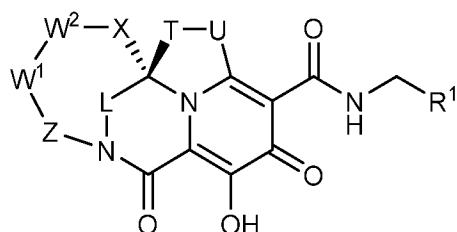
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой . В некоторых вариантах осуществления для соединений формулы I, Ia или Ib Y представляет собой –CONH–.

[0061] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:



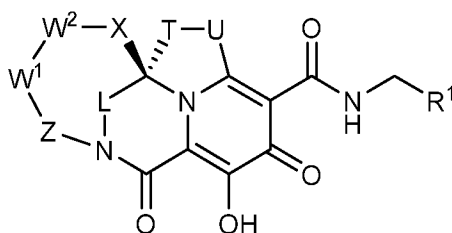
Формула II.

[0062] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia или II представляет собой соединение формулы IIa:



Формула IIa.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ib или II представляет собой соединение формулы IIb:



Формула IIb.

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$ или $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}-$, где каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a-$; или любой из (i) R^{2a} и R^{2b} или (ii) R^{2c} и R^{2d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$ или $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}-$, где каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a-$; или любой из (i) R^{2a} и R^{2b} или (ii) R^{2c} и R^{2d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–7-членное карбоциклическое кольцо, где 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$ или $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}-$, где каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a-$; или любой из (i) R^{2a} и R^{2b} или (ii) R^{2c} и R^{2d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное карбоциклическое кольцо, где 3–5-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$ или $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}-$, где каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$

одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-OR^e$.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, Па или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное карбоциклическое кольцо.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, Па или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-OR^e$.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, Па или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4–5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 4–5-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $-OR^e$.

[0078] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, Па или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4–5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, Па или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-OR^a$ или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоалкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$, $-S(O)_n-R^a-$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, $-OR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$ или $-NR^e-S(O)_nR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a-$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, галоген, циано, $-NHR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$,

где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, галоген, циано или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H или циано. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где каждый из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$; где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a-$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$; где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a-$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–7-членное карбоциклическое кольцо, где 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0082] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$; где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a-$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное карбоциклическое кольцо, где 3–5-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$; где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a-$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо, где 3-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$; где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-$

$S(O)_n-R^a$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо.

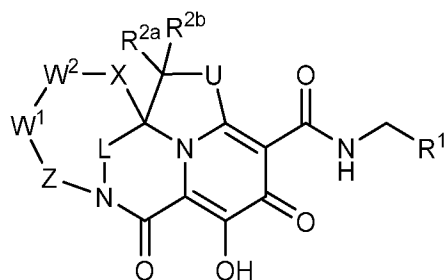
[0085] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, галоген или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или метил.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-OR^a$ или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$, $-S(O)_n-R^a-$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, $-OR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$ или $-NR^e-S(O)_nR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a-$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген, циано, $-NHR^a-$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген, циано или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H или циано. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляет собой H.

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}-$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}-$, где R^{2a} , R^{2b} ,

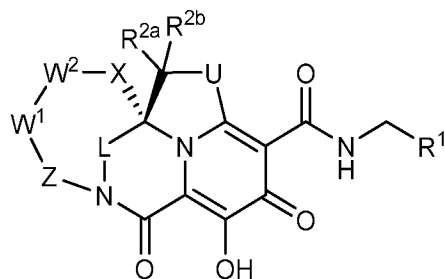
R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}-$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или метил.

[0088] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или II представляет собой соединение III:



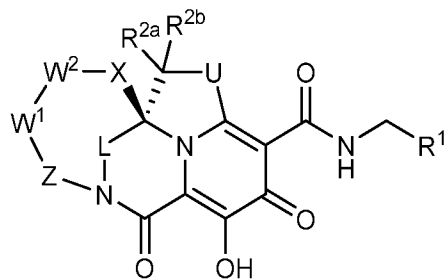
Формула III.

[0089] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, II или IIa представляет собой соединение формулы IIIa:



Формула IIIa.

[0090] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ib, II или IIb представляет собой соединение формулы IIIb:



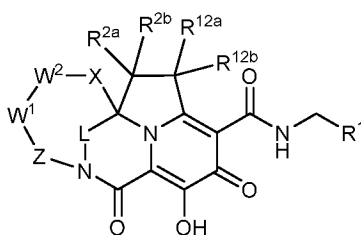
Формула IIIb.

[0091] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa или IIIb U представляет собой $-NR^{11}-$, $-CR^{12a}R^{12b}-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ или $-O-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa или IIIb U представляет собой $-NR^{11}$, $-CR^{12a}R^{12b}$, $-C(O)-$ или $-O-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-NR^{11}$, $-CR^{12a}R^{12b}$ или $-O-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-NR^{11}$ или $-CR^{12a}R^{12b}$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-NR^{11}$.

[0092] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa или IIIb U представляет собой $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-O-$ или $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-S-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-S(O)-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-O-$.

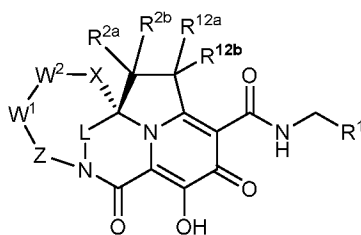
[0093] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa или IIIb R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-C(O)-R^a$, $-S-R^a$, $-S(O)-R^a$, $-S(O)_2-R^a$, $-CH_2-R^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой H, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 галоалкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_3-C_6 галоциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой H, C_3-C_6 циклоалкил или C_3-C_6 галоциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой H, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой H или C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_3-C_6 галоциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_1-C_4 галоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой $-C(O)-R^a$, $-S-R^a$, $-S(O)-R^a$, $-S(O)_2-R^a$, $-CH_2-R^a$.

[0094] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, II или III имеет формулу IV:



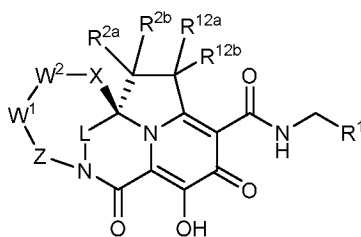
Формула IV.

[0095] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, II, IIa, III, IIIa или IV имеет формулу IVa:



Формула IVa.

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ib, II, IIb, III, IIIb или IV имеет формулу IVb:



Формула IVb.

[0097] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 – C_6 алкил, C_3 – C_6 циклоалкил или $-OR^e$.

[0098] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–7-членное карбоциклическое кольцо, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 – C_6 алкил, C_3 – C_6 циклоалкил или $-OR^e$.

[0099] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное карбоциклическое кольцо, где 3–5-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 – C_6 алкил, C_3 – C_6 циклоалкил или $-OR^e$.

[0100] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное карбоциклическое кольцо.

[0101] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 – C_6 алкил, C_3 – C_6 циклоалкил или $-OR^e$.

[0102] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–5-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 – C_6 алкил, C_3 – C_6 циклоалкил или $-OR^e$.

[0103] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[0104] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb R^{2a} и R^{2b} представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-OR^a$ или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$, $-S(O)_n-R^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, $-OR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$ или $-NR^e-S(O)_nR^a$. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, галоген, циано, $-NHR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H, галоген, циано или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где R^{2a} и R^{2b} независимо представляют собой H или циано. В некоторых вариантах осуществления T представляет собой $-CR^{2a}R^{2b}-$, где каждый из R^{2a} и R^{2b} представляет собой H.

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое

кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0106] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–7-членное карбоциклическое кольцо, где 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0107] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное карбоциклическое кольцо, где 3–5-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0108] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо, где 3-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0109] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a$; или R^{2a} и R^{2b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо.

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, галоген, циано, $-NHR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, галоген, циано или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или циано. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо

представляют собой Н или $-\text{OR}^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой Н или $-\text{OR}^a$, и R^a представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой Н или $-\text{OR}^a$, и R^a представляет собой C_{1-4} галоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой Н или $-\text{OR}^a$, и R^a представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкилом.

[0111] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$.

[0112] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–7-членное карбоциклическое кольцо, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$.

[0113] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$.

[0114] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил.

[0115] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 3–5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–5-членное карбоциклическое кольцо или 3–5-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил.

[0116] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 3–5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[0117] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное карбоциклическое кольцо, где 3–5-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил.

[0118] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–5-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил.

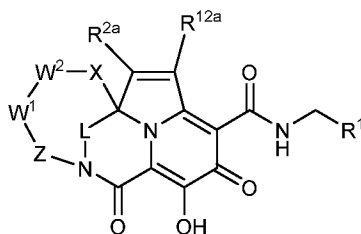
[0119] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное карбоциклическое кольцо.

[0120] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[0121] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо.

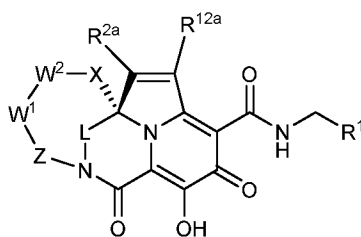
[0122] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляет собой H, галоген или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляет собой H, галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляет собой H, галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляет собой H, галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или метил.

[0123] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или II имеет формулу V:



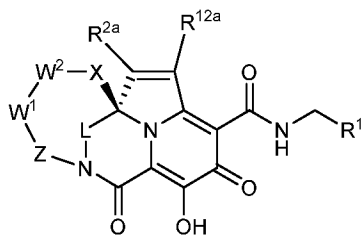
Формула V.

[0124] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, II или IIa имеет формулу Va:



Формула Va.

[0125] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ib, II или IIIb имеет формулу Vb:



Формула Vb.

[0126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, Va и Vb R^{2a} и R^{12a} представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-OR^a$ или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$, $-S(O)_n-R^a-$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, $-OR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$ или $-NR^e-S(O)_nR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a-$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, галоген, циано, $-NHR^a-$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, галоген, циано или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H или циано. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H.

[0127] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, Va и Vb R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a-$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a-$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a-$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a-$, $-NR^e-S(O)_nR^a-$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a-$.

[0128] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, Va и Vb R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-$

CH_2R^a -, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -, $-\text{OR}^a$ -, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ -, $-\text{NHR}^a$ -, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ - или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ -.

[0129] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, Va и Vb R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -, $-\text{OR}^a$ -, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ -, $-\text{NHR}^a$ -, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ - или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ -.

[0130] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, Va и Vb R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -, $-\text{OR}^a$ -, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ -, $-\text{NHR}^a$ -, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ - или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ -.

[0131] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, Va и Vb R^{2a} и R^{12a} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -, $-\text{OR}^a$ -, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ -, $-\text{NHR}^a$ -, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ - или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ -.

[0132] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-\text{R}^{4a}$ -, где R^{4b} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил; или R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3-7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3-7-членное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех $\text{R}^{\text{A}3}$, где каждый $\text{R}^{\text{A}3}$ независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-\text{R}^{4a}$ -, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-\text{R}^{4a}$ -, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-4} галоалкил или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-\text{R}^{4a}$ -, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, галоген или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-\text{R}^{4a}$ -, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, галоген или C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-\text{R}^{4a}$ -, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, фтор, хлор или C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-\text{R}^{4a}$ -, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-\text{R}^{4a}$ -, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H или C_{1-4} галоалкил.

[0133] В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ -, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3-7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3-7-членное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо необязательно

замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$. В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–7-членное карбоциклическое кольцо, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют 3–7-членное карбоциклическое кольцо.

[0134] В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

[0135] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb W^1 представляет собой $-CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4b} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил, или R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb W^1 представляет собой $-CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой $-CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, галоген, C_{1-4} галоалкил или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой $CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, галоген или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$, где R^{4a} и R^{4b} независимо

представляют собой H, галоген или C₁-C₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения W¹ представляет собой связь или -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, фтор, хлор или C₁-C₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения W¹ представляет собой связь или -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения W¹ представляет собой связь или -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H или C₁₋₄ галоалкил.

[0136] В некоторых вариантах осуществления W¹ представляет собой -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3-7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3-7-членное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или -OR^e. В некоторых вариантах осуществления W¹ представляет собой -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3-7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3-7-членное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления W¹ представляет собой -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное карбоциклическое кольцо, где 3-7-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления W¹ представляет собой -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 4-7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения W¹ представляет собой -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют (i) 3-7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления W¹ представляет собой связь или -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют 3-7-членное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления W¹ представляет собой -CR^{4a}R^{4b}-, где R^{4a} и R^{4b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное от одного до трех R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил.

[0137] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb W¹ представляет собой связь.

[0138] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb W² представляет собой -CR^{5a}R^{5b}-.

[0139] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb W² представляет собой -CR^{6a}=CR^{6b}-, где R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H,

галоген, C₁₋₄ галоалкил или C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления W² представляет собой -CR^{6a}=CR^{6b}-, где каждый из R^{6a} и R^{6b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (iii) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (iv) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C₁₋₄ алкил.

[0140] В некоторых вариантах осуществления W² представляет собой -CR^{6a}=CR^{6b}-, где каждый из R^{6a} и R^{6b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 6–10-членное ароматическое кольцо или (ii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C₁₋₄ алкил.

[0141] В некоторых вариантах осуществления W² представляет собой -CR^{6a}=CR^{6b}-, где каждый из R^{6a} и R^{6b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо или 5–10-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C₁₋₄ алкил.

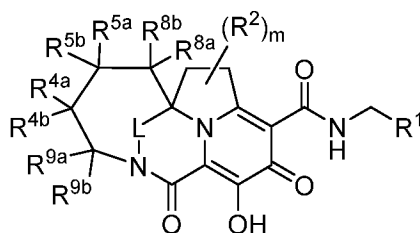
[0142] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb X представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb X представляет собой -CR^{8a}R^{8b}-.

[0143] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb Z представляет собой -CR^{9a}R^{9b}-.

[0144] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb Z представляет собой -CR^{10a}=CR^{10b}-, где каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₄ галоалкил или C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -CR^{10a}=CR^{10b}-, где каждый из R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (iii) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (iv) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, оксо, циано или C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -CR^{10a}=CR^{10b}-, где каждый из R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 6–10-членное ароматическое кольцо или (ii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое

кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-CR^{10a}=CR^{10b}-$, где каждый из R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо или 5–10-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил.

[0145] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, II, III или IV имеет формулу VI:



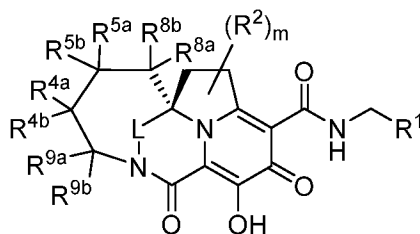
Формула VI;

где m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a-$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a-$; или

два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$.

[0146] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV или IVa имеет формулу VIa:



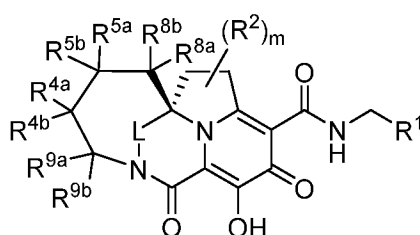
Формула VIa;

где m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$;

или два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$.

[0147] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ib, II, IIb, III, IIIb, IV или IVb имеет формулу VIb:



Формула VIb;

где m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$; или

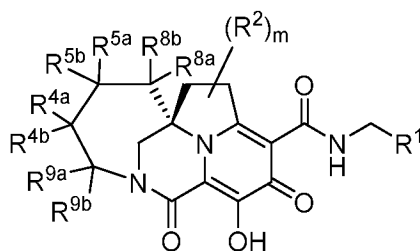
два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$.

[0148] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa или VIb L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$ или $-\text{N}(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$ или $-\text{SO}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$ или $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{SO}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L представляет собой $-\text{N}(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$.

[0152] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa или VIb L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил; или любой из (i) R^{3a} и R^{3b} или (ii) R^{3c} и R^{3d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 3–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$. В некоторых вариантах осуществления L независимо представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил; или любой из (i) R^{3a} и R^{3b} или (ii) R^{3c} и R^{3d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 3–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления L независимо представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил; или любой из (i) R^{3a} и R^{3b} или (ii) R^{3c} и R^{3d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо, где 3-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления L независимо представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил; или любой из (i) R^{3a} и R^{3b} или (ii) R^{3c} и R^{3d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления L независимо представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления L независимо представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил или $-O-C_{1-3}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, где каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой H.

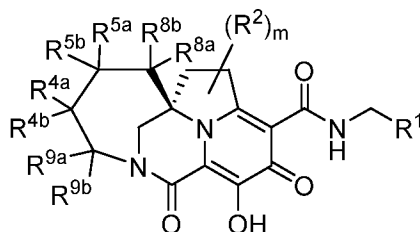
51

[0154] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, VI или VIa имеет формулу VIIa:



Формула VIIa.

[0155] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ib, II, IIb, III, IIIb, IV, IVb, VI или VIb имеет формулу VIIb:

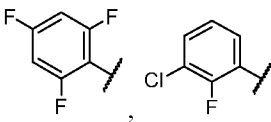


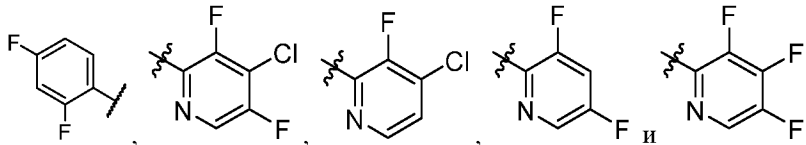
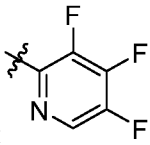
Формула VIIb.

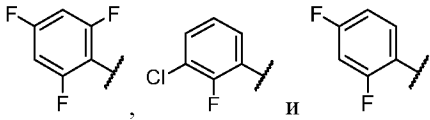
[0156] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa и VIIb R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещен от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил.

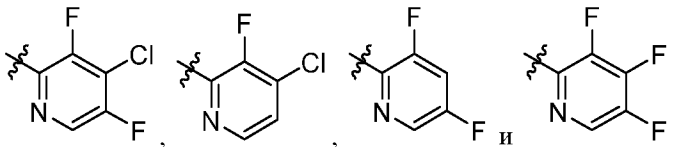
[0157] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, фенил, пиридил, пиридазин, пиразин или пиримидин, где фенил, пиридил, пиридазин, пиразин или пиримидин необязательно замещен от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, пиридил, пиридазин, пиразин или пиримидин, где фенил, пиридил, пиридазин, пиразин или пиримидин необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, пиридил, пиридазин, пиразин или пиримидин, необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, пиридил, пиридазин, пиразин или пиримидин, необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил,

некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя галогенами, выбранными из хлора и фтора.

[0160] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из ,

, и . В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из:

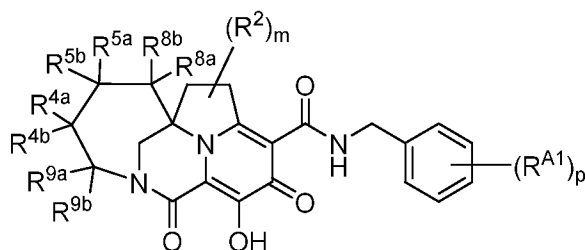
. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы,

состоящей из .

[0161] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах

осуществления R^1 представляет собой пиридил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил, замещенный двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил, замещенный двумя или тремя галогенами, выбранными из хлора или фтора.

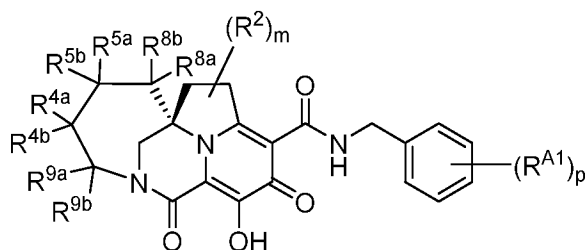
[0162] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, II, III, IV, VI или VII имеет формулу VIII:



Формула VIII;

где p составляет 2 или 3.

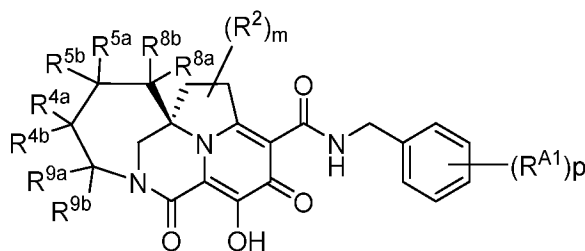
[0163] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, VI, VIa, VII или VIIa имеет формулу VIIIa:



Формула VIIIa;

где p составляет 2 или 3.

[0164] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ib, II, IIb, III, IIIb, IV, IVb, VI, VIb, VII или VIIb имеет формулу VIIIb:



Формула VIIIb;

где p составляет 2 или 3.

[0165] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, циано или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, циано или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой хлор или фтор.

[0166] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, галоген или циано. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, фтор, хлор или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H или циано. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H или C_{1-4} галоалкил.

[0167] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{8a} и R^{8b} или (iv) R^{9a} и R^{9b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$. В некоторых вариантах осуществления любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{8a} и R^{8b} или (iv) R^{9a} и R^{9b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-

[illegible]

[0169] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIa или VIIIb каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$; или два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3–7-членное карбоциклическое кольцо, где 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0170] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIa или VIIIb каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$; или R^{2a} и R^{2b} или два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3–5-членное карбоциклическое кольцо, где 3–5-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0171] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIa или VIIIb каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$; или два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо, где 3-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0172] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIa или VIIIb каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$; или два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо.

[0173] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIa или VIIIb каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-OR^a$ или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)$, $-S(O)_n-R^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой $-OR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$ или $-NR^e-S(O)_nR^a$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо представляет собой галоген, циано, $-NHR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо

некоторых вариантах осуществления каждое m составляет 2, и R^2 независимо представляет собой $-OR^a$, где каждый R^a независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный $-O-C_{1-4}$ алкилом.

[0175] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIa или VIIIb m составляет 1, и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-OR^a$ или $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)$, $-S(O)_n-R^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой $-OR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$ или $-NR^e-S(O)_nR^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой галоген, циано, $-NHR^a$ или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой $-NHR^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой галоген, циано или $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой $-OR^a$. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой $-OR^a$ и R^a представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано и $-O-C_1-C_4$ алкила. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой $-OR^a$, где R^a представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-O-C_1-C_4$ алкила. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, и R^2 представляет собой $-OR^a$, где R^a представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный $-O-C_{1-4}$ алкилом или галогеном. В некоторых вариантах осуществления каждое m составляет 1, и R^2 представляет собой $-OR^a$, где каждый R^a представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный $-O-C_{1-4}$ алкилом.

[0176] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIa или VIIIb m составляет 1 или 2, каждый R^2 независимо представляет собой галоген или $-OR^a$, и каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1 или 2, каждый R^2 независимо представляет собой галоген или OR^a , и каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1 или 2, каждый R^2 независимо представляет собой галоген или OR^a , и каждый R^a независимо представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1 или 2, каждый R^2 независимо представляет собой галоген или $-OR^a$, и каждый R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1 или 2, каждый R^2 независимо представляет собой галоген или $-OR^a$, и каждый R^a представляет собой метил.

[0177] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIa или VIIIb m составляет 1, R^2 представляет собой галоген или $-OR^a$, и R^a представляет собой H или C_1-

C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, R² представляет собой галоген или OR^a, и R^a представляет собой H или C₁-C₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, R² представляет собой галоген или –OR^a, и R^a представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, R² представляет собой галоген или –OR^a, и R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления m составляет 1, R² представляет собой галоген или –OR^a, и R^a представляет собой метил.

[0178] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIa или VIIb m составляет 2, каждый R² независимо представляет собой галоген или –OR^a, и каждый R^a независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления m составляет 2, каждый R² независимо представляет собой галоген или –OR^a, и каждый R^a независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления m составляет 2, каждый R² независимо представляет собой галоген или OR^a, и каждый R^a независимо представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления m составляет 2, каждый R² независимо представляет собой галоген или –OR^a, и каждый R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления m составляет 2, каждый R² независимо представляет собой галоген или –OR^a, и каждый R^a представляет собой метил.

[0179] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa и VIIIb каждый R^a независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил; где C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен 0–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, –O–C₁₋₄ алкила, 5–10-членного карбоциклического кольца, 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 6–10-членного ароматического кольца и 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещен от одного до четырех R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ циклоалкил или –OR^c;

[0180] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa и VIIIb каждый R^a независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенные 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, –O–C₁-C₄ алкила, 5–10-членного карбоциклического кольца и 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[0181] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa и VIIIb каждый R^a независимо представляет собой H, C₁-C₄ алкил или C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенные 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано и –O–C₁-C₄ алкила.

[0182] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa и VIIIb каждый R^a независимо представляет

собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано и $-O-C_1-C_4$ алкила.

[0183] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa и VIIIb каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-O-C_1-C_4$ алкила.

[0184] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa и VIIIb каждый R^a независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $-O-C_{1-4}$ алкилом или галогеном.

[0185] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa и VIIIb каждый R^a независимо представляет собой 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 6–10-членное ароматическое кольцо, или 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещен от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил или $-OR^e$.

[0186] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa и VIIIb каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен галогеном и циано. В некоторых вариантах осуществления каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^e независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен галогеном или циано. В некоторых вариантах осуществления каждый R^e независимо представляет собой H или C_{3-6} циклоалкил, где каждый C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен галогеном или циано. В некоторых вариантах осуществления каждый R^e независимо представляет H или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^e независимо представляет собой H или C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^e представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый R^e независимо представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^e независимо представляет собой C_{3-6} циклоалкил.

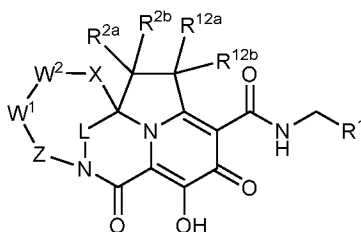
[0187] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VIII, VIIIa и VIIIb p составляет 2 или 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2 или 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2 или 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2 или 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2 или 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2 или 3, и каждый R^{A1} независимо

представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2 или 3, и каждый R^{A1} независимо выбран из хлора и фтора.

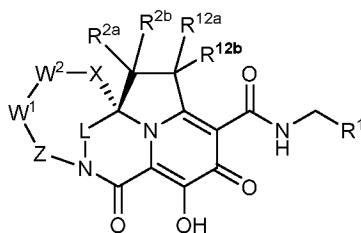
[0188] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VIII, VIIIa и VIIIb p составляет 2, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-$ C_{1-4} алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления p составляет 2, и каждый R^{A1} независимо выбран из хлора и фтора.

[0189] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы VIII, VIIIa и VIIIb p составляет 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-$ C_{1-4} алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или $-O-C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления p составляет 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления p составляет 3, и каждый R^{A1} независимо выбран из хлора и фтора.

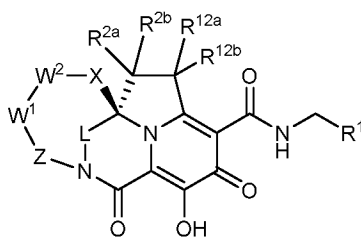
[0190] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IV, IVa или IVb:



Формула IV



Формула IVa



Формула IVb

X представляет собой $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ или $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$;

L представляет собой $-\text{CH}_2-$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, галоген, $-\text{OR}^a$ или $-\text{CH}_2\text{OR}^a$;

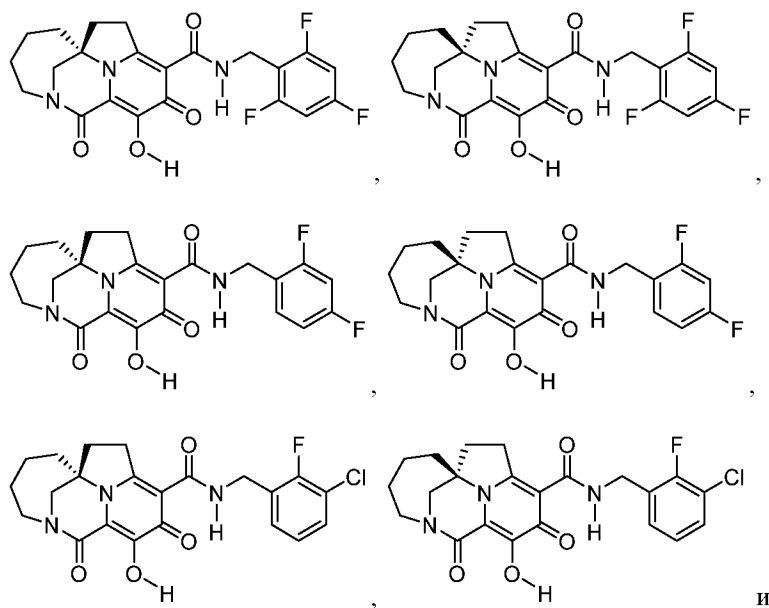
R^a представляет собой H или C_{1-6} алкил;

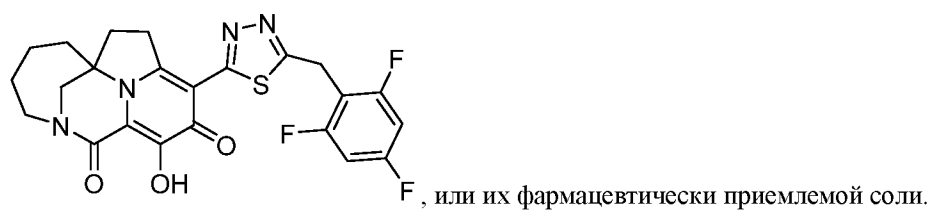
R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} независимо представляют собой H, гидроксил, C_{1-6} алкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

как R^{6a} , так и R^{6b} представляют собой H; и

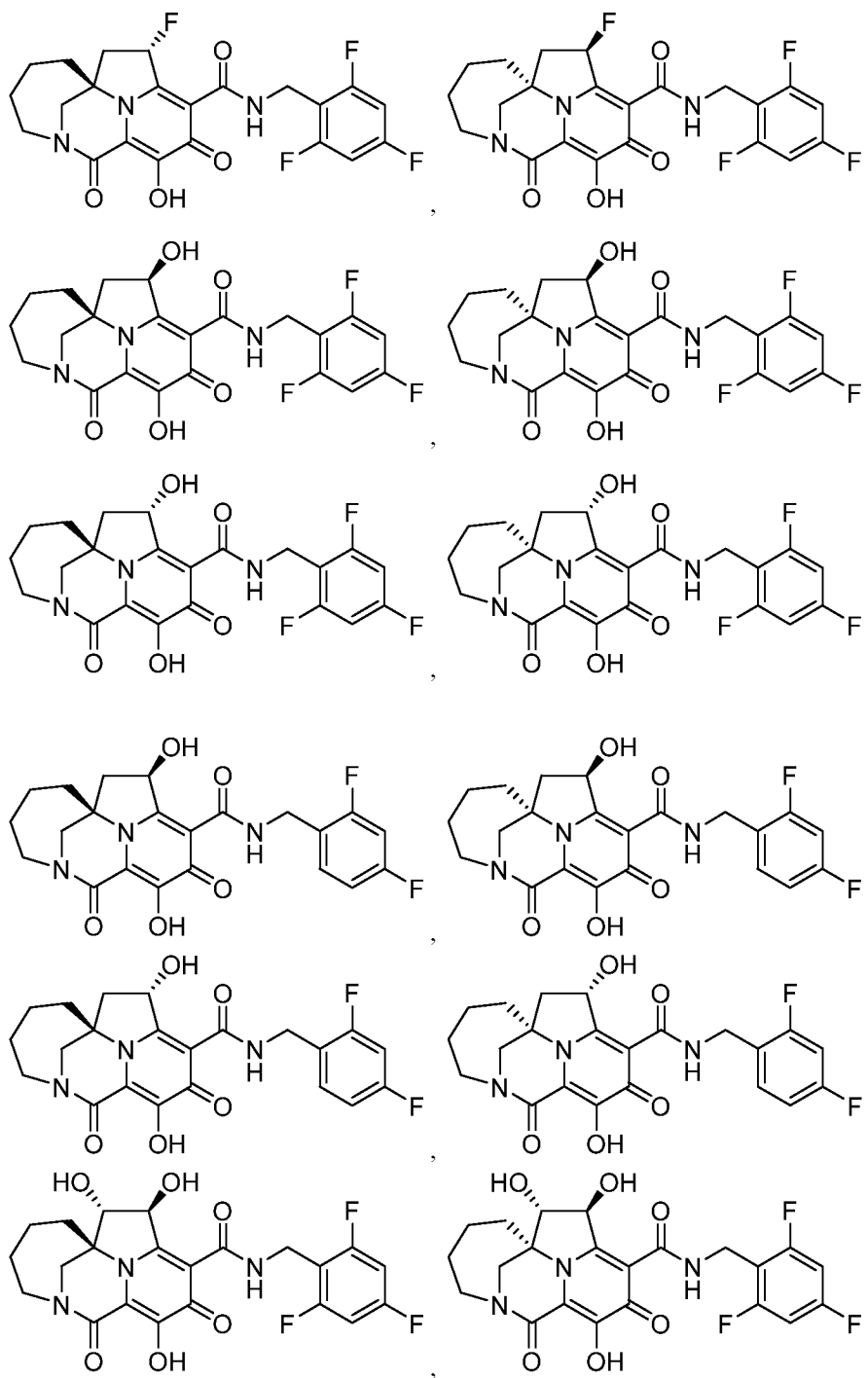
R^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный от одного до четырех $\text{R}^{\text{A}1}$, где каждый $\text{R}^{\text{A}1}$ независимо представляет собой фтор или хлор.

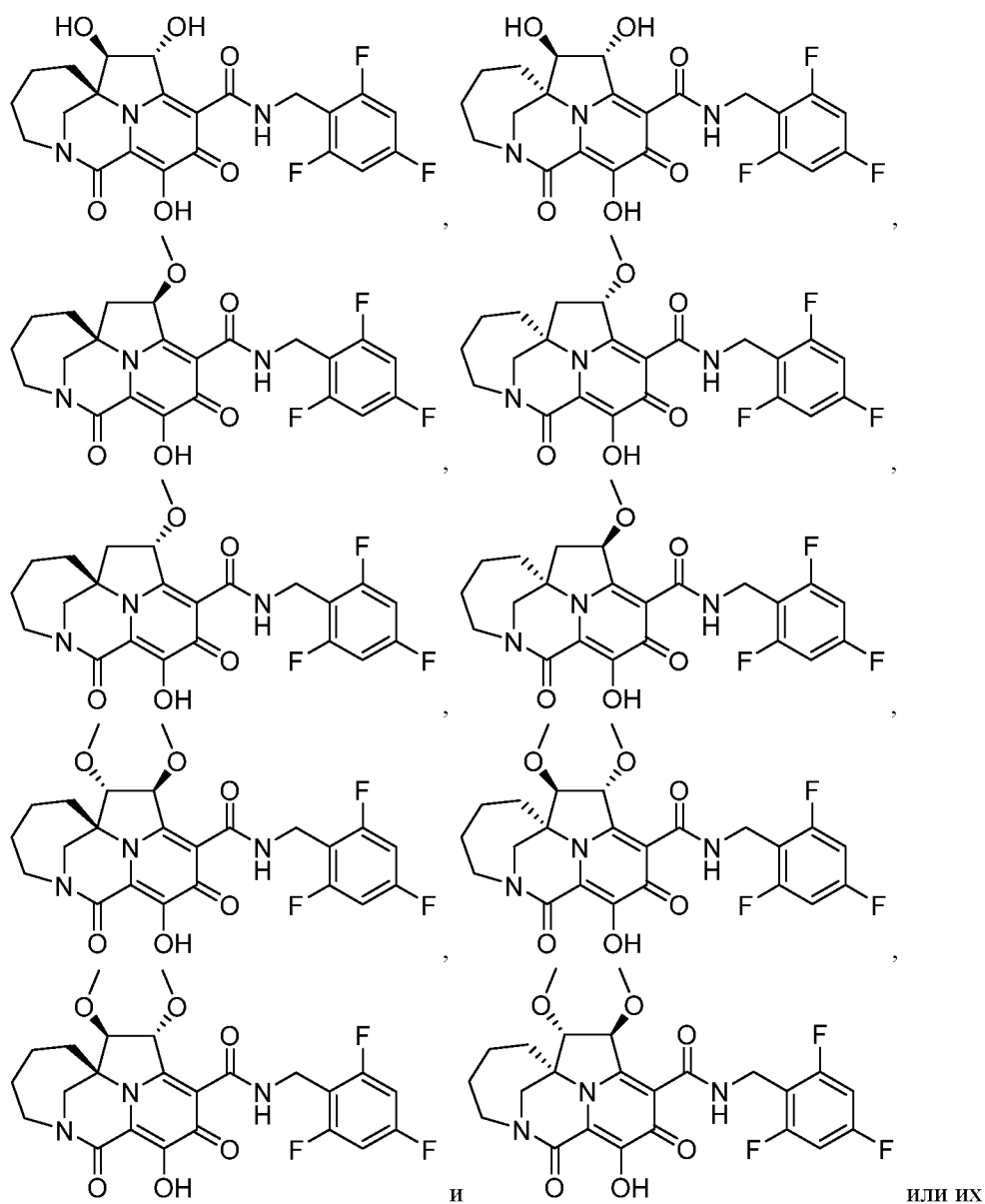
[0191] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:





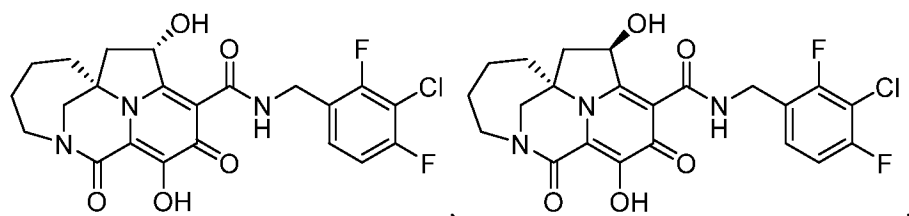
[0192] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

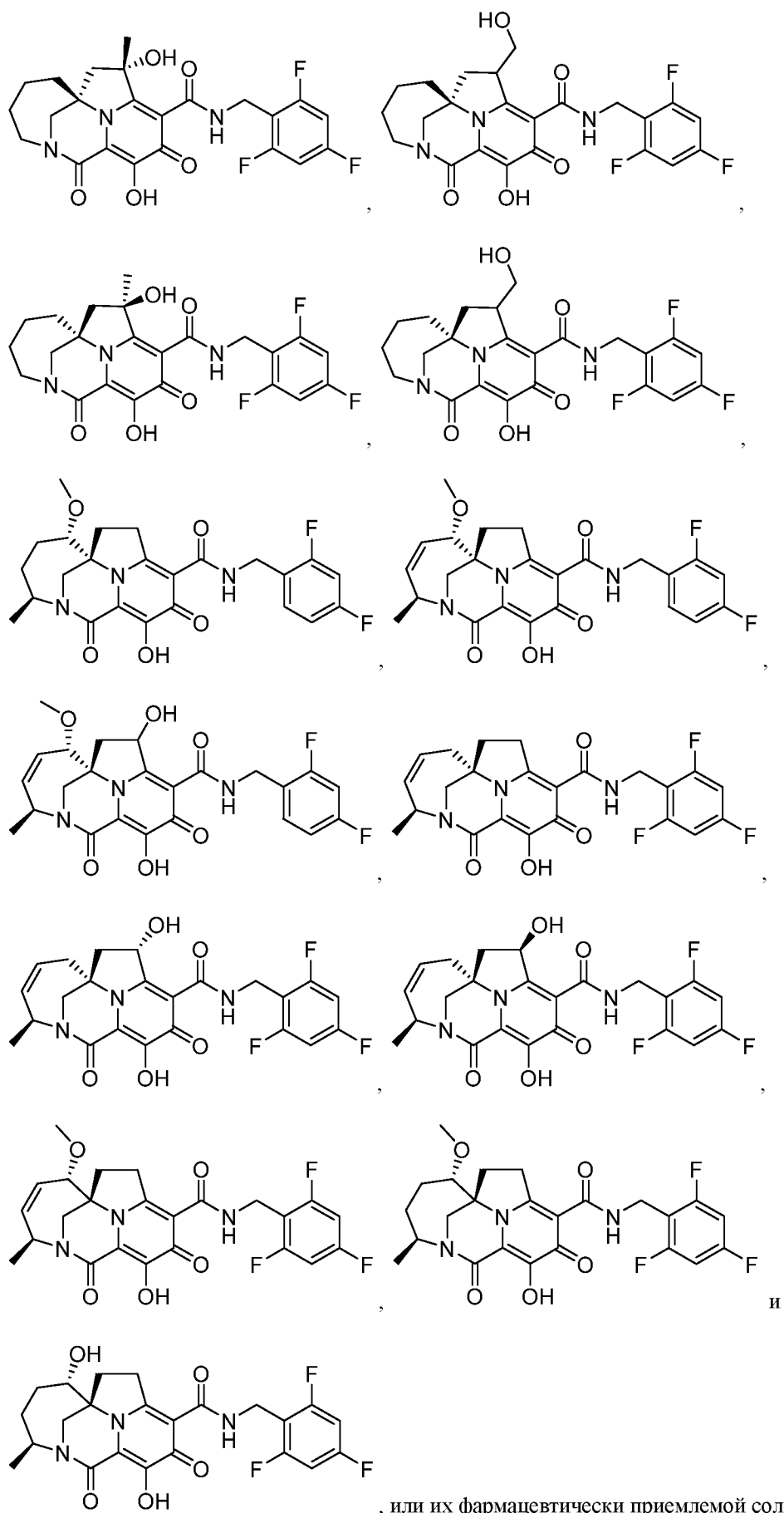




фармацевтически приемлемой соли.

[0193] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:





III. Композиции и наборы

[0194] Соединения, предложенные в настоящем документе, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или смеси, и одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред, выбранных из носителей, адъювантов и эксципиентов. Соединения, предложенные в настоящем документе, могут представлять собой единственный активный ингредиент или один из активных ингредиентов фармацевтических композиций. Подходящие фармацевтически приемлемые несущие среды могут включать, например, твердые инертные разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и вспомогательные вещества. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармацевтики. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0195] В одном аспекте в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

[0196] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат одно или более (например, одно, два, три, четыре, одно или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции дополнительно содержат терапевтически эффективное количество одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемой соли.

[0197] Фармацевтические композиции можно вводить в виде одной или множества доз. Фармацевтические композиции можно вводить различными способами, включая, например, ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный путь. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции можно вводить путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, путем местного нанесения или в качестве средства для ингаляции.

[0198] Один способ введения является парентеральным, например, введение путем инъекции. Формы, в которые могут быть заключены фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для

введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии либо эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические несущие среды.

[0199] Пероральное введение может осуществляться другим путем введения соединений, предложенных в настоящем документе. Введение можно осуществлять с помощью, например, капсулы или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, активный ингредиент (такой как соединение, предложенное в настоящем документе) обычно разбавляют эксципиентом и/или он заключен в такой носитель, который может иметь форму капсулы, саше, бумажного или другого контейнера. Когда эксципиент выступает в качестве разбавителя, оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выступает в качестве несущей среды, носителя или среды для активного ингредиента. Следовательно, фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, леденцов, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

[0200] Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акациевую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу или любые их комбинации. Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие средства; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизирующие агенты; или любые их комбинации.

[0201] Композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента (такого как соединение, предложенное в настоящем документе) после введения субъекту с использованием процедур, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственных средств с контролируемой скоростью высвобождения для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы «полимерная матрица — лекарственное средство». Примеры систем с контролируемой скоростью высвобождения приведены в патенте США № 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; и 5,616,345. С другим составом для применения в способах настоящего описания используют устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, предложенных в настоящем документе, в контролируемых количествах. Структура и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области техники. См., например, патент США № 5,023,252, 4,992,445 и

5,001,139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических средств или доставки по мере необходимости.

[0202] Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей, изомера или их смеси. Характеристика таких композиций как однородных до придания им лекарственной формы означает, что активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделять на единичные лекарственные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[0203] Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом с образованием лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислых сред желудка. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний компонент имеет форму оболочки для первого компонента. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку в интактном состоянии или с отсроченным высвобождением. Для таких кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать разнообразные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетатцеллюлоза.

[0204] Фармацевтические композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. В других вариантах осуществления можно небулизировать композиции в фармацевтически приемлемых растворителях путем использования инертных газов. Небулизированные растворы можно вдыхать непосредственно из небулизующего устройства, или же небулизующее устройство может быть прикреплено к лицевой маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

[0205] В одном аспекте в настоящем документе предложены наборы, содержащие соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват, и подходящую упаковку. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват,

и этикетку и/или инструкции по применению соединений в лечении показаний, включая заболевания или состояния, описанные в настоящем документе.

[0206] В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более (например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемую соль.

[0207] В одном аспекте в настоящем документе предложены изделия, которые содержат соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь в подходящем контейнере. В некоторых вариантах осуществления контейнер может представлять собой флакон, сосуд, ампулу, предварительно наполненный шприц и пакет для внутривенного введения.

IV. Способы

[0208] В одном варианте осуществления предложены способы лечения инфекции HIV (например, HIV-1 и/или HIV-2) у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, включающие введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0209] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства могут представлять собой средства, направленные против HIV. В конкретных вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ингибиторы протеазы HIV, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, ингибиторы капсида HIV, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, средства, обращаящие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAb HIV (широко нейтрализующие антитела к ВИЧ), агонисты TLR7, фармакокинетические усилители, другие лекарственные средства для лечения HIV или их комбинации. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамид или их фармацевтически приемлемую соль.

[0210] В другом варианте осуществления предложено применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его

фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции HIV (например, HIV-1 и/или HIV-2) у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

[0211] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лекарственной терапии.

[0212] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении инфекции HIV.

[0213] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

[0214] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств.

[0215] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов протеазы HIV, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV, ингибиторов капсида HIV, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, средств, обращающих латентность, ингибиторов полимеризации капсида, bNAb HIV, агонистов TLR7, фармакокинетических усилителей, других лекарственных средств для лечения HIV или их комбинаций. В одном варианте осуществления один, два, три или четыре дополнительных терапевтических

средства выбраны из ингибиторов протеазы HIV, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV, нуклеотидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV, средств, обращающих латентность, ингибиторов капсида HIV, bNAb HIV, агонистов TLR7 и их комбинаций.

[0216] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку терапевтически эффективного количества тенофовира дизопроксила и эмтрицитабина.

[0217] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку терапевтически эффективного количества тенофовира алафенамида и эмтрицитабина.

[0218] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку терапевтически эффективного количества тенофовира дизопроксила.

[0219] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку терапевтически эффективного количества тенофовира тенофовира алафенамида.

[0220] В другом варианте осуществления предложен способ применения соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb в терапии. В частности, предложен способ лечения пролиферации вируса HIV, лечения СПИДа или отсрочки начала появления симптомов СПИДа или ARC у млекопитающего (например, человека), включающий введение млекопитающему соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[0221] В другом варианте осуществления предложена композиция, содержащая соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент, для применения в способе лечения пролиферации вируса HIV, лечения СПИДа или отсрочки начала появления симптомов СПИДа или ARC у млекопитающего (например, человека).

[0222] В одном варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в предупреждении инфекции HIV.

[0223] Например, в одном варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в предэкспозиционной профилактике (PrEP), т.е. перед воздействием на индивидуума вируса HIV для предупреждения развития инфекции HIV, если индивидуум испытывал воздействие вируса, и/или для сдерживания развития перманентной инфекции вследствие вируса, и/или для предупреждения появления симптомов заболевания, и/или предупреждения достижения вирусом обнаруживаемых уровней в крови.

[0224] В другом варианте осуществления описано применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

[0225] В другом варианте осуществления описано применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb или его фармацевтически приемлемой соли в качестве инструмента исследования.

[0226] В другом варианте осуществления описано изделие, содержащее композицию, эффективную для лечения инфекции HIV; и упаковочный материал, содержащий этикетку, которая указывает, что композиция может быть использована для лечения инфекции HIV. Примеры композиций включают соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0227] В еще одном варианте осуществления описан способ ингибирования репликации HIV. Способ включает воздействие на вирус эффективного количества соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его соли в условиях, когда репликация HIV ингибируется.

[0228] В другом варианте осуществления описано применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb для ингибирования активности фермента интегразы HIV.

[0229] В другом варианте осуществления описано применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb или его соли для ингибирования репликации HIV.

V. Введение

[0230] Соединения по настоящему изобретению (также называемые в настоящем документе активными ингредиентами) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие пути введения включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и подязычный), чрескожный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Следует понимать, что предпочтительный путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимущество некоторых соединений, описанных в настоящем документе, состоит в том, что они являются перорально биодоступными и их можно вводить перорально.

[0231] Соединение по настоящему изобретению можно вводить индивидууму в соответствии с эффективной схемой введения в течение необходимого периода времени или продолжительности, такого как по меньшей мере приблизительно одного месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев или по меньшей мере приблизительно 12 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят ежедневно или периодически в течение всей жизни индивидуума.

[0232] Конкретный уровень дозы соединения по настоящему описанию для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, путь введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, проходящего терапию. Например, доза может быть выражена в виде количества миллиграммов соединения, описанного в настоящем документе, на килограмм веса тела субъекта (мг/кг). Подходящими могут быть дозы от приблизительно 0,1 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления подходящим может быть вариант от приблизительно 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах осуществления подходящей может быть доза от 0,5 до 60 мг/кг. Нормализацию в соответствии с весом тела субъекта можно использовать при корректировке доз у субъектов, имеющих большую разницу в габаритах, что, например, происходит при применении лекарственного средства как у детей, так и у взрослых людей, или при преобразовании эффективной дозы отличного от человека субъекта, такого как собака, в дозу, подходящую для субъекта-человека.

[0233] Суточную дозу также можно описать как общее количество соединения, описанного в настоящем документе, вводимого за одну дозу или в день. Суточная доза соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого таутомера может составлять от приблизительно 1 мг

до 4000 мг, от приблизительно 2000 до 4000 мг/день, от приблизительно 1 до 2000 мг/день, от приблизительно 1 до 1000 мг/день, от приблизительно от 10 до 500 мг/день, от приблизительно 20 до 500 мг/день, от приблизительно 50 до 300 мг/день, от приблизительно 75 до 200 мг/день или приблизительно от 15 до 150 мг/день.

[0234] Дозировку или частоту введения соединения по настоящему описанию можно корректировать в течение курса лечения на основании решения лечащего врача.

[0235] Соединения по настоящему описанию можно вводить индивидууму (например, человеку) в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят один раз в день.

[0236] Соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить с помощью любого подходящего пути и средств, например, путем перорального или парентерального (например, внутривенного) введения. Терапевтически эффективное количество соединения может содержать от приблизительно 0,00001 мг/кг веса тела в день до приблизительно 10 мг/кг веса тела в день, например, от приблизительно 0,0001 мг/кг веса тела в день до приблизительно 10 мг/кг веса тела в день, или, например, от приблизительно 0,001 мг/кг веса тела в день до приблизительно 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от приблизительно 0,01 мг/кг веса тела в день до приблизительно 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от приблизительно 0,05 мг/кг веса тела в день до приблизительно 0,5 мг/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединений, предложенных в настоящем документе, включает в себя от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг в день, или от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг в день, или от приблизительно 0,3 μ г до приблизительно 30 мг в день, или от приблизительно 30 μ г до приблизительно 300 μ г в день.

[0237] Соединение по настоящему описанию можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими средствами в любом количестве дозировки соединения по настоящему описанию (например, от 1 мг до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективные количества могут включать в себя от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, такие как от приблизительно 50 мг на дозу до приблизительно 500 мг на дозу, или такие как от приблизительно 100 мг на дозу до приблизительно 400 мг на дозу, или такие как от приблизительно 150 мг на дозу до приблизительно 350 мг на дозу, или такие как от приблизительно 200 мг на дозу до приблизительно 300 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 10 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы II, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa или VIIIb составляют приблизительно 1 мг на дозу или приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или приблизительно 100 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения по настоящему описанию составляют приблизительно 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 или приблизительно 1000 мг на дозу.

[0238] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту начальной суточной дозы от приблизительно 1 до 500 мг соединения, описанного в настоящем документе, и увеличение шага повышения дозы до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы можно использовать шаг повышения дозы приблизительно 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозировка может повышаться ежедневно, каждые два дня, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз в месяц.

[0239] При пероральном введении суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять от приблизительно 1 мг до 1000 мг, от приблизительно 10 до 500 мг/день, от приблизительно 50 до 300 мг/день, от приблизительно 75 до 200 мг/день или от приблизительно 100 до 150 мг/день. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 200, 300, 400, 500, 600, 700 или 800 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 300, 400, 500 или 600 мг/день, вводимая в виде однократной дозы.

[0240] В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 100 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 150 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 200 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 250 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 300 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 350 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 400 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 450 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 500 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 550 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 600 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 650 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 700 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 750 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 800 мг/день, вводимая в виде однократной дозы.

дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 850 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 900 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 950 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 1000 мг/день, вводимая в виде однократной дозы.

[0241] Однократную дозу можно вводить ежечасно, ежедневно, еженедельно и ежемесячно. Например, однократную дозу можно вводить один раз каждые 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 ч или один раз каждые 24 часа. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или один раз в 7 дней. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3 или один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу можно вводить один раз в неделю. Однократную дозу можно также вводить один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят один раз в день в способе, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят два раза в день в способе, описанном в настоящем документе.

[0242] Частоту введения соединения по настоящему описанию определяют по потребностям индивидуального пациента и она может составлять, например, один или два раза в день, или большее количество раз в день. Введение соединения продолжается при необходимости для лечения инфекции HBV, инфекции HIV, рака, гиперпролиферативного заболевания или любого другого показания, описанного в настоящем документе. Например, соединение можно вводить человеку, инфицированному HBV, в течение периода от 20 дней до 180 дней, или, например, в течение периода от 20 дней до 90 дней, или, например, в течение периода от 30 дней до 60 дней.

[0243] Введение может быть интервальным с периодом в несколько или более дней, во время которого пациент получает суточную дозу соединения по настоящему описанию, за которым следует период в несколько или более дней, во время которого пациент не получает суточную дозу соединения. Например, пациент может получать дозу соединения через день или три раза в неделю. Также в качестве примера, пациент может получать дозу соединения каждый день в течение периода от 1 до 14 дней, за которым следует период от 7 до 21 дней, во время которого пациент не получает дозу соединения, за которым следует следующий период (например, от 1 до 14 дней), во время которого пациент снова получает суточную дозу соединения. Чередующиеся периоды введения соединения, за которыми следуют периоды без введения соединения, можно повторять в соответствии с клинической необходимостью для лечения пациента.

[0244] Соединения по настоящему описанию или их фармацевтические композиции можно вводить один, два, три или четыре раза в день с использованием любого подходящего описанного способа. Кроме того, введение или лечение с помощью соединений можно продолжать в течение нескольких дней; например, обычно лечение продолжается в течение по меньшей мере 7 дней, 14 дней или 28 дней для одного курса лечения. Курсы лечения хорошо известны в химиотерапии рака и часто чередуются с периодами отдыха продолжительностью от приблизительно 1 до 28 дней, обычно приблизительно 7 дней

или приблизительно 14 дней между курсами. В других вариантах осуществления курсы лечения также могут быть непрерывными.

VI. Комбинированная терапия

[0245] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предупреждения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух, или от одного до трех) дополнительных терапевтических средств. В одном варианте осуществления предложен способ лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух, или от одного до трех) дополнительных терапевтических средств.

[0246] В одном варианте осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими средствами и фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

[0247] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения инфекции HIV, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических средств, которые являются подходящими для лечения инфекции HIV.

[0248] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими средствами. В других вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими средствами. В дополнительных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими средствами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических средств могут представлять собой разные терапевтические средства, выбранные из того же класса терапевтических средств, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических средств.

[0249] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, с одним или более дополнительными терапевтическими средствами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем документе, и одним или более дополнительными терапевтическими средствами, так чтобы в организме пациента присутствовали терапевтически эффективные количества каждого средства. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

[0250] Совместное введение включает введение однократных доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения однократных доз одного или более дополнительных терапевтических средств. Например, соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить в течение секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе, а затем в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств. В качестве альтернативы сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств, после чего в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе. В других вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств. В еще одних вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе.

[0251] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, находится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами в единичной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

[0252] В определенных вариантах осуществления соединение формулы I составлено в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, применимых для лечения HIV. В некоторых вариантах осуществления таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения HIV, такой как ингибиторы протеазы HIV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, ингибиторы интегразы HIV, ингибиторы интегразы некаталитического сайта HIV (или аллостерического), фармакокинетические усилители и их комбинации.

[0253] В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются подходящими для введения один раз в день.

[0254] В приведенных выше вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой средство, направленное против HIV. Ингибиторы протеазы HIV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, ингибиторы интегразы HIV, ингибиторы интегразы некаталитического сайта HIV (или аллостерические), ингибиторы проникновения HIV, ингибиторы созревания HIV, иммуномодуляторы, иммунотерапевтические средства, конъюгаты антитело-лекарственное средство, модификаторы генов, редакторы генов (такие как CRISPR/Cas9, нуклеазы цинковых пальцев, хоуминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточная терапия (например, химерный антигенный Т-клеточный рецептор, CAR-T, и сконструированные Т-клеточные рецепторы, TCR-T, аутологичные виды Т-клеточной терапии), средства, обращающие латентность, соединения, которые нацелены на капсид HIV, иммунная терапия, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антитела к HIV, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки, ингибиторы матриксного белка p17 HIV, антагонисты IL-13, модуляторы пептидил-пролил-дис-транс-изомеразы А, ингибиторы протеиндисульфидизомеразы, антагонисты рецептора системы комплемента C5a, ингибитор ДНК-метилтрансферазы, модуляторы гена vif HIV, антагонисты димеризации Vif, ингибиторы фактора вирусной инфекционности HIV-1, ингибиторы белка TAT, модуляторы Nef HIV-1, модуляторы тирозинкиназы Hck, ингибиторы киназы-3 смешанного происхождения (MLK-3), ингибиторы сплайсинга HIV-1, ингибиторы белка Rev, антагонисты интегрин, ингибиторы нуклеопротеина, модуляторы фактора сплайсинга, модуляторы белка 1, содержащие домен COMM, модуляторы CD4, антагонисты CD4, ингибиторы рибонуклеазы H HIV, модуляторы ретроциклина, ингибиторы CDK-9, антагонисты хемокина CCR5, модуляторы гена CCR5, дендритные захватывающие ICAM-3 неинтегриновые ингибиторы 1, ингибиторы белка GAG HIV, ингибиторы белка POL HIV, ингибиторы гиалуронидазы, антагонисты Nef, ингибиторы Nef, антагонисты активируемого протеазой рецептора-1, ингибиторы альфа-лиганда TNF, ингибиторы PDE4, модуляторы фактора комплемента H, ингибиторы убиквитин лигазы, ингибиторы дезоксицитидинкиназы, ингибиторы циклин-зависимой киназы, пробелковые стимуляторы конвертазы PC9, АТФ-зависимые ингибиторы РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторы комплекса праймирования обратной транскриптазы, ингибиторы G6PD и NADH-оксидазы, фармакокинетические усилители, генная терапия HIV, вакцины против HIV и их комбинации.

[0255] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против HIV, других лекарственных средств для лечения HIV, ингибиторов протеазы HIV, ингибиторов обратной транскриптазы HIV, ингибиторов интегразы HIV, ингибиторов некаталитического сайта интегразы HIV (или аллостерических), ингибиторов проникновения (слияния) HIV, ингибиторов созревания HIV, средств, обращающих латентность, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов PI3K, антител и биспецифических антител к HIV и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

Комбинированные лекарственные средства, направленные против HIV

[0256] Примеры комбинированных препаратов включают ATRIPLA® (эфавиренц, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); BIKTARVY® (биктегравир, эмтрицитабин и тенофовира алафенамид); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); SYMTUZA® (дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат); SYMFITM (эфавиренц, ламивудин, и тенофовира дизопроксила фумарат); CIMDUTM (ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат); тенофовир и ламивудин; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); атазанавир и кобицистат; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавира сульфат и ритонавир; дарунавир и кобицистат; долутегравир и рилпивирин; долутегравир и рилпивирин гидрохлорид; долутегравир, абакавира сульфат и ламивудин; ламивудин, невирапин и зидовудин; ралтегравир и ламивудин; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; дапивирин + левоноргестрел, долутегравир + ламивудин, долутегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид, элсульфавирин + эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин + рилпивирин гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин.

Другие лекарственные средства, направленные против HIV

[0257] Примеры других лекарственных средств для лечения HIV включают ацеманнан, алиспоривир, асодример, BanLec, CC-11050, деферипрон, гамимун, гриффитсин, метенкефалин, налтрексон, проластин, REP 9, RPI-MN, ворапаксар, VSSP, H1 вирусный, SB-728-T, 1,5-дикофеилхинную кислоту, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, генную терапию на основе MazF, MK-8527, BlockAide, PSC-RANTES, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo и VIR-576.

Ингибиторы протеазы HIV

[0258] Примеры ингибиторов протеазы HIV включают ампренавир, атазанавир, брекканавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир-кальций, индинавир, индинавира сульфат, лопинавир, нелфинавир,

нелфинавира мезилат, ритонавир, саквинавир, саквинавира мезилат, типранавир, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607 и TMC-310911.

Ингибиторы обратной транскриптазы HIV

[0259] Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV включают дапивирин, делавирдин, делавирдина мезилат, доравирин, эфавиренц, этравирин, лентинан, невирапин, рилпивирин, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 и элсульфавирин (VM-1500).

[0260] Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы HIV включают адефовир, адефовира дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира дизопроксила гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, априцитабин, цензавудин, диданозин, эльвудитабин, фестинавир, фосальвудина тидоксил, CMX-157, дапивирин, доравирин, этравирин, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротат, фозивудина тидоксил, ислатравир, ламивудин, фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, ровафовира эталафенамид (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500 и KP-1461.

Ингибиторы интегразы HIV

[0261] Примеры ингибиторов интегразы HIV включают элвитегравир, куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикаффеоилхиновую кислоту, производные 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновую кислоту, производные ауринтрикарбоновой кислоты, феноэтиловый эфир кофейной кислоты, производные феноэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, BMS-986197, каботегравир (инъекционный препарат длительного действия), производные дикетохинолина-4-1, ингибитор взаимодействия интегразы с LEDGF, ледгины, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендисульфоновую кислоту, T-169, VM-3500 и каботегравир.

[0262] Примеры ингибиторов некаталитического сайта интегразы HIV или аллостерические (NCINI) включают CX-05045, CX-05168, и CX-14442.

Ингибиторы проникновения HIV

[0263] Примеры ингибиторов проникновения HIV (слитые) включают ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы присоединения CD4, DS-003 (BMS-599793), ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4.

[0264] Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевинокс (TD-0232), биспецифические антитела к GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680 и vMIP (Haimipu).

[0265] Примеры ингибиторов gp41 включают альбувиртид, энфувиртид, BMS-986197, энфувиртид с улучшенными характеристиками, биоаналог энфувиртида, слитые ингибиторы HIV-1 (P26-Barc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, тример PIE-12 и сифувиртид.

[0266] Примеры ингибиторов присоединения CD4 включают аналоги ибализумаба и CADA.

[0267] Примеры ингибиторов gp120 включают Radha-108 (рецептол) 3B3-PE38, BanLec, нанопрепарат на основе бентонита, фостемсавира трометамин, IQP-0831 и BMS-663068.

[0268] Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, aLT-1188, n15 пептид и vMIP (Himipu).

Ингибиторы созревания HIV

[0269] Примеры ингибиторов созревания HIV включают BMS-955176, BMS-986197, GSK-3640254 и GSK-2838232.

Средства, обращающие латентность

[0270] Примеры средств, обращающих латентность, включают ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDAC), ингибиторы протеасомы, такие как велкейд и иксазомиба цитрат, активаторы протеинкиназы C (PKC), ингибиторы Smyd2, ингибиторы BET-бромдомена 4 (BRD4), иономицин, PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), антитела, модулирующие IL-15, JQ1, дисульфирам, амфотерицин В и ингибиторы убиквитина, такие как аналоги ларгазола, APH-0812 и GSK-343.

[0271] Примеры ингибиторов HDAC включают ромидепсин, вориностат и панобиностат.

[0272] Примеры активаторов PKC включают индолактамы, простратин, ингенол В и DAG-лактоны.

Ингибиторы капсида

[0273] Примеры ингибиторов капсида включают ингибиторы полимеризации капсида или разрушающие капсид соединения, ингибиторы нуклеокапсида p7 HIV (NCp7), такие как азодикарбонамид, ингибиторы капсидного белка p24 HIV, GS-6207, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и AVI-CAN1-15.

Иммунные виды терапии

[0274] Примеры терапевтических средств на основе иммунной терапии включают в себя toll-подобные рецепторы, как tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13; модуляторы белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-1); модуляторы лиганда белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-L1); модуляторы IL-15; DermaVir; интерлейкин-7; плакенил (гидроксихлорохин); пролейкин (алдеслейкин, IL-2); интерферон альфа; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n3; пэгилированный интерферон альфа; интерферон гамма; гидроксимочевина; микопефолата мофетил (МРА) и производное сложного эфира микофенолата мофетила (ММФ); рибавирин; полимерный полиэтиленмин

(PEI); гепон; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, слитый белок интерлейкин-15/Fc, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, нормферон, пэг-интерферон альфа-2а, пэг-интерферон альфа-2b, рекомбинантный интерлейкин-15, XmaB-24306, RPI-MN, модуляторы STING, модуляторы RIG-I, модуляторы NOD2, SB-9200 и IR-103.

[0275] Примеры агонистов TLR включают: везатолимоид (GS-9620), GS-986, IR-103, лефитолимоид, тилсотолимоид, ринтатолимоид, DSP-0509, AL-034, G-100, кобитолимоид, AST-008, мотолимоид, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, телратолимоид, RO-7020531.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

[0276] Примеры ингибиторов PI3K включают идедалисиб, алпелисиб, бупарлисиб, оротат CAI, копанлисиб, дувелисиб, гедатолисиб, нератиниб, панулисиб, перифосин, пиктилисиб, пиларалисиб, пуквитиниба мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрий, сонолисиб, тазелисиб, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 и ZSTK-474.

Антагонисты альфа-4/бета-7

[0277] Примеры антагонистов интегрина альфа-4/бета-7 включают PTG-100, TRK-170, абрилумаб, этролизумаб, каротеграст метил и ведолизумаб.

Антитела к HIV, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки

[0278] Примеры антител к HIV, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков включают DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab, биспецифические антитела, триспецифические антитела, мультивалентные антитела, bnAB (в широком смысле нейтрализующие антитела к ВИЧ-1), BMS-936559, TMB-360 и антитела, нацеленные на gp120 или gp41 HIV, молекулы, рекрутирующие антитела, нацеленные на HIV, моноклональные антитела к CD63, биспецифические антитела к CD3, биспецифические антитела к CD16, антитела к вирусу С GB, биспецифические антитела к GP120/CD4, CCR5, однодоменные антитела к Nef, антитела к Rev, антитела к CD18, полученные из верблюдовых, антитела к ICAM-1, полученные из верблюдовых, DCVax-001, антитела, нацеленные на gp140, терапевтические антитела к HIV на основе gp41, человеческие рекомбинантные моноклональные mAb (PGT-121), ибализумаб, Immuglo, MB-66.

[0279] Примеры антител, нацеленных на HIV, таким образом включают в себя бавитуксимаб, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, D1D2, 10-1074, 10-1074-LS, GS-9722, DH411-2, BG18, PGT145, PGT121, PGT122, PGT-151, PGT-133, PGT-135, PGT-128, MDX010 (ипилимумаб), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PG9, PG16, 8ANC195, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, VRC-01, VRC-01-LS, PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, 10E8.4/iMab, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, 10E8v4/PGT121-VRC01, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7,

SAR-441236, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12 и VRC07. Примеры биспецифических антител к HIV включают MGD014, ТМВ-биспецифическое.

[0280] Пример *in vivo* доставляемых bnAB, таких как AAV8-VRC07; мПНК, кодирующая антитело к HIV VRC01;

Фармакокинетические усилители

[0281] Примеры фармакокинетических усилителей включают кобицистат и ритонавир.

Дополнительные терапевтические средства

[0282] Примеры дополнительных терапевтических средств включают описанные в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) и WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Вакцины против HIV

[0283] Примеры вакцин против HIV включают пептидные вакцины, рекомбинантные субъединичные белковые вакцины, живые векторные вакцины с использованием вирусных векторов, таких как аренавирус, вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), вирус пичинде, модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA), аденовирус, аденоассоциированный вирус (AAV), вирус везикулярного стоматита (VSV) и аденовирус шимпанзе (ChAd), ДНК-вакцины, пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, BG505 SOSIP.664 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину на основе умеренного gp120 HIV-1 подтипа C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad4-Env145NFL, Ad5-ENVA-48, HB-500, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, Vacc-CRX, VVX-004, VAC-3S, рекомбинантный аденовирус-5 с мультикладной ДНК (rAd5), rAd5 вакцину на основе gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP/MVA-CMDR, вакцину на основе HIV-TriMix-мПНК, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, поли-ICLC адъювантные вакцины, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[дельта]V2.TV1+MF-59, вакцину на основе rVSVIN HIV-1 gag, вакцину на основе SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env клад C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину на основе Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + вакцину на основе MVA и вируса мозаики + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, и вакцины с

вирусоподобными частицами, такие как псевдовиральная вакцина, CombiVICHvac, гибридную вакцину LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основе GTU, ДНК вакцину против HIV на основе gag/pol/nef/env, анти-TAT вакцину к HIV, вакцину с конъюгированными полипептидами, вакцины на основе дендритных клеток, ДНК-вакцину на основе gag, GI-2010, вакцину на основе gp41 HIV-1, вакцину против HIV (адъювант PIKA), вакцину на основе гибридных пептидов I i-key/эпитоп MHC класса II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, вакцину на основе мультискладового Env, вакцину против MVA, Pennvax-GP, вакцину на основе дефицитного по pp71 вектора HCMV с gag HIV, рекомбинантную пептидную вакцину (инфекция HIV), NCI, вакцину на основе rgp160 HIV, вакцину против HIV RNaive, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, терапевтическую вакцину против HIV, UBI HIV gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вакцину на основе вариантного полипептида gp120, вакцину на основе rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI, DNA.HTI и MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; вакцину на основе eOD-GT8 60 мер, PD-201401, ДНК-вакцину env (A, B, C, A/E)/gag (C), белковую вакцину gp120 (A, B, C, A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, вакцину против HIV-1 белков Env EnvSeq-1 (с адъювантом GLA-SE), прайм-бустерную вакцину на основе плазмидной ДНК p24gag, виды иммунотерапии на основе аренавирусных векторов (Vaxwave, TheraT), схему вакцинации против HIV-1 MVA-BN, MVA.tHIVconsV3, MVA.tHIVconsV3, UBI HIV gp120, профилактические вакцины на основе мРНК, TBL-1203HI, VRC-HIVRGP096-00-VP, VAX-3S и ДНК-вакцину против HIV MAG.

Комбинированная терапия HIV

[0284] В конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтическую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренц, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабина); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF +FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовира; адефовира дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира алафенамида; тенофовира алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ралтегравира; ралтегравира и ламивудина; маравирока; энфувиртида; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирин; рилпивирин гидрохлорида; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира и кобицистата; дарунавир и кобицистата; атазанавира; атазанавира сульфата; долутегравира; элвитегравира; ритонавира; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавир; ламивудина; проластин; фосампренавира; фосампренавира кальция, эфавиренца; этравирин; нелфинавира; нелфинавира мезилата; интерферона; диданозина; ставудина; индинавира; индинавира сульфата; тенофовира и ламивудина; зидовудина; невирапина; саквинавира; саквинавира мезилата; альдеслейкина; зальцитабина; типранавира; ампренавира; делавирдина; делавирдина мезилата; Radha-108 (рецептол); ламивудина и тенофовира

дизопроксила фумарата; эфавиренца, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; фосфазида; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакавира; и абакавира сульфата.

[0285] Специалисту в данной области техники будет понятно, что дополнительные терапевтические средства, перечисленные выше, могут быть включены в более чем один из перечисленных выше классов. Конкретные классы не предназначены для ограничения функциональности указанных соединений, перечисленных в этих классах.

[0286] В конкретных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы HIV, и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы HIV. В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы HIV и соединением, ингибирующим протеазу HIV. В дополнительном варианте осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы HIV, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы HIV и фармакокинетическим усилителем. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы HIV, ингибитором интегразы и фармакокинетическим усилителем. В другом варианте осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы HIV.

[0287] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором капсида HIV и/или нуклеозидным ингибитором транслокации обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, используется в комбинации с ленакапавиром и/или ислатравиром. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, используется в комбинации с ленакапавиром. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, используется в комбинации с ислатравиром.

[0288] В конкретных вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с абакавира сульфатом, тенофовиром, тенофовира дизопроксидом, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира дизопроксила гемифумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

[0289] В конкретном варианте осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тенофовиром, тенофовира дизопроксидом, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

[0290] В конкретном варианте осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим

средством, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата и вторым дополнительным терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

[0291] В конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим средством, причем второе дополнительное терапевтическое средство представляет собой эмтрицитабин.

[0292] Соединение, описанное в настоящем документе (например, любое соединение формулы I), можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими средствами в любом количестве дозировки соединения формулы I (например, от 1 мг до 500 мг соединения).

[0293] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5–30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5–10, 5–15, 5–20, 5–25, 25–30, 20–30, 15–30 или 10–30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления средство, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы I), можно комбинировать со средствами, предложенными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от 1 мг до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация дозировок была конкретно и индивидуально указана.

[0294] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200–400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила, и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200–250, 200–300, 200–350, 250–350, 250–400, 350–400, 300–400 или 250–400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила, и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления средство, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила, и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы I), можно комбинировать со средствами, предложенными в настоящем документе, в

любой дозировке соединения (например, от 1 мг до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация дозировок была конкретно и индивидуально указана.

[0295] В одном варианте осуществления предложен набор, содержащий соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими средствами.

Противозачаточная (контрацептивная) комбинированная терапия

[0296] Терапевтические средства, применяемые для контроля рождаемости (контрацептивы) включают ципротерона ацетат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, эстрадиола валерат, этинилэстрадиол, этинодиол, этонгестрел, левомефолат, левоноргестрел, линестренол, медроксипрогестерона ацетат, местранол, мифепристон, мизопростол, номегестрола ацетат, норэргестромин, норэтиндрон, норэтинодрел, норгестимат, ормелоксифен, ацетат сегестерона, улипристала ацетат и любые их комбинации.

Генная терапия и клеточная терапия

[0297] Генная терапия и клеточная терапия включают генетическую модификацию для подавления экспрессии гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузия иммунных клеток, предназначенная для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток, или поиска и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против инфекции.

[0298] Примеры терапии на основе дендритных клеток включают AGS-004.

[0299] Пример лекарственных средств для редактирования генов CCR5, таких как SB-728T.

[0300] Пример ингибиторов генов CCR5, таких как Cal-1.

[0301] C34-CCR5/C34-CXCR4, экспрессирующие CD4-положительные Т-клетки.

[0302] Аутологичная Т-клеточная терапия на основе трансдукции AGT-103.

[0303] Генная терапия AAV-eCD4-Ig.

Редакторы генов

[0304] Система редактирования генома выбрана из группы, состоящей из: системы CRISPR/Cas9, системы нуклеазы с цинковыми пальцами, системы TALEN, системы на основе хоминг-эндонуклеаз и мегануклеазной системы.

[0305] Примеры нацеленных на HIV систем CRISPR/Cas9 включают EBT-101.

Терапия CAR-T-клетками

[0306] Популяция иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), при этом CAR содержит антигенсвязывающий домен HIV. Антиген HIV включает оболочечный белок HIV или его часть, gp120 или его часть, сайт связывания CD4 на gp120, индуцируемый CD4 сайт связывания на gp120, N-гликан на gp120, V2 gp120, мембранно-проксимальную область на gp41. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Т-клетку, CD8⁺ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

[0307] Примеры HIV CAR-T включают VC-CAR-T, клеточную терапию CART, направленную против CD4, аутологичные гемопоэтические стволовые клетки, генетически сконструированные для экспрессии CD4 CAR и пептида C46.

Терапия TCR-T-клетками

[0308] TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды, полученные из HIV, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток.

VII. Примеры

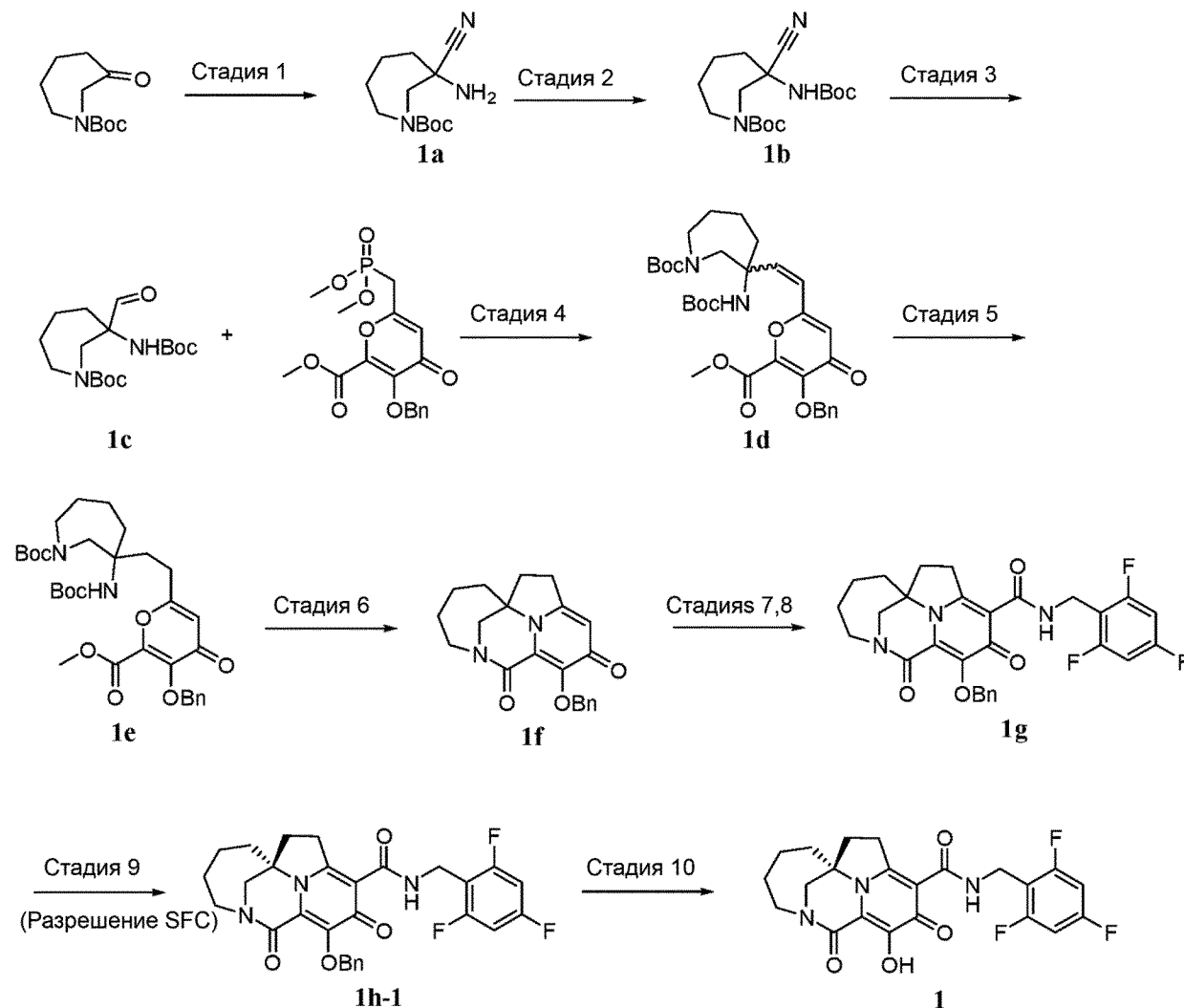
[0309] Иллюстративные химические структуры по настоящему описанию предложены в приведенных ниже конкретных примерах. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для получения различных соединений в настоящем документе исходные материалы предпочтительно выбирать так, чтобы в конечном итоге должным образом происходил перенос необходимых заместителей в ходе схемы реакции с защитой или без нее, для получения требуемого продукта. В качестве альтернативы может быть необходимо использовать вместо необходимого в конечном итоге заместителя подходящую группу, которая может быть перенесена в ходе схемы реакции и замещена должным образом требуемым заместителем. Кроме того, специалисту в данной области техники понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, можно проводить в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп.

[0310] В примерах, представленных в настоящем документе, описан синтез соединений, описанных в настоящем документе, а также промежуточных соединений, используемых для получения соединений. Следует понимать, что можно комбинировать отдельные стадии, описанные в настоящем документе. Также следует понимать, что можно комбинировать отдельные партии соединения и затем использовать их на следующем этапе синтеза.

[0311] В представленном ниже описании примеров описаны конкретные варианты осуществления. Эти варианты осуществления описаны достаточно подробно, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники реализовать на практике определенные варианты осуществления настоящего описания. Можно использовать другие варианты осуществления и проводить логические и другие изменения, не

выходя за рамки объема описания. Таким образом, подразумевается, что нижеприведенное описание не ограничивает объем настоящего описания.

Пример 1: Получение ((6aR)-11-гидроксип-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (1):



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-амино-3-цианоазепан-1-карбоксилата (1a):

[0312] Трет-бутил-3-оксоазепан-1-карбоксилат (3,5 г, 16,4 ммоль), цианид калия (1,60 г, 24,6 ммоль), хлорид аммония (1,32 г, 24,6 ммоль) в гидроксиде аммония (19,5 мл), этанол (20 мл) и воду (6,5 мл) нагревали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до ~30 мл и экстрагировали дихлорметаном (3х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO₄), фильтровали и очищали с помощью CombiFlash (80 г, этилацетат / hex) с получением указанного в заголовке соединения. MS (*m/z*) 239,82 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-цианоазепан-1-карбоксилата (1b):

[0313] К раствору трет-бутил-3-амино-3-циано-азепан-1-карбоксилата (1a, 3,3 г, 13,8 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли насыщенный карбонат натрия (5 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (4,51 г, 20,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3х), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка остатка с помощью CombiFlash (80 г, смесь этилацетат / гексаны) приводила к образованию указанного в заголовке соединения и восстановленному исходному материалу. MS (*m/z*) 339,9 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (1c):

[0314] К раствору трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-цианоазепан-1-карбоксилата (1b, 0,952 г, 2,81 ммоль) в дихлорметане (14,0 мл) при 0 °С добавляли бис(циклопентадиенил)циркония (IV) хлорид гидрид (1,45 г, 5,61 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 ч при 0 °С. Добавляли дополнительный бис(циклопентадиенил)циркония (IV) хлорид гидрид (1,45 г, 5,61 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле, загружали в картридж с сухой нагрузкой и очищали с помощью CombiFlash (120 г, 0–30% раствор смеси EtOAc / Hex) с получением указанного в заголовке соединения. MS (*m/z*) 342,73 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-3-(2-(5-(бензилокси)-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)винил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азепан-1-карбоксилат (1d):

[0315] К раствору метил-3-(бензилокси)-6-((диметоксифосфорил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-2-карбоксилата (приготовленного в соответствии с WO2018102485) (0,826 г, 2,16 ммоль) в THF (15 мл) при –78 °С добавляли по каплям 1,0 М диизопропиламида лития в смеси THF / гексан (2,30 мл, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут, затем добавляли раствор трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (1c, 0,370 г, 1,08 ммоль) в THF (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часов при –78 °С, затем нагревали до –40 °С. Через 1 час реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. раствором HCl, добавляли солевой раствор и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали и очищали с помощью CombiFlash (120 г, 0–60% раствор смеси EtOAc / Hex) с получением указанного в заголовке соединения. MS (*m/z*) 598,88 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-3-(2-(5-(бензилокси)-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)этил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азепан-1-карбоксилат (1e):

[0316] Трет-бутил-3-(2-(5-(бензилокси)-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)винил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азепан-1-карбоксилат (1d, 490 мг, 0,80 ммоль) и 20% раствора гидроксида палладия на углероде, увлажненный (114 мг) в THF (20 мл), перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом и концентрировали с получением трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-(5-гидрокси-6-

(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)этил)азепан-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0317] Трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-(5-гидрокси-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)этил)азепан-1-карбоксилат из приведенного выше (0,427 г) растворяли в DMF (8 мл) и добавляли бензибромид (193 мкл, 1,63 ммоль) и карбонат калия (0,451 г, 3,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 5% раствором LiCl (3х) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и фильтровали. Концентрация и очистка (40 г, 0–60% раствор смеси EtOAc / Hex) приводили к образованию указанного в заголовке соединения. MS (*m/z*) 600,83 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез 11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона (**1f**):

[0318] Раствор трет-бутил 3-(2-(5-(бензилокси)-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)этил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азепан-1-карбоксилата (**1e**, 0,252 г, 0,410 ммоль) и трифторуксусную кислоту (2,0 мл) в дихлорметане (10,0 мл) перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, затем нагревали до комнатной температуры в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и сушили под высоким вакуумом в течение ночи.

[0319] Метил-6-(2-(3-аминоазепан-3-ил)этил)-3-(бензилокси)-4-оксо-4Н-пиран-2-карбоксилат из приведенного выше растворяли в этаноле (10 мл) и нагревали при 90 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью CombiFlash (24 г, 0–20% раствор смеси MeOH/CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения. MS (*m/z*) 351,28 [M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез 11-(бензилокси)-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона:

[0320] К раствору 11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона (**1f**, 260 мг, 0,626 ммоль) в безводном растворе метанола (6,3 мл) добавляли 3-хлороксибензойную кислоту (0,432 г, 2,51 ммоль), затем N-йодсукцинимид (0,564 г, 2,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 10% раствором сульфата натрия. Водный слой экстрагировали обратно, и объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью CombiFlash (40 г, 0–10% раствор смеси MeOH/CH₂Cl₂) приводила к образованию указанного в заголовке соединения. MS (*m/z*) 477,14 [M+H]⁺.

Стадия 8: Синтез 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамид (**1g**):

[0321] К раствору 11-(бензилокси)-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона (210 мг, 0,441 ммоль) в DMSO (6,5 мл) добавляли 2,4,6-трифторбензиламин

(355 мг, 2,20 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (384 мкл, 2,20 ммоль) и тетракис (трифенилфосфин)палладий (25,5 мг, 0,022 ммоль). Реакционную смесь дегазировали под вакуумом и наполняли СО (3х). Реакционную смесь медленно барботировали СО с использованием иглы 22 калибра, соединенной с заполненным газом мешком, и нагревали при 80 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали 0,05 н. раствором HCl, насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (40 г, 0–100% раствор смеси EtOAc / Hex) с получением требуемого продукта. MS (*m/z*) 538,15 [M+H]⁺.

Стадия 9: Разделение (6aR)-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (**1h-1**) и (6aS)-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (**1h-2**):

[0322] Рацемический 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (119 мг) растворяли с использованием хиральной SFC (IB, 30% MeOH).

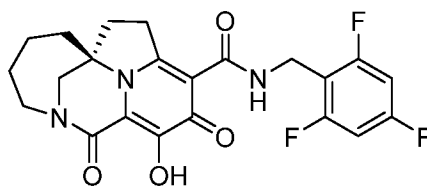
[0323] (6aR)-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида: Пик 1, MS (*m/z*) 538,16 [M+H]⁺.

[0324] (6aS)-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида: Пик 2, MS (*m/z*) 538,18 [M+H]⁺.

Стадия 10: Синтез (6aR)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (**1**):

[0325] К раствору (6aR)-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (**1h-1**, 37 мг, 0,069 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь выдерживали в морозильной камере в течение 30 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью Gilson HPLC (Gemini 5–100% раствор смеси ACN / H₂O + 0,1% раствор TFA) с получением указанного в заголовке соединения после лиофилизации. MS (*m/z*) 448,24 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,07–6,79 (м, 2H), 4,73–4,54 (м, 2H), 4,35 (дт, J = 13,4, 8,0 Гц, 1H), 3,98–3,73 (м, 3H), 3,49 (ддд, J = 18,8, 11,2, 7,7 Гц, 1H), 3,19 (ддд, J = 13,2, 7,0, 3,4 Гц, 1H), 2,31–2,07 (м, 3H), 2,07–1,85 (м, 3H), 1,79 (дд, J = 15,6, 6,9 Гц, 1H), 1,39–1,23 (м, 1H).

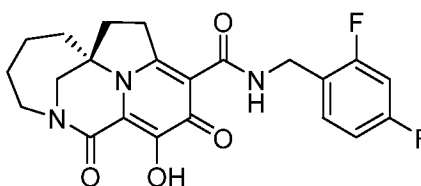
Пример 2: Получение (6aS)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (2**):**



2

[0326] (6aS)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (2) получали аналогично (6aR)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (1), за исключением использования (6aS)-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (1h-2) вместо (6aR)-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (1h-1) на стадии 10. MS (*m/z*) 448,19 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,79 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 6,75–6,59 (м, 2H), 4,65 (квд, J = 14,4, 5,4 Гц, 2H), 4,44 (дт, J = 13,7, 8,1 Гц, 1H), 4,10 (дд, J = 18,9, 8,3 Гц, 1H), 3,81–3,61 (м, 2H), 3,53 (ддд, J = 19,0, 11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,14 (ддд, J = 13,7, 7,2, 3,3 Гц, 1H), 2,15 (дддд, J = 31,2, 18,6, 11,4, 5,4 Гц, 4H), 1,83 (дддд, J = 23,1, 16,1, 12,3, 5,0 Гц, 3H), 1,42–1,26 (м, 1H).

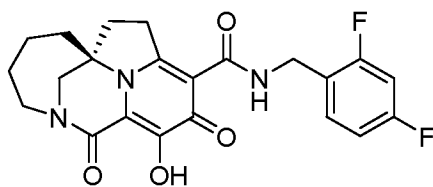
Пример 3: Получение (6aR)-N-(2,4-дифторбензил)-11-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (3):



3

[0327] (6aR)-N-(2,4-дифторбензил)-11-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (3) получали аналогично (6aR)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамиду (1), за исключением использования 2,4-дифторбензиламина вместо 2,4,6-трифторбензиламина на стадии 8. MS (*m/z*) 430,30 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,44 (кв, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02–6,88 (м, 2H), 4,68–4,54 (м, 2H), 4,37 (дт, J = 13,6, 7,9 Гц, 1H), 3,99–3,74 (м, 3H), 3,57–3,44 (м, 1H), 3,24–3,13 (м, 1H), 2,29–2,06 (м, 3H), 2,04–1,86 (м, 3H), 1,86–1,72 (м, 1H), 1,32 (кв, J = 12,7, 12,2 Гц, 1H).

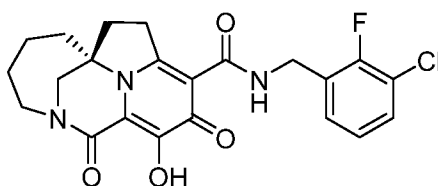
Пример 4: Получение (6aS)-N-(2,4-дифторбензил)-11-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (4):



4

[0328] (6aS)-N-(2,4-дифторбензил)-11-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамид (**4**) получали аналогично (6aR)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамид (**1**), за исключением использования 2,4-дифторбензиламина вместо 2,4,6-трифторбензиламина на стадии 8 и (6aS)-11-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамид (**1h-2**) вместо (6aR)-11-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамид (**1h-1**) на стадии 10. MS (*m/z*) 430,31 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,44 (кв, J = 8,3 Гц, 1H), 7,05–6,87 (м, 2H), 4,68–4,55 (м, 2H), 4,37 (дт, J = 13,5, 8,0 Гц, 1H), 3,98–3,75 (м, 3H), 3,51 (ддд, J = 18,7, 11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,24–3,14 (м, 1H), 2,30–2,09 (м, 3H), 2,09–1,86 (м, 3H), 1,81 (дд, J = 15,8, 6,5 Гц, 1H), 1,39–1,25 (м, 1H).

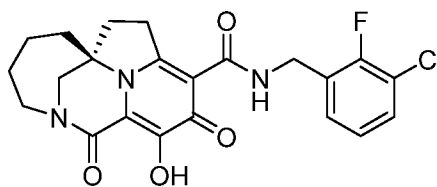
Пример 5: Получение (6aR)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-11-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамид (5**):**



5

[0329] (6aR)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-11-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамид (**5**) получали аналогично (6aR)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамиду (**1**), за исключением использования 3-хлор-2-фторбензиламина вместо 2,4,6-трифторбензиламина на стадии 8. MS (*m/z*) 446,30 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,43–7,38 (м, 1H), 7,35 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 15,4, 5,3 Гц, 2H), 4,37 (дт, J = 13,7, 8,1 Гц, 1H), 3,98–3,74 (м, 3H), 3,58–3,44 (м, 1H), 3,20 (ддд, J = 12,3, 7,0, 3,7 Гц, 1H), 2,31–2,09 (м, 3H), 2,08–1,86 (м, 3H), 1,86–1,73 (м, 1H), 1,32 (кв, J = 12,8, 12,4 Гц, 1H).

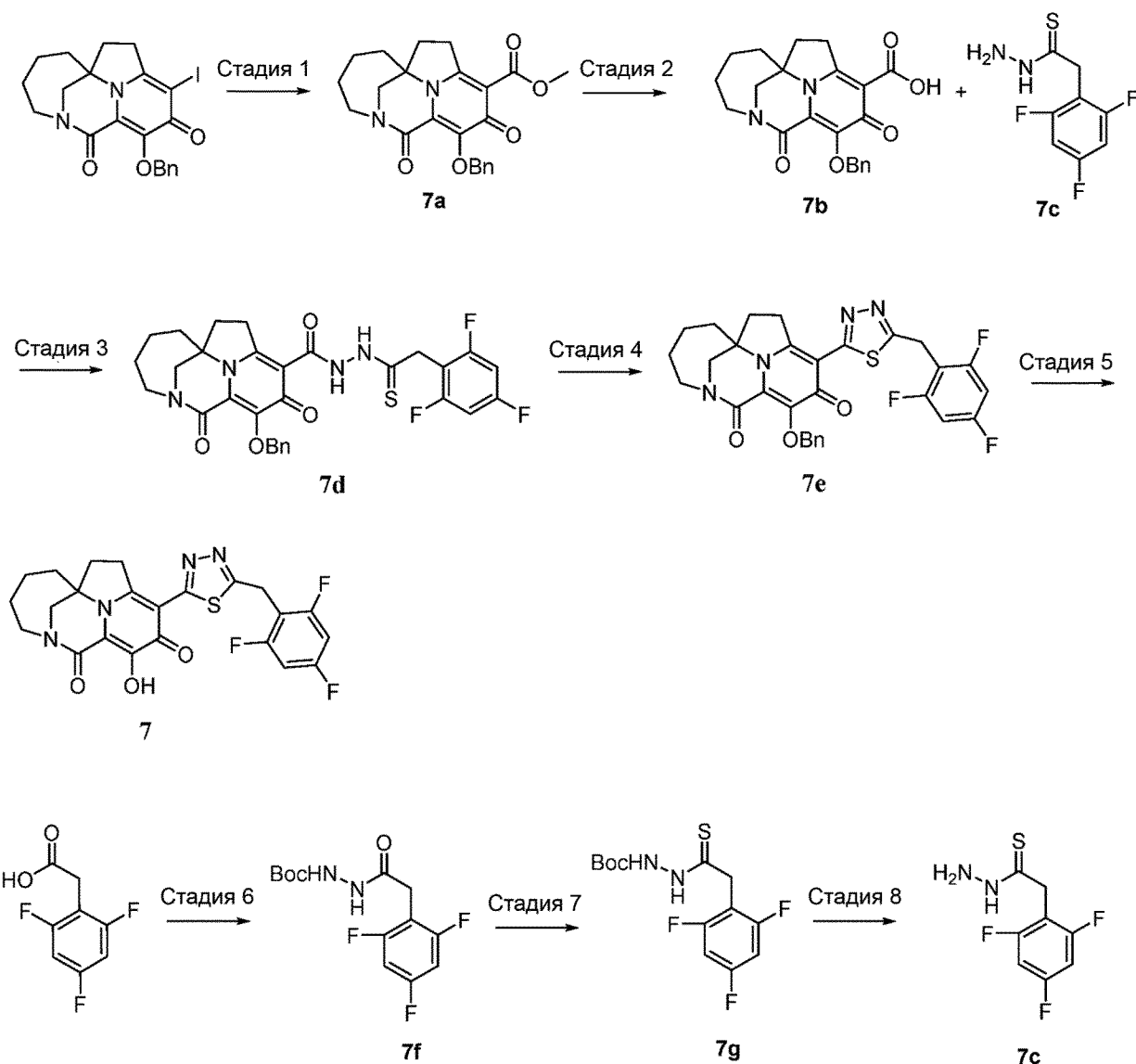
Пример 6: Получение (6aS)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-11-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамид (6**):**



6

[0330] (6aS)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-11-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид (6) получали аналогично (6aR)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид (1), за исключением использования 3-хлор-2-фторбензиламина вместо 2,4,6-трифторбензиламина на стадии 8 и (6aS)-11-(бензилокси)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид (1h-2) вместо (6aR)-11-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид (1h-1) на стадии 10. MS (*m/z*) 446,30 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,43–7,38 (м, 1H), 7,35 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 15,4, 5,3 Гц, 2H), 4,37 (дт, J = 13,7, 8,1 Гц, 1H), 3,98–3,74 (м, 3H), 3,58–3,44 (м, 1H), 3,20 (ддд, J = 12,3, 7,0, 3,7 Гц, 1H), 2,31–2,09 (м, 3H), 2,08–1,86 (м, 3H), 1,86–1,73 (м, 1H), 1,32 (кв, J = 12,8, 12,4 Гц, 1H).

Пример 7: Получение ((6aR)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид (7):



Стадия 1: Синтез метил-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксилата (7a):

[0331] К раствору 7-бензилокси-5-йод-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7-диен-6,9-диона (0,169 г, 0,355 ммоль) в безводном растворе тетрагидрофурана (2,0 мл) и безводном растворе метанола (2,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (185 мкл, 1,06 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,021, 0,018 ммоль). Реакционную смесь дегазировали под вакуумом и наполняли CO (3х). Реакционную смесь барботировали CO с использованием иглы 18 калибра, соединенной с заполненным газом мешком, и нагревали при 65 °С в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество метанола (4,0 мл) и дихлорметанового комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида (0,029 г, 0,0355 ммоль) и реакционную смесь нагревали в атмосфере CO (1 атм.) в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали 0,05 н. раствором HCl, насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором и сушили (MgSO₄), и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью CombiFlash (40 г, 0–100% раствор смеси EtOAc / Hept) с получением требуемого продукта. MS (*m/z*) 409,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоновой кислоты (7b):

[0332] Раствор метил-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксилата (7a) (46 мг, 0,113 ммоль) и гидроксида лития (5 М, 68 мкл, 0,338 ммоль) в THF (1,0 мл) и метаноле (0,5 мл) нагревали при 45 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли 1 М HCl и экстрагировали этилацетатом (3х). Комбинированный органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (*m/z*) 395,05 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2-(2,4,6-трифторфенил)этантиоил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбогидразида (7d):

[0333] К раствору 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоновой кислоты (7b) (44 мг, 0,112 ммоль) в безводном растворе THF (2,0 ммоль) добавляли N-метилморфолин (49 мкл, 0,446 ммоль) и изобутилхлорформат (19 мкл, 0,145 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли 2-(2,4,6-трифторфенил)этантиогидразид, соль TFA (7c) (55,9 мг, 0,167 ммоль) с последующим добавлением N-метилморфолина (49 мкл, 0,446 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором бикарбоната, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт реакции использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (*m/z*) 596,93 [M+H]⁺.

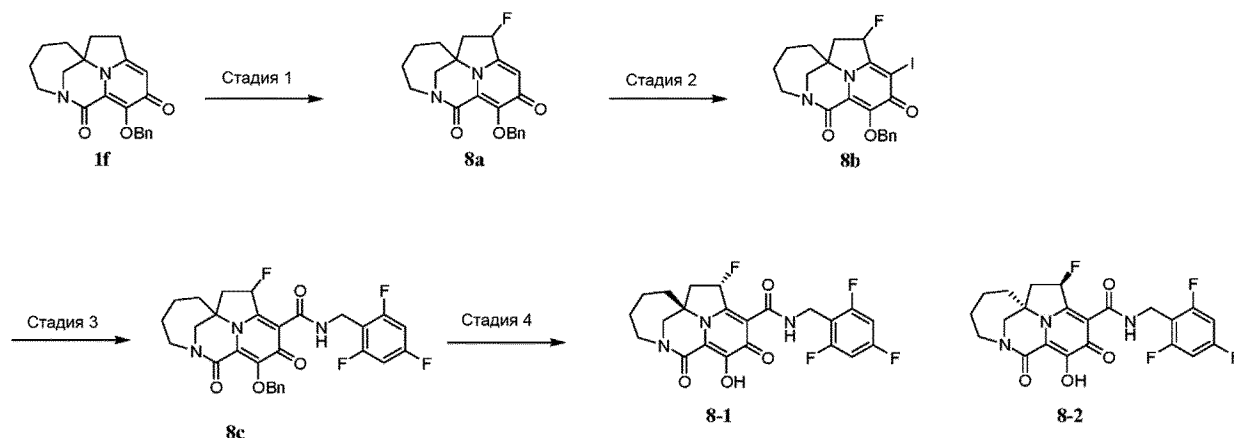
Стадия 4: Синтез 11-(бензилокси)-9-(5-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (7e):

[0334] 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N'-(2-(2,4,6-трифторфенил)этантиоил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбогидразид (7d) (примерно 0,0033 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (1,5 мл) и нагревали при 100 °С в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью Hilson HPLC (Gemini, 5–100% раствор смеси ACN / H₂O 0,1% раствор TFA) и лиофилизировали с получением требуемого продукта. MS (*m/z*) 489,36 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 11-гидрокси-9-(5-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4] diazoniно[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (7):

[0335] Раствор 7-бензилокси-5-[5-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7-диен-6,9-диона (7e) (1,5 мг, 0,0026 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,5 мл) в толуоле (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью Gilson HPLC (Gemini, 5–100% раствор смеси ACN / H₂O + 0,1% раствор TFA) с получением требуемого продукта после лиофилизации. MS (*m/z*) 579,04 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,05–6,88 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,38 (дт, J = 13,3, 8,1 Гц, 1H), 4,05 (дд, J = 18,5, 7,6 Гц, 1H), 3,96 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 3,67 (ддд, J = 18,7, 10,9, 8,0 Гц, 1H), 3,23 (дкв, J = 9,9, 3,5 Гц, 1H), 2,47–2,18 (м, 3H), 1,99 (ддд, J = 32,1, 14,1, 6,8 Гц, 3H), 1,83 (дд, J = 13,7, 5,7 Гц, 1H), 1,33 (кв, J = 11,2, 10,7 Гц, 1H).

Пример 8: Получение (6aS,8S)-8-фтор-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (8-1) и (6aR,8R)-8-фтор-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (8-2):



Стадия 1. Синтез 11-(бензилокси)-8-фтор-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (8a):

[0336] К раствору 11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (0,050 г, 0,143 ммоль), полученного в соответствии с получением промежуточного соединения **1f** в **Примере 1**, в растворе THF (3 мл) в атмосфере Ar (г) добавляли *N*-фторбензолсульфонимид (0,135 г, 0,428 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляли 1,0 М раствор LiHMDS в THF (0,428 мл, 0,428 ммоль). После перемешивания в течение 0,5 ч реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Для гашения добавляли метанол и раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–20% раствор смеси MeOH / CH_2Cl_2) с получением 11-(бензилокси)-8-фтор-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона. MS (m/z) 369,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез 11-(бензилокси)-8-фтор-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (8b):

[0337] К раствору 11-(бензилокси)-8-фтор-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (0,022 г, 0,059 ммоль) в безводном растворе метанола (0,5 мл) добавляли 77% раствор *m*-CPBA (метахлорпербензойная кислота) (0,053 г, 0,237 ммоль) и *N*-йодсукцинимид (0,053 г, 0,237 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 24 ч и охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 10% водным раствором Na_2SO_3 . Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 и объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–10% раствор смеси MeOH / CH_2Cl_2) с получением 11-(бензилокси)-8-фтор-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона. MS (m/z) 495,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Синтез 11-(бензилокси)-8-фтор-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида (8с):

[0338] К раствору 11-(бензилокси)-8-фтор-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диола (0,026 г, 0,053 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,042 г, 0,263 ммоль), *i*-Pr₂NEt (0,046 мл, 0,263 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,003 г, 0,003 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и наполняли СО (г) три раза, затем нагревали до 80 °С в течение 4 ч в 1 атмосфере СО (г). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 0,05 н. раствором HCl (1х), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1х) и соевым раствором (1х). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% раствор смеси EtOAc / гептан) с получением 11-(бензилокси)-8-фтор-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида. MS (*m/z*) 556,17 [M+H]⁺.

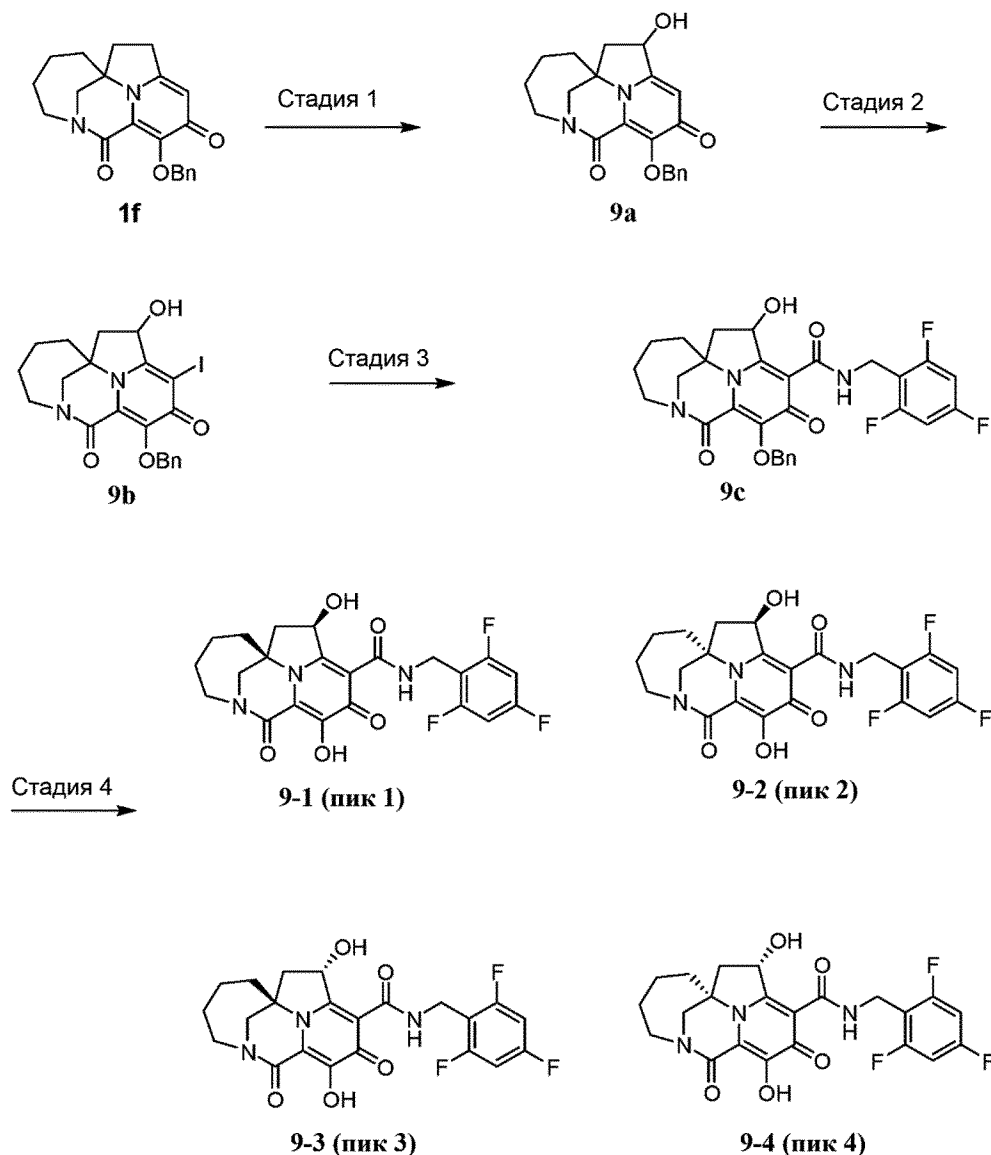
Стадия 4. Синтез (6аS,8S)-8-фтор-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида (8-1) и (6аR,8R)-8-фтор-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида (8-2):

[0339] *рац*-(6аR,8S)-11-(бензилокси)-8-фтор-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида разделяли на отдельные энантиомеры с помощью препаративной SFC на колонке AD-H с использованием 40% соразтворителя MeOH с получением двух разделенных энантиомеров. Каждый из разделенных энантиомеров растворяли в растворе смеси толуол / TFA (2 мл) в соотношении 1 : 1. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 30 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанных в названии соединений. Абсолютные конфигурации не подтверждены.

[0340] Пик 1: MS (*m/z*) 466,24 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,30–7,16 (м, 2H), 6,84–6,69 (м, 1H), 4,61 (дд, J = 14,5, 5,8 Гц, 1H), 4,52 (дд, J = 14,6, 5,5 Гц, 1H), 4,19 (дт, J = 12,8, 7,4 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,68 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,05 (дт, J = 12,3, 5,7 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 2,38 (с, 1H), 2,16–2,00 (м, 2H), 1,83 (дд, J = 15,6, 8,1 Гц, 2H), 1,74–1,65 (м, 1H), 1,24 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -109,31 (ддд, J = 15,5, 9,3, 6,4 Гц), -112,48 (т, J = 7,2 Гц), -167,67 (ддд, J = 50,1, 35,0, 24,1 Гц).

[0341] Пик 2: MS (*m/z*) 466,27 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,31–7,13 (м, 2H), 6,85–6,63 (м, 1H), 4,60 (дд, J = 14,6, 5,9 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 14,5, 5,5 Гц, 1H), 4,19 (дт, J = 14,0, 7,4 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,67 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,04 (дт, J = 12,5, 5,8 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 2,40–2,29 (м, 1H), 2,16–1,98 (м, 2H), 1,90–1,77 (м, 2H), 1,69 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,33–1,18 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -109,31 (тт, J = 9,4, 6,4 Гц), -112,48 (т, J = 7,2 Гц), -167,67 (ддд, J = 50,0, 35,1, 24,2 Гц).

Пример 9: Получение (6aS,8R)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (9-1), (6aR,8R)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (9-2), (6aS,8S)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (9-3) и (6aR,8S)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (9-4):



Стадия 1. Синтез 11-(бензилокси)-8-гидрокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (9a):

[0342] Раствор 11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (0,100 г, 0,285 ммоль), полученного в соответствии с получением промежуточного соединения **1f** в **Примере 1**, в растворе THF (5 мл) в атмосфере Ar (г) охлаждали до -78°C . По каплям добавляли 1,0 М раствор LiHMDS в THF (0,856 мл, 0,856 ммоль). Через 10 мин добавляли раствор 2-(бензолсульфонил)-3-фенилоксазиридина (0,164 г, 0,628 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной

температуры и оставляли перемешиваться в течение 3 ч. Добавляли метанол для гашения и раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–20% раствор смеси MeOH / CH₂Cl₂) с получением 11-(бензилокси)-8-гидрокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона в качестве смеси диастереомеров. MS (*m/z*) 367,27 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 11-(бензилокси)-8-гидрокси-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (9b):

[0343] К раствору 11-(бензилокси)-8-гидрокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (0,057 г, 0,155 ммоль) в безводном растворе метанола (1 мл) добавляли 77% раствор *m*-CPBA (0,139 г, 0,620 ммоль) и *N*-йодсукцинимид (0,140 г, 0,620 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли CH₂Cl₂ и промывали 10% водным раствором Na₂SO₃. Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ и объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–10% раствор смеси MeOH / CH₂Cl₂) с получением 11-(бензилокси)-8-гидрокси-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона. MS (*m/z*) 493,11 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 11-(бензилокси)-8-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (9c):

[0344] К раствору 11-(бензилокси)-8-гидрокси-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (0,052 г, 0,105 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,084 г, 0,524 ммоль), *i*-Pr₂NEt (0,091 мл, 0,524 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,006 г, 0,005 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и наполняли CO (г) три раза, затем нагревали до 80 °C в течение 4 ч в 1 атмосфере CO (г). После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали 0,05 н. раствором HCl (1х), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1х) и соевым раствором (1х). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% раствор смеси EtOAc / гептан) с получением 11-(бензилокси)-8-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида. MS (*m/z*) 554,21 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез (6aS,8R)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (9-1), (6aR,8R)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (9-2), (6aS,8S)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (9-3), (6aR,8S)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (9-4):

[0345] 11-(бензилокси)-8-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид разделяли на отдельные стереоизомеры с помощью препаративной SFC на колонке AD-H с использованием 50% соразтворителя *i*-PrOH

(содержащего 0,1% раствор NH_3), с получением четырех отдельных пиков, последовательно пронумерованных как пик 1 – пик 4 в соответствии с порядком элюирования. Среди них пики 1 и 4 представляют собой энантиомеры; пик 2 и 3 представляют собой энантиомеры. Абсолютные конфигурации не подтверждены.

[0346] Каждый из разделенных стереоизомеров растворяли в растворе смеси толуол / TFA (2 мл) в соотношении 1 : 1. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 30 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанных в названии соединений. Абсолютные конфигурации не подтверждены.

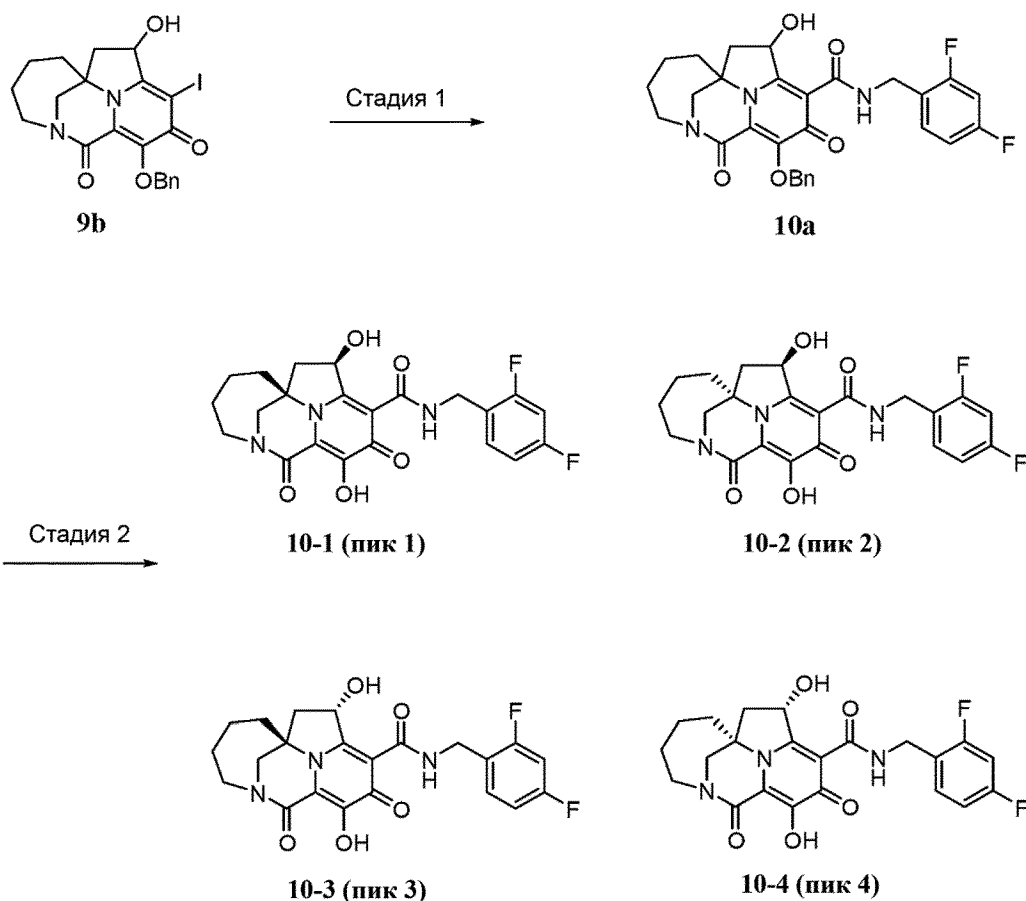
[0347] Пик 1: MS (m/z) 464,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,52 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,60 (дд, $J = 9,4$, 7,0 Гц, 1H), 4,66 (дд, $J = 14,6$, 5,9 Гц, 1H), 4,55 (дд, $J = 14,5$, 5,5 Гц, 1H), 4,16 (дт, $J = 13,8$, 7,3 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,09–3,00 (м, 1H), 2,61 (дд, $J = 12,2$, 7,1 Гц, 1H), 2,02–1,90 (м, 2H), 1,88–1,76 (м, 3H), 1,70–1,55 (м, 1H), 1,21–1,07 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –108,99 (тд, $J = 9,3$, 4,4 Гц), –112,44 (т, $J = 7,2$ Гц).

[0348] Пик 2: MS (m/z) 464,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,88 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,32–7,16 (м, 2H), 5,68 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J = 14,5$, 5,8 Гц, 1H), 4,54 (дд, $J = 14,6$, 5,6 Гц, 1H), 4,18 (дт, $J = 14,3$, 7,4 Гц, 1H), 3,81 (д, $J = 14,2$ Гц, 1H), 3,65 (д, $J = 14,1$ Гц, 1H), 3,03 (дт, $J = 12,1$, 5,7 Гц, 1H), 2,25 (дд, $J = 13,5$, 6,9 Гц, 1H), 2,21–2,07 (м, 2H), 2,04 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H), 1,89–1,76 (м, 2H), 1,73–1,59 (м, 1H), 1,30–1,14 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –109,24 (ддд, $J = 15,5$, 9,2, 6,2 Гц), –112,44 (т, $J = 7,2$ Гц).

[0349] Пик 3: MS (m/z) 464,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,88 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,32–7,13 (м, 2H), 5,68 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J = 14,5$, 5,8 Гц, 1H), 4,54 (дд, $J = 14,5$, 5,6 Гц, 1H), 4,18 (дт, $J = 14,1$, 7,4 Гц, 1H), 3,81 (д, $J = 14,2$ Гц, 1H), 3,65 (д, $J = 14,1$ Гц, 1H), 3,03 (дт, $J = 12,3$, 5,5 Гц, 1H), 2,25 (дд, $J = 13,4$, 6,8 Гц, 1H), 2,21–2,07 (м, 2H), 2,04 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H), 1,90–1,76 (м, 2H), 1,73–1,59 (м, 1H), 1,31–1,13 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –109,24 (ддд, $J = 15,6$, 9,5, 6,3 Гц), –112,44 (т, $J = 7,1$ Гц).

[0350] Пик 4: MS (m/z) 464,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,52 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,86 (с, 1H), 5,61 (дд, $J = 9,4$, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, $J = 14,5$, 6,0 Гц, 1H), 4,56 (дд, $J = 14,7$, 5,5 Гц, 1H), 4,17 (дт, $J = 14,5$, 7,6 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,06 (дт, $J = 12,5$, 5,7 Гц, 1H), 2,62 (дд, $J = 12,2$, 7,0 Гц, 1H), 2,03–1,90 (м, 2H), 1,87–1,78 (м, 3H), 1,69–1,55 (м, 1H), 1,23–1,08 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –108,87 – –109,12 (м), –112,44 (т, $J = 7,3$ Гц).

Пример 10: Получение (6aS,8R)-N-(2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонинно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (10-1), (6aR,8R)-N-(2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонинно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (10-2), (6aS,8S)-N-(2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонинно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (10-3) и (6aR,8S)-N-(2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонинно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (10-4):



Стадия 1. Синтез 11-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамида (10а):

[0351] К раствору 11-(бензилокси)-8-гидрокси-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-1,10-диона (0,091 г, 0,185 ммоль), полученного в соответствии с получением промежуточного соединения **9b** в **Примере 9**, в DMSO (3,7 мл) добавляли 2,4-дифторбензиламин (0,149 г, 1,04 ммоль), *i*-Pr₂NEt (0,161 мл, 0,924 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,011 г, 0,009 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и наполняли СО (г) три раза, затем нагревали до 80 °С в течение 4 ч в 1 атмосфере СО (г). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 0,05 н. раствором HCl (1х), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1х) и соевым раствором (1х). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% раствор смеси EtOAc / гептан) с получением 11-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамида. MS (*m/z*) 536,16 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез (6aS,8R)-N-(2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамида (10-1), (6aR,8R)-N-(2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамида (10-2), (6aS,8S)-N-(2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамида (10-3) и (6aR,8S)-N-(2,4-

дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (10-4):

[0352] 11-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид разделяли на отдельные стереоизомеры с помощью препаративной SFC на колонке AD-H с использованием 50% соразтворителя *i*-PrOH (содержащего 0,1% раствор NH₃), с получением четырех отдельных пиков, последовательно пронумерованных как пик 1 – пик 4 в соответствии с порядком элюирования. Среди них пики 1 и 4 представляют собой энантимеры; пик 2 и 3 представляют собой энантимеры. Абсолютные конфигурации назначены не подтвержденными.

[0353] Каждый из разделенных стереоизомеров растворяли в растворе смеси толуол / TFA (2 мл) в соотношении 1 : 1. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 30 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанных в названии соединений. Абсолютные конфигурации назначены не подтвержденными.

[0354] Пик 1: MS (*m/z*) 446,23 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,44 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,45 (тд, J = 8,6, 6,6 Гц, 1H), 7,33–7,19 (м, 1H), 7,09 (тд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 5,61 (дд, J = 9,4, 7,1 Гц, 1H), 4,60 (квд, J = 15,0, 5,7 Гц, 2H), 4,18 (дт, J = 14,1, 7,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,07 (дт, J = 12,5, 5,7 Гц, 1H), 2,63 (дд, J = 12,2, 7,0 Гц, 1H), 2,04–1,92 (м, 2H), 1,89–1,77 (м, 3H), 1,71–1,55 (м, 1H), 1,22–1,08 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –112,03 (п, J = 8,1 Гц), –114,77 (кв, J = 8,9 Гц).

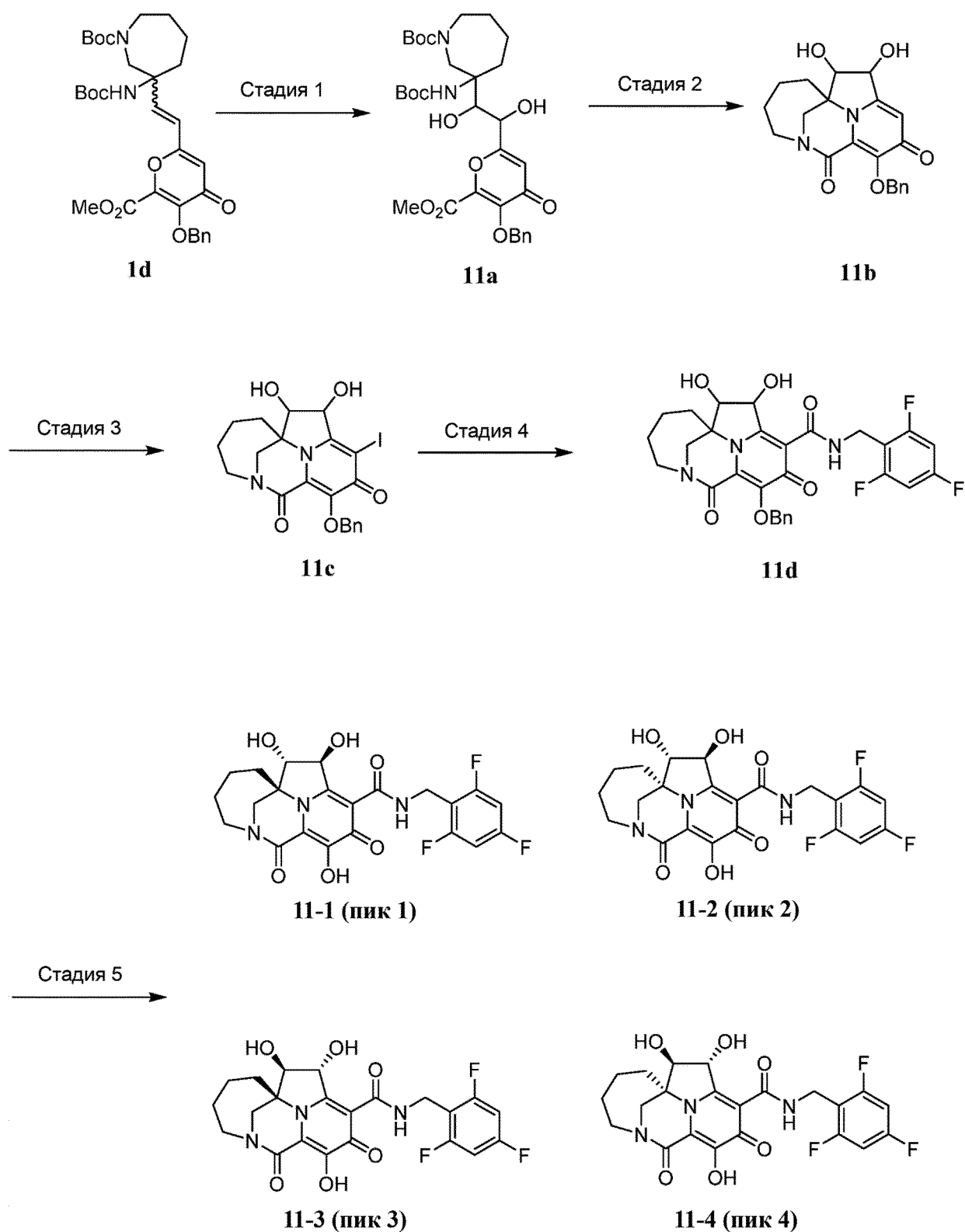
[0355] Пик 2: MS (*m/z*) 446,27 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,44 (тд, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,26 (ддд, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (тд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 5,68 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,63–4,52 (м, 2H), 4,19 (дт, J = 13,2, 7,5 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,68 (дд, J = 14,1, 1,4 Гц, 1H), 3,05 (ддд, J = 13,3, 6,6, 4,7 Гц, 1H), 2,28 (дд, J = 13,5, 6,9 Гц, 1H), 2,20 (дд, J = 15,5, 6,4 Гц, 1H), 2,15–2,08 (м, 1H), 2,06 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 1,91–1,77 (м, 2H), 1,73–1,62 (м, 1H), 1,30–1,16 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –112,32 (п, J = 7,7 Гц), –114,96 (кв, J = 8,8 Гц).

[0356] Пик 3: MS (*m/z*) 446,26 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,50–7,37 (м, 1H), 7,26 (тд, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (тд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,68 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,64–4,51 (м, 2H), 4,19 (дт, J = 14,1, 7,5 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,68 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 3,05 (дт, J = 12,3, 5,5 Гц, 1H), 2,28 (дд, J = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 2,20 (дд, J = 15,4, 6,4 Гц, 1H), 2,16–2,09 (м, 1H), 2,06 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,92–1,78 (м, 2H), 1,74–1,62 (м, 1H), 1,30–1,15 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –112,32 (п, J = 7,6 Гц), –114,96 (кв, J = 8,5 Гц).

[0357] Пик 4: MS (*m/z*) 446,24 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,44 (тд, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,26 (тд, J = 9,9, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (тд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 5,61 (дд, J = 9,4, 7,1 Гц, 1H), 4,59 (квд, J = 14,9, 5,8 Гц, 2H), 4,17 (дт, J = 14,2, 7,4 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,05 (дд, J = 12,8, 5,9 Гц, 1H), 2,62

(дд, $J = 12,2, 7,1$ Гц, 1H), 2,03–1,92 (м, 2H), 1,89–1,76 (м, 3H), 1,69–1,57 (м, 1H), 1,22–1,08 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –112,03 (п, $J = 8,2$ Гц), –114,77 (кв, $J = 8,9$ Гц).

Пример 11: Получение (6aR,7S,8S)-7,8,11-тригидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (11-1), (6aS,7S,8S)-7,8,11-тригидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (11-2), (6aR,7R,8R)-7,8,11-тригидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (11-3) и (6aS,7R,8R)-7,8,11-тригидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (11-4):



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-(2-(5-(бензилокси)-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)-1,2-дигидроксиэтил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азепан-1-карбоксилата (**11a**):

[0358] К раствору трет-бутил-(Е)-3-(2-(5-(бензилокси)-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)винил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азепан-1-карбоксилата (0,595г, 0,994 ммоль), полученного в соответствии

с получением промежуточного соединения **1d** в **Примере 1**, в смеси ацетон / вода в соотношении 1 : 1 (14,3 мл) добавляли NMO (0,233 г, 1,99 ммоль) и 2,5% раствор OsO₄ в tBuOH (0,125 мл, 0,010 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и раствором NaHCO₃, и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали и добавляли CH₂Cl₂. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2х). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0–80% раствор смеси EtOAc / гексаны) с получением трет-бутил-3-(2-(5-(бензилокси)-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)-1,2-дигидроксиэтил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азепан-1-карбоксилата. MS (*m/z*) 632,87 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона (**11b**):

[0359] К раствору трет-бутил-3-(2-(5-(бензилокси)-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)-1,2-дигидроксиэтил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азепан-1-карбоксилата (0,519 г, 0,821 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (4,00 мл, 50,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, нагревали до комнатной температуры, концентрировали и сушили под высоким вакуумом в течение 1 ч. Остаток растворяли в этаноле (20 мл) и нагревали при 90 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона. MS (*m/z*) 383,26 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона (**11c**):

[0360] К раствору 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона (0,100 г, 0,261 ммоль) в безводном растворе метанола (2 мл) добавляли 77% раствор *m*-CPBA (0,234 г, 1,05 ммоль) и *N*-йодсукцинимид (0,235 г, 1,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 0,5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли CH₂Cl₂ и промывали 10% водным раствором Na₂SO₃. Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–10% раствор смеси MeOH / CH₂Cl₂) с получением 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона. MS (*m/z*) 509,09 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-1,10-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамиды (**11d**):

[0361] К раствору 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона (0,027 г, 0,053 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,043 г, 0,266 ммоль), *i*-Pr₂NEt (0,046 мл, 0,266 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,003 г, 0,003 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и наполняли CO (г) три раза, затем нагревали до 80 °С в течение 4 ч в 1 атмосфере CO (г). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь

разбавляли EtOAc и промывали 0,05 н. раствором HCl (1х), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1х) и соевым раствором (1х). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0–20% раствор смеси MeOH / CH₂Cl₂) с получением 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид. MS (*m/z*) 570,21 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез (6aR,7S,8S)-7,8,11-тригидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид (11-1), (6aS,7S,8S)-7,8,11-тригидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид (11-2), (6aR,7R,8R)-7,8,11-тригидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид (11-3) и (6aS,7R,8R)-7,8,11-тригидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид (11-4):

[0362] 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамид разделяли на отдельные стереоизомеры с помощью препаративной SFC на колонке IB с использованием 40% соразтворителя MeOH, с получением четырех отдельных пиков, последовательно пронумерованных как пик 1 – пик 4 в соответствии с порядком элюирования. Среди них пики 1 и 4 представляют собой энантиомеры; пик 2 и 3 представляют собой энантиомеры. Абсолютные конфигурации назначены не подтвержденными.

[0363] Каждый из разделенных стереоизомеров растворяли в растворе смеси толуол / TFA (2 мл) в соотношении 1 : 1. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 30 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанных в названии соединений. Абсолютные конфигурации назначены не подтвержденными.

[0364] Пик 1: MS (*m/z*) 480,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,86 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 5,74 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,57 (квд, J = 14,6, 5,7 Гц, 2H), 4,20 (дт, J = 13,7, 6,9 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,79 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,65 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,03 (дт, J = 12,6, 6,0 Гц, 1H), 2,49–2,43 (м, 1H), 2,17–2,06 (м, 1H), 2,00 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 1,86–1,75 (м, 2H), 1,78–1,59 (м, 1H), 1,25 (д, J = 15,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –109,28 (ддд, J = 15,6, 9,3, 6,2 Гц), –112,43 (т, J = 7,2 Гц).

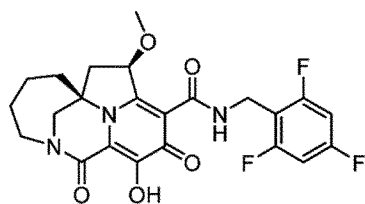
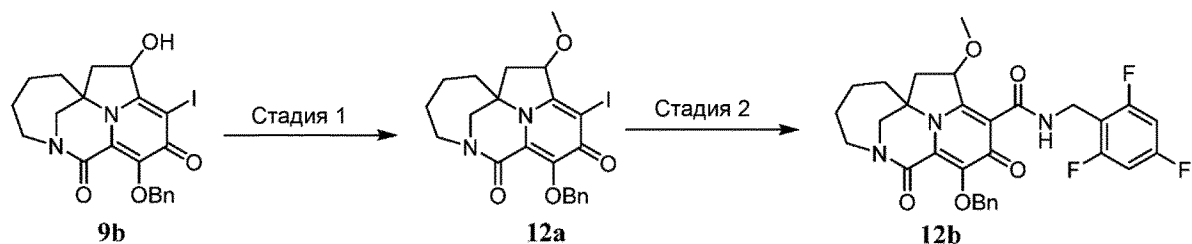
[0365] Пик 2: MS (*m/z*) 480,21 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 14,6, 5,8 Гц, 1H), 4,55 (дд, J = 14,6, 5,4 Гц, 1H), 4,15 (дт, J = 13,5, 6,9 Гц, 1H), 4,06 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 3,83–3,70 (м, 2H), 3,05 (дт, J = 12,8, 6,0 Гц, 1H), 2,32–2,25 (м, 1H), 1,86–1,74 (м, 2H), 1,75–1,69 (м, 1H), 1,69–1,59 (м, 1H), 1,50 (дд, J = 15,1, 7,2 Гц, 1H), 1,34–1,26 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –108,87 – –109,08 (м), –112,43 (т, J = 7,4 Гц).

[0366] Пик 3: MS (*m/z*) 480,22 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,51 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,28–7,18 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 14,7, 5,8 Гц, 1H), 4,56 (дд, J = 14,6, 5,5 Гц, 1H), 4,21–

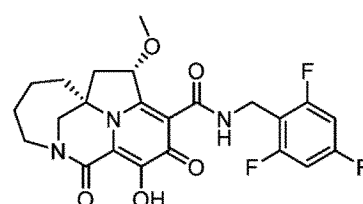
4,11 (м, 1H), 4,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 3,81–3,72 (м, 2H), 3,10–3,02 (м, 1H), 2,33–2,25 (м, 1H), 1,88–1,70 (м, 3H), 1,70–1,59 (м, 1H), 1,51 (дд, J = 14,6, 7,5 Гц, 1H), 1,32–1,24 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –108,87 – –109,07 (м), –112,43 (т, J = 7,2 Гц).

[0367] Пик 4: MS (m/z) 480,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,86 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,28–7,13 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,57 (квд, J = 14,5, 5,7 Гц, 2H), 4,20 (дт, J = 13,4, 6,8 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,79 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,65 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,03 (дт, J = 13,0, 6,1 Гц, 1H), 2,17–2,06 (м, 1H), 2,00 (дд, J = 15,4, 7,3 Гц, 1H), 1,85–1,74 (м, 2H), 1,74–1,61 (м, 1H), 1,35–1,24 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ –109,28 (ддд, J = 9,4, 6,5, 3,0 Гц), –112,43 (т, J = 7,1 Гц).

Пример 12: Получение (6aS,8R)-11-гидрокси-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонинно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (12-1), (6aR,8S)-11-гидрокси-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонинно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (12-2), (6aS,8S)-11-гидрокси-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонинно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (12-3) и (6aR,8R)-11-гидрокси-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонинно[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (12-4):

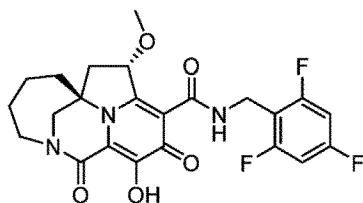


12-1 (пик 1 на основе основного стереоизомера)

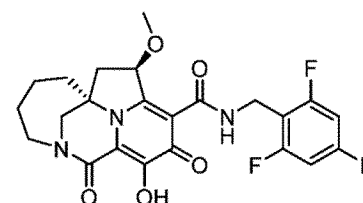


12-2 (пик 2 на основе основного стереоизомера)

Stадия 3



12-3 (пик 1 на основе минорного стереоизомера)



12-4 (пик 2 на основе основного стереоизомера)

Стадия 1. Синтез 11-(бензилокси)-9-йод-8-метокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (12a):

[0368] К раствору 11-(бензилокси)-8-гидрокси-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (0,035 г, 0,071 ммоль), полученного в соответствии с получением промежуточного соединения **9b** в **Примере 9**, в растворе DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли 60% раствор натрия гидрида (0,004 г, 0,107 ммоль). Через 5 мин. добавляли йодметан (0,009 мл, 0,142 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили MeOH, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0–10% раствор смеси MeOH / CH₂Cl₂). Очищенный остаток очищали повторно с помощью колоночной хроматографии (20–100% раствор смеси EtOAc/гексаны) с получением 11-(бензилокси)-9-йод-8-метокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона. MS (*m/z*) 507,10 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 11-(бензилокси)-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (12b):

[0369] К раствору 11-(бензилокси)-9-йод-8-метокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (0,016 г, 0,032 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,026 г, 0,160 ммоль), *i*-Pr₂NEt (0,028 мл, 0,160 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,002 г, 0,002 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и наполняли CO (г) три раза, затем нагревали до 80 °C в течение 4 ч в 1 атмосфере CO (г). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 0,05 н. раствором HCl (1х), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1х) и соевым раствором (1х). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–10% раствор смеси MeOH / CH₂Cl₂) с получением 11-(бензилокси)-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида в виде двух отдельных стереоизомеров.

[0370] Пик 1 (основной): MS (*m/z*) 568,15 [M+H]⁺.

[0371] Пик 2 (минорный): MS (*m/z*) 568,18 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез (6aS,8R)-11-гидрокси-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (12-1), (6aR,8S)-11-гидрокси-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (12-2), (6aS,8S)-11-гидрокси-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (12-3) и (6aR,8R)-11-гидрокси-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (12-4):

[0372] Основной диастереомер 11-(бензилокси)-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (пик 1 из **12b**) разделяли на отдельные стереоизомеры с помощью препаративной SFC на колонке AD-H с использованием 40% соразтворителя MeOH с получением двух отдельных пиков. Каждый из разделенных стереоизомеров растворяли в растворе смеси толуол / TFA (2 мл) в соотношении 1 : 1. Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 30 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанных в названии соединений. Абсолютные конфигурации назначены не подтвержденными.

[0373] Пик 1: MS (m/z) 478,19 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,83 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,32–7,13 (м, 2H), 5,68 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 14,4, 6,1 Гц, 1H), 4,47 (дд, J = 14,4, 5,1 Гц, 1H), 4,18 (дт, J = 13,6, 7,1 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,63 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,02 (дт, J = 12,7, 5,7 Гц, 1H), 2,27 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,13–2,02 (м, 3H), 1,87–1,76 (м, 2H), 1,72–1,61 (м, 1H), 1,31–1,24 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –109,34 (тт, J = 9,7, 6,4 Гц), –112,45 (т, J = 7,3 Гц).

[0374] Пик 2: MS (m/z) 478,18 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,83 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,26–7,16 (м, 2H), 5,68 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 14,5, 6,0 Гц, 1H), 4,47 (дд, J = 14,5, 5,2 Гц, 1H), 4,18 (дт, J = 13,8, 7,1 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,63 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,02 (дт, J = 12,5, 5,7 Гц, 1H), 2,27 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,13–2,03 (м, 3H), 1,86–1,76 (м, 2H), 1,71–1,62 (м, 1H), 1,31–1,24 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –109,34 (ддд, J = 9,0, 6,4, 2,9 Гц), –112,45 (т, J = 7,2 Гц).

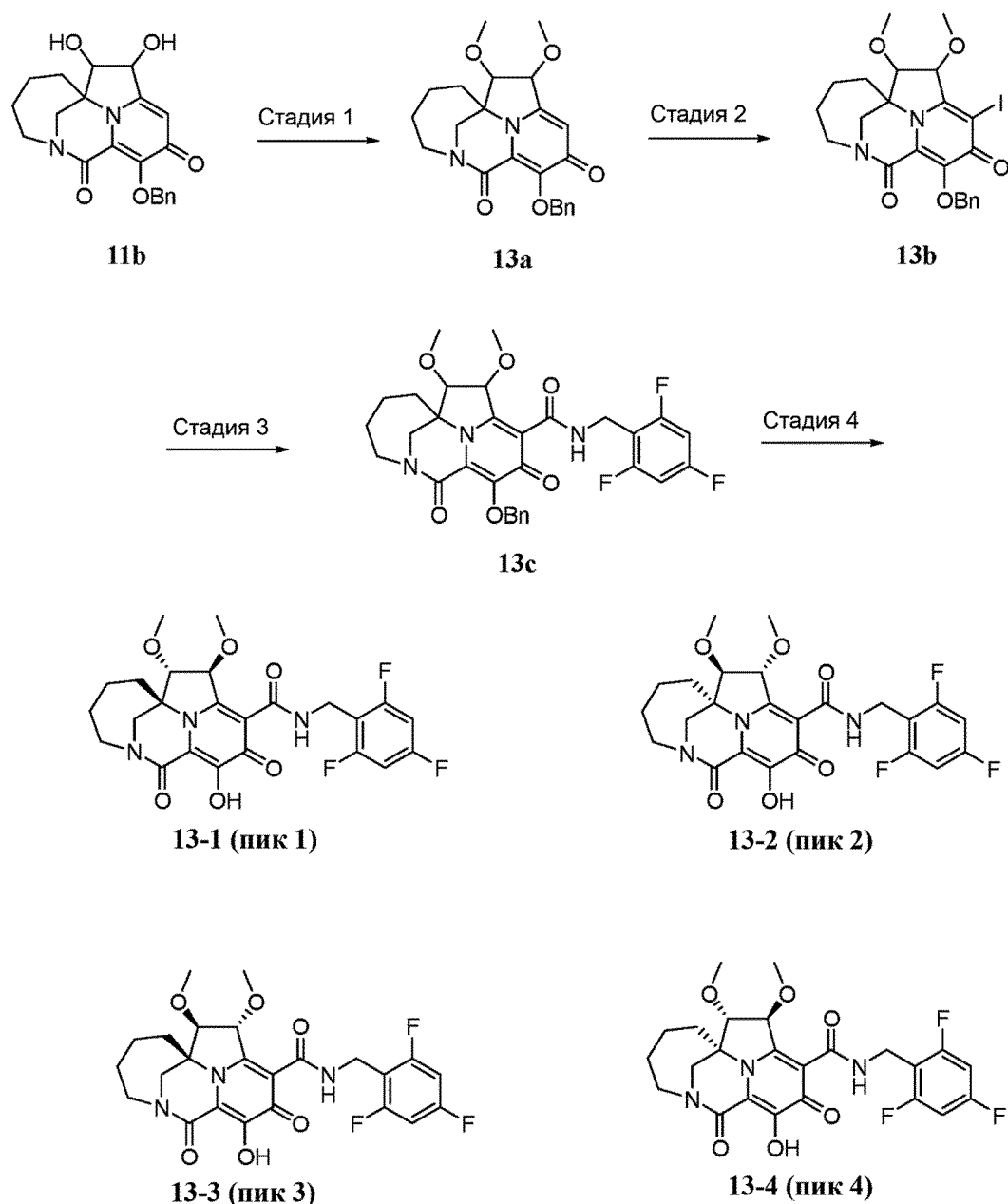
[0375] Минорный диастереомер 11-(бензилокси)-8-метокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (пик 2 из **12b**) разделяли на отдельные стереоизомеры с помощью препаративной SFC на колонке OJ-H с использованием 20% соразвителя EtOH с получением двух отдельных пиков. Каждый из разделенных стереоизомеров растворяли в растворе смеси толуол / TFA (2 мл) в соотношении 1 : 1. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 30 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанных в названии соединений. Абсолютные конфигурации назначены не подтвержденными.

[0376] Пик 1: MS (m/z) 478,12 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,66 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,22–7,14 (м, 2H), 5,37 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,55 (дд, J = 14,3, 6,2 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 14,5, 5,1 Гц, 1H), 4,16 (дт, J = 14,2, 7,6 Гц, 1H), 3,85–3,74 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,09–3,00 (м, 1H), 2,76 (дд, J = 12,4, 7,2 Гц, 1H), 1,89–1,72 (м, 5H), 1,67–1,56 (м, 1H), 1,16–1,05 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –109,64 (ддд, J = 9,4, 6,4, 3,0 Гц), –112,09 (т, J = 7,1 Гц).

[0377] Пик 2: MS (m/z) 478,13 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,67 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,25–7,17 (м, 2H), 5,37 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,56 (дд, J = 14,2, 6,1 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 14,4, 5,0 Гц, 1H), 4,17 (дт, J = 14,0, 7,6 Гц, 1H), 3,87–3,74 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,09–3,01 (м, 1H), 2,77 (дд, J = 12,3, 7,2 Гц, 1H), 1,94–1,75 (м, 5H), 1,69–1,52 (м, 1H), 1,21–1,00 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –109,64 (тт, J = 9,0, 6,1 Гц), –112,09 (т, J = 7,2 Гц).

Пример 13: Получение (6aR,7S,8S)-11-гидрокси-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (13-1),

(6aS,7R,8R)-11-гидрокси-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (13-2), (6aR,7R,8R)-11-гидрокси-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (13-3) и (6aS,7S,8S)-11-гидрокси-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (13-4):



Стадия 1. Синтез 11-(бензилокси)-7,8-диметокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (13a):

[0378] К раствору 11-(бензилокси)-7,8-дигидрокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (0,250 г, 0,654 ммоль), полученного в соответствии с получением промежуточного соединения 11b в Примере 11, в растворе DMF (20 мл) при комнатной температуре добавляли 60% раствор натрия гидроксида (0,063 г, 1,63 ммоль). Через 5 мин. добавляли йодметан (0,163 мл, 2,61 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили MeOH, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% раствор смеси EtOAc / гептан, затем 0–10% раствор смеси MeOH / CH₂Cl₂) с получением 11-(бензилокси)-7,8-диметокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона. MS (*m/z*) 411,28 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 11-(бензилокси)-9-йод-7,8-диметокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона (**13b**):

[0379] К раствору 11-(бензилокси)-7,8-диметокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-дион (0,036 г, 0,088 ммоль) в безводном растворе метанола (1 мл) добавляли 77% раствор *m*-CPBA (0,079 г, 0,351 ммоль) и *N*-йодсукцинимид (0,079 г, 0,351 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли CH₂Cl₂ и промывали 10% водным раствором Na₂SO₃. Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–10% раствор смеси MeOH / CH₂Cl₂) с получением 11-(бензилокси)-9-йод-7,8-диметокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона. MS (*m/z*) 537,08 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез 11-(бензилокси)-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида (**13c**):

[0380] К раствору 11-(бензилокси)-9-йод-7,8-диметокси-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-1,10-диона (0,034 г, 0,064 ммоль) в DMSO (1,4 мл) добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (0,052 г, 0,322 ммоль), *i*-Pr₂NEt (0,056 мл, 0,322 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,004 г, 0,003 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и наполняли CO (г) три раза, затем нагревали до 80 °C в течение 4 ч в 1 атмосфере CO (г). После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали 0,05 н. раствором HCl (1х), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1х) и солевым раствором (1х). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% раствор смеси EtOAc / гептан) с получением 11-(бензилокси)-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида. MS (*m/z*) 598,15 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез (6aR,7S,8S)-11-гидрокси-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида (**13-1**), (6aS,7R,8R)-11-гидрокси-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида (**13-2**), (6aR,7R,8R)-11-гидрокси-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида (**13-3**) и (6aS,7S,8S)-11-гидрокси-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамида (**13-4**):

[0381] 11-(бензилокси)-7,8-диметокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-*cd*]индолизин-9-карбоксамид разделяли на отдельные стереоизомеры с

помощью препаративной SFC на колонке IA с использованием 50% соразтворителя *i*-PrOH (содержащего 0,1% раствор NH₃), с получением четырех отдельных пиков, последовательно пронумерованных как пик 1 – пик 4 в соответствии с порядком элюирования. Каждый из разделенных стереоизомеров растворяли в растворе смеси толуол / TFA (2 мл) в соотношении 1 : 1. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 30 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанных в названии соединений. Абсолютные конфигурации назначены не подтвержденными.

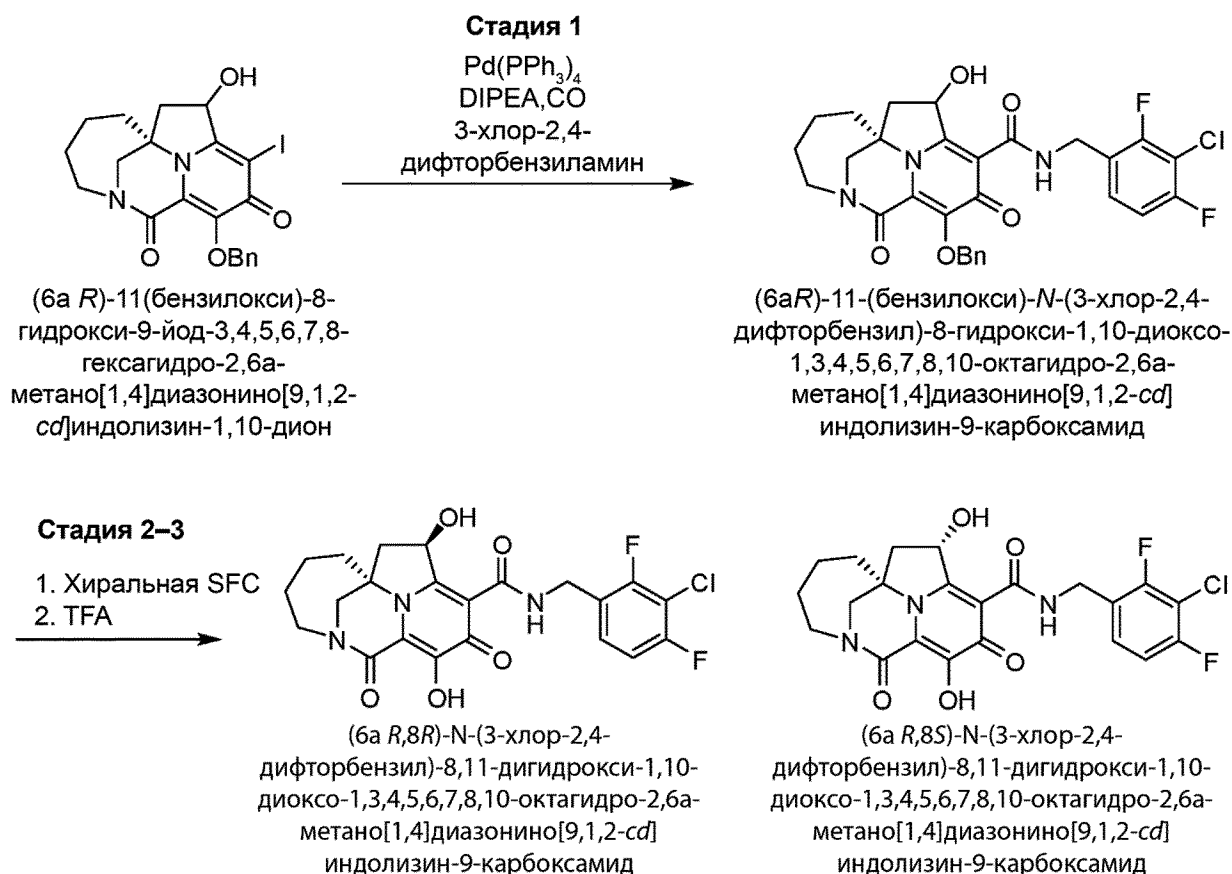
[0382] Пик 1: MS (*m/z*) 508,22 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,32–7,13 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,61 (дд, J = 14,5, 5,9 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 14,5, 5,4 Гц, 1H), 4,20 (дт, J = 13,0, 6,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,04 (дт, J = 12,8, 5,8 Гц, 1H), 2,21–2,07 (м, 1H), 1,94–1,73 (м, 4H), 1,42–1,22 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –109,24 (тт, J = 9,4, 6,3 Гц), –112,28 – –112,58 (м).

[0383] Пик 2: MS (*m/z*) 508,24 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 5,76 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,61 (дд, J = 14,5, 5,9 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 14,5, 5,4 Гц, 1H), 4,26–4,15 (м, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,04 (дт, J = 12,7, 5,9 Гц, 1H), 2,15 (дд, J = 15,5, 10,0 Гц, 1H), 1,92–1,75 (м, 4H), 1,40–1,25 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –109,24 (тт, J = 9,4, 6,3 Гц), –112,45 (т, J = 7,3 Гц).

[0384] Пик 3: MS (*m/z*) 508,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,26–7,09 (м, 2H), 4,89 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,46 (квд, J = 14,4, 5,5 Гц, 2H), 4,14 (дт, J = 14,3, 7,4 Гц, 1H), 4,02–3,81 (м, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,09–3,00 (м, 1H), 2,15–1,99 (м, 1H), 1,89–1,76 (м, 2H), 1,75–1,61 (м, 1H), 1,54 (дд, J = 15,3, 6,5 Гц, 1H), 1,26–1,09 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –109,66 (тт, J = 9,5, 6,2 Гц), –112,01 (т, J = 7,0 Гц).

[0385] Пик 4: MS (*m/z*) 508,21 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,31–7,09 (м, 2H), 4,90 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,47 (квд, J = 14,4, 5,7 Гц, 2H), 4,15 (дт, J = 14,1, 7,4 Гц, 1H), 3,98–3,82 (м, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,10–3,02 (м, 1H), 2,13–2,02 (м, 1H), 1,89–1,78 (м, 2H), 1,75–1,64 (м, 1H), 1,54 (дд, J = 15,2, 6,6 Гц, 1H), 1,28–1,12 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –109,66 (тт, J = 9,1, 6,3 Гц), –112,01 (т, J = 7,1 Гц).

Пример 14: Получение (6aR,8R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (14-1) и (6aR,8S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (14-2):



Синтез (6aR)-11-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида:

[0386] К раствору (6aR)-11-(бензилокси)-8-гидрокси-9-йод-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (0,261 г, 0,530 ммоль) (промежуточное соединение **9b**) в DMSO (10 мл) добавляли 3-хлор-2,4-дифторбензиламин (0,471 г, 2,65 ммоль), *i*-Pr₂NEt (0,462 мл, 2,65 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,031 г, 0,026 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и наполняли CO (г) три раза, затем нагревали до 80 °С в течение 4 ч в 1 атмосфере CO (г). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 0,05 н. раствором HCl (1х), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1х) и соевым раствором (1х). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% раствор смеси EtOAc / гептан) с получением (6aR)-11-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида. MS (*m/z*) 570,15 [M+H]⁺.

Синтез (6aR,8R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (**14-1**) и (6aR,8S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-8,11-дигидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (**14-2**):

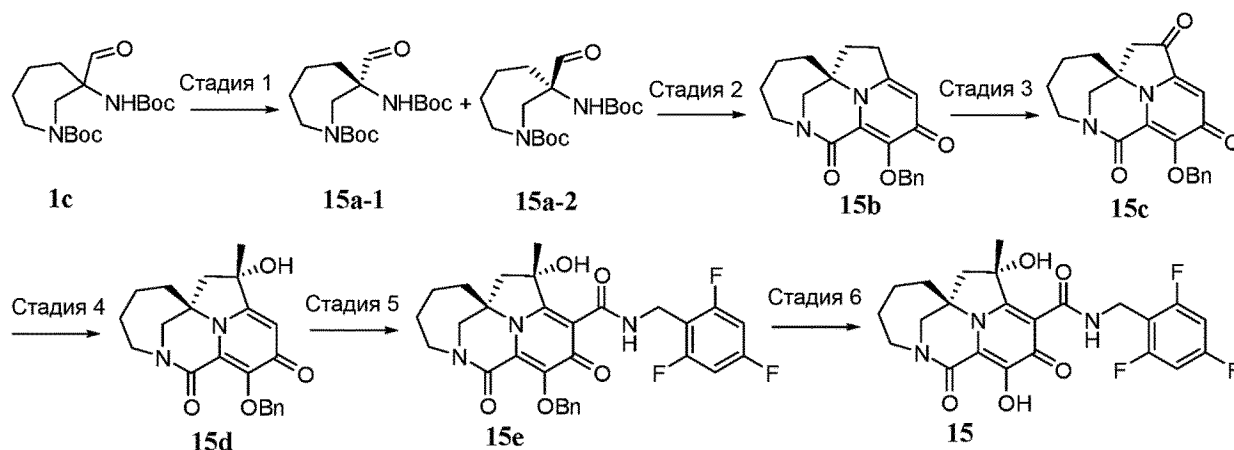
[0387] (6aR)-11-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид разделяли на отдельные

стереоизомеры с помощью препаративной SFC на колонке IB с использованием 45% раствора соразтворителя метанола с получением двух отдельных пиков. Каждый из разделенных стереоизомеров растворяли в растворе толуол / TFA (10 мл для пика 1; 6 мл для пика 2) в соотношении 1 : 1. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 30 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанных в названии соединений.

[0388] Пик 1 (**14-1**): MS (m/z) 480,31 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,84 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,42 (тд, $J = 8,5, 6,2$ Гц, 1H), 7,31 (тд, $J = 8,8, 1,7$ Гц, 1H), 5,67 (дд, $J = 6,7, 3,5$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 4,68–4,54 (м, 2H), 4,18 (дт, $J = 13,0, 7,5$ Гц, 1H), 3,82 (д, $J = 14,2$ Гц, 1H), 3,67 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,05 (ддд, $J = 13,2, 6,5, 4,6$ Гц, 1H), 2,27 (дд, $J = 13,4, 6,8$ Гц, 1H), 2,19 (дд, $J = 15,5, 6,4$ Гц, 1H), 2,14–2,00 (м, 2H), 1,92–1,77 (м, 2H), 1,74–1,59 (м, 1H), 1,30–1,14 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –116,15 (тд, $J = 7,4, 6,1, 2,2$ Гц), –118,37 (д, $J = 8,2$ Гц).

[0389] Пик 2 (**14-2**): MS (m/z) 480,21 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,45 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,43 (тд, $J = 8,4, 6,2$ Гц, 1H), 7,31 (тд, $J = 8,8, 1,7$ Гц, 1H), 5,60 (дд, $J = 9,4, 7,0$ Гц, 1H), 4,64 (квд, $J = 15,1, 5,9$ Гц, 2H), 4,17 (дт, $J = 13,2, 7,4$ Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,06 (дт, $J = 13,2, 5,7$ Гц, 1H), 2,62 (дд, $J = 12,2, 7,1$ Гц, 1H), 2,02–1,90 (м, 2H), 1,90–1,76 (м, 3H), 1,70–1,56 (м, 1H), 1,23–1,08 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –115,86 (ддд, $J = 8,7, 6,1, 2,4$ Гц), –118,16 (д, $J = 8,0$ Гц).

Пример 15: Получение (6aS,8S)-8,11-дигидрокси-8-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксиамида (15**):**



Стадия 1. Разделение *трет*-бутил(*R*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (**15a-1**) и *трет*-бутил(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (**15a-2**):

[0390] Рацемический *трет*-бутил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилат разделяли с помощью хиральной SFC (15% раствор ACN) с получением *трет*-бутила (*R*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (**15a-1**) и *трет*-бутил(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (**15a-2**).

Стадия 2. Синтез (6aS)-11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (15b):

[0391] Указанное в названии соединение синтезировали аналогично 11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диону (1f), с помощью *трет*-бутил(R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (15a-1) вместо трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (1c).

Стадия 3. Синтез (6aS)-11-(бензилокси)-3,4,5,6-тетрагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,8,10(7H)-триона (15c):

[0392] К раствору (6aS)-11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (15b, 2,0 г, 5,7 ммоль) в THF (100 мл) добавляли LiHMDS (1,0 М в THF, 17,1 мл) по каплям при –78 °C, и полученный темный раствор перемешивали в течение 30 мин. O₂ (г) барботировали через реакционную смесь, которую нагревали до комнатной температуры, при этом барботируя O₂ (г) через реакционную смесь в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили MeOH, концентрировали и очищали с помощью CombiFlash (24 г, MeOH / DCM) с получением указанного в названии продукта.

Стадия 4. Синтез (6aS,8S)-11-(бензилокси)-8-гидрокси-8-метил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (15d):

[0393] MeLi (3,1 М в диэтоксиметане, 0,32 мл) с последующим добавлением MeMgBr (3,0 М в THF, 0,165 мл) добавляли к THF (6 мл) при –78 °C, и полученный раствор перемешивали в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор (6aS)-11-(бензилокси)-3,4,5,6-тетрагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,8,10(7H)-триона (15c, 120 мг, 0,33 ммоль) в THF (6 мл) и раствор перемешивали при –78 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой, фильтровали и фильтрат последовательно промывали DCM и MeOH. Фильтрат концентрировали, растворяли в смеси DMF/TFA и очищали с помощью Nilson HPLC (0–100% раствор смеси ACN/H₂O) с получением указанного в названии продукта в виде единственного стереоизомера с предварительным обозначением.

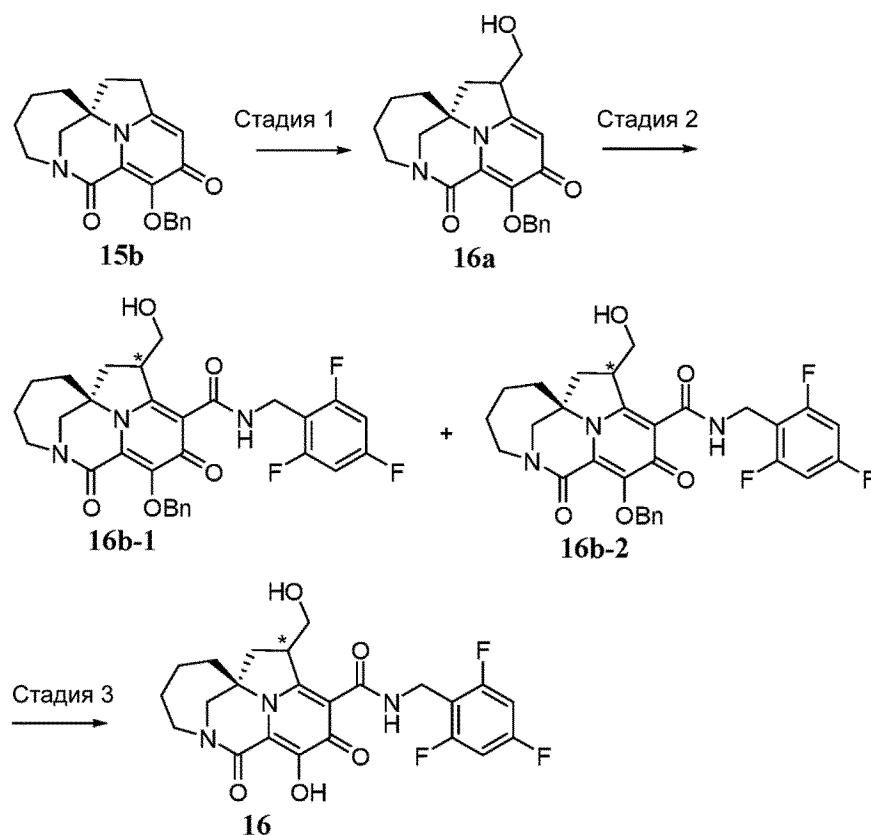
Стадия 5. Синтез (6aS,8S)-11-(бензилокси)-8-гидрокси-8-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (15e):

[0394] Указанное в названии соединение получали аналогично 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамиду (1g) с помощью (6aS, 8S)-11-(бензилокси)-8-гидрокси-8-метил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (15d) вместо 11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (1f). Реакционную смесь очищали с помощью Gilson HPLC (5–100% раствор смеси ACN / H₂O + 0,1% раствор TFA) с получением титульного соединения.

Стадия 6. Синтез (6aS,8S)-8,11-дигидрокси-8-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (15):

[0395] TFA (1 мл) добавляли к раствору (6aS,8S)-11-(бензилокси)-8-гидрокси-8-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (**15e**, 38 мг, 0,0067 ммоль) в толуоле (1 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DMF и очищали с помощью Hilson HPLC (0–100% раствор смеси ACN/H₂O) с получением указанного в названии продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,68 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,35–7,16 (м, 2H), 4,81–4,38 (м, 2H), 4,24–4,12 (м, 1H), 3,86 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,00 (дт, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,41–2,36 (м, 1H), 2,26–2,13 (м, 2H), 1,89–1,71 (м, 5H), 1,69 (с, 3H); MS (*m/z*) 478,2 [M+H]⁺.

Пример 16: Получение (6aS)-11-гидрокси-8-(гидроксиметил)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида: (16)



Стадия 1. Синтез (6aS)-11-(бензилокси)-8-(гидроксиметил)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (**16a**):

[0396] К раствору (6aS)-11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (**15b**, 100 мг, 0,43 ммоль) в THF (4 мл) при –78 °С добавляли LDA (1,0 М в смеси THF / гексаны, 0,86 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. Добавляли раствор 1H-бензотриазол-1-метанола в THF (2 мл) и раствор перемешивали при –78 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили MeOH, концентрировали и очищали с помощью CombiFlash (12 г, MeOH / DCM) с получением требуемого продукта в виде смеси диастереомеров.

Стадия 2. Синтез (6aS,8S)-11-(бензилокси)-8-(гидроксиметил)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (**16b-1**) и (6aS,8R)-

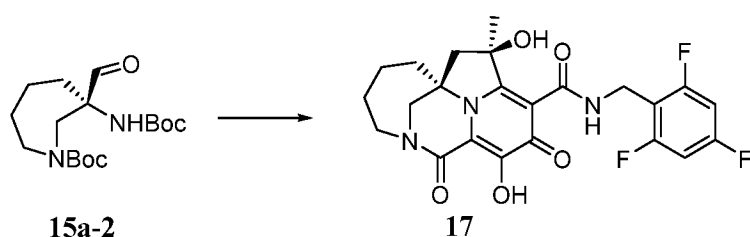
11-(бензилокси)-8-(гидроксиметил)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамида (16b-2):

[0397] Указанные в названии соединения получали аналогично 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамиду (1g) с помощью (6aS)-11-(бензилокси)-8-(гидроксиметил)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-1,10-диона (16a) вместо 11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-1,10-диона (1f). Смесь очищали с помощью Gilson HPLC (5–100% раствор смеси ACN / H₂O + 0,1% раствор TFA) с получением указанных в названии соединений в виде отдельных диастереомеров.

Стадия 3. Синтез (6aS)-11-гидрокси-8-(гидроксиметил)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамида (16):

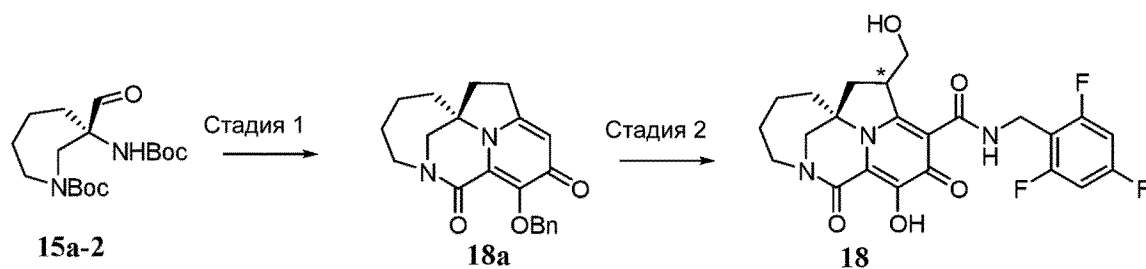
[0398] К раствору (6aS)-11-(бензилокси)-8-(гидроксиметил)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамида (16b-2, пик 2) в толуоле (0,5 мл) добавляли TFA (0,5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в смеси THF / MeOH в соотношении 1 : 1 (1 мл) и добавляли LiOH (2M в H₂O, 0,05 мл). Раствор перемешивали в течение 1,5 ч и добавляли 0,15 мл 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в DMF и очищали с помощью Hilson HPLC (5–100% раствор смеси ACN/H₂O) с получением указанного в названии соединения. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,09 (с, 1H), 6,78–6,57 (м, 2H), 4,75–4,56 (м, 3H), 4,47 (дт, J = 13,7, 6,9 Гц, 1H), 4,09 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 3,73–3,52 (м, 2H), 3,02 (дт, J = 12,9, 6,1 Гц, 1H), 2,47–1,94 (м, 5H), 1,86 (дт, J = 14,7, 7,4 Гц, 1H), 1,83–1,70 (м, 1H), 1,58 (дд, J = 15,8, 7,8 Гц, 1H); MS (m/z) 478,2 [M+H]⁺.

Пример 17: Получение (6aR,8R)-8,11-дигидрокси-8-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамида (17):



[0399] Указанное в названии соединение получали аналогично (6aS,8S)-8,11-дигидрокси-8-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6а-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-сd]индолизин-9-карбоксамиду (15), с помощью трет-бутила (S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (15a-2) вместо (R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (15a-1), стереохимия предварительно обозначена. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,35–7,16 (м, 2H), 4,81–4,38 (м, 2H), 4,24–4,12 (м, 1H), 3,86 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,00 (дт, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,41–2,36 (м, 1H), 2,26–2,13 (м, 2H), 1,89–1,71 (м, 5H), 1,69 (с, 3H); MS (m/z) 478,1 [M+H]⁺.

Пример 18: Получение (6aR)-11-гидрокси-8-(гидроксиметил)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (18):



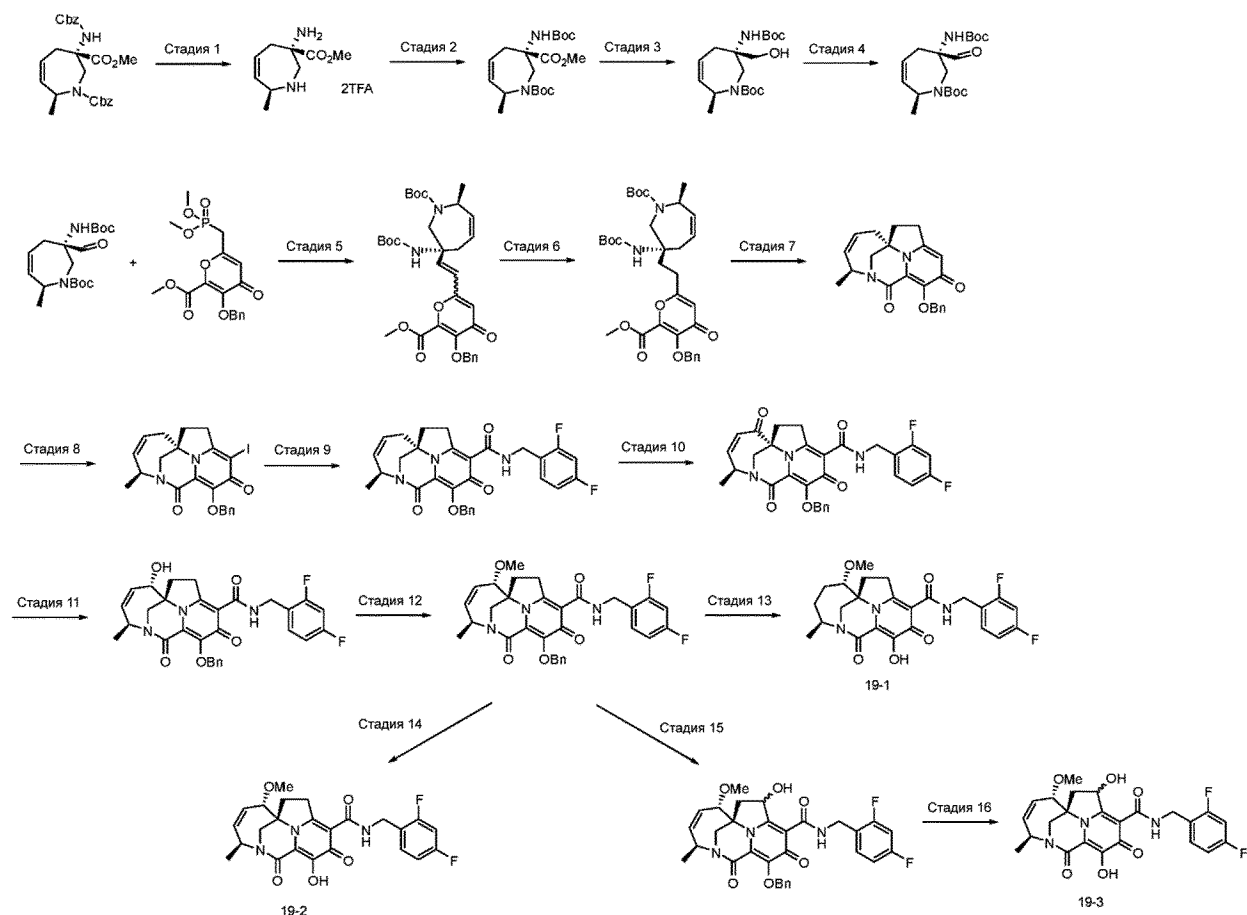
Стадия 1. Синтез (6aR)-11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (18a):

[0400] Указанное в названии соединение синтезировали аналогично 11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диону (1f), с помощью *tert*-бутил(S)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (15a-2) вместо трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (1c).

Стадия 2. Синтез (6aR)-11-гидрокси-8-(гидроксиметил)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (18):

[0401] Указанное в названии соединение получали аналогично (6aS)-11-гидрокси-8-(гидроксиметил)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамиду (16) с помощью (6aR)-11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (18a) вместо (6aS)-11-(бензилокси)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-1,10-диона (15b). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 6,96–6,86 (м, 2H), 4,72–4,56 (м, 2H), 4,37 (дт, J = 14,6, 7,8 Гц, 1H), 4,26 (тт, J = 8,3, 3,8 Гц, 1H), 4,00–3,90 (м, 1H), 3,87 (д, J = 18,4 Гц, 1H), 3,83–3,72 (м, 1H), 3,25–3,11 (м, 1H), 2,37 (дд, J = 13,0, 8,3 Гц, 1H), 2,26 (дд, J = 13,0, 8,8 Гц, 1H), 2,07–1,87 (м, 4H), 1,78 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,32 (квд, J = 15,7, 7,7 Гц, 1H); MS (*m/z*) 478,1 [M+H]⁺.

Пример 19: Получение (1R,11S,14S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3,7-дигидрокси-14-метокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамид (19-1, 19-2 и 19-3)



Стадия 1: синтез соли бис-ТФА метил-(3S, 7S)-3-амино-7-метил-1,2,4,7-тетрагидроазепин-3-карбоксилата

[0402] О1-бензил-О3-метил (3S,7S)-3-(бензилоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1,3-дикарбоксилат (5 г, 11,0 ммоль) нагревали в ТФА (25 мл) при 100 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, полученный остаток выпаривали с помощью EtOAc (8 x 20 мл) и использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS-ESI+ (m/z): расч. Н+ для C₉H₁₆N₂O₂, теорет.: 184,12, обнаруж.: 185,02.

Стадия 2: Синтез О1-трет-бутил О3-метил-(3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1,3-дикарбоксилата:

[0403] Соль бис-ТФА метил-(3S,7S)-3-амино-7-метил-1,2,4,7-тетрагидроазепин-3-карбоксилата (4,556 г, 11,1 моль) растворяли в EtOAc (84,0 мл) при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (13,2 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (7,235 г, 33,2 ммоль). Полученную смесь нагревали до 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расч. Н+ для C₁₉H₃₂N₂O₆, теорет.: 384,23, обнаруж.: 384,746.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(гидроксиметил)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилата:

[0404] О1-трет-бутил О3-метил-(3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1,3-дикарбоксилат (3,756 г, 9,77 ммоль) растворяли в THF (97,0 мл) и охлаждали до 0 °С. Полученную смесь продували азотом перед добавлением 1,0 М ЛАН в THF (12,7 мл, 12,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 минут, а затем удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали повторно до 0 °С, а затем гасили по каплям насыщенным раствором Rochelle. Затем смесь разбавляли EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. Н+ для C₁₈H₃₂N₂O₅, теорет.: 356,23, обнаруж.: 356,837.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-формил-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилата:

[0405] Трет-бутил (3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(гидроксиметил)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилат (3,48 г, 9,76 ммоль) растворяли в DCM (65 мл) и охлаждали до 0 °С. Периодинан Десса-Мартина (6,21 г, 14,6 ммоль) добавляли порциями. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры после добавления и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С, добавляли 1 н. раствор тиосульфата натрия (80 мл), добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (80 мл). Смесь тщательно перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии (80 г силикагеля, 0–40% раствор смеси EtOAc / гексан). LCMS-ESI+ (m/z): расщ. Н+ для C₁₈H₃₀N₂O₅, теорет.: 354,22, обнаруж.: 355,016.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(3R,7S)-3-[(E)-2-(5-бензилокси-6-метоксикарбонил-4-оксопиран-2-ил)винил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилата:

[0406] Метил 3-бензилокси-6-(диметоксифосфорилметил)-4-оксопиран-2-карбоксилат (1,96 г, 5,12 ммоль) растворяли в THF (25 мл) и охлаждали до –78 °С. 1,0 М LDA в смеси THF / гексан (5,12 мл, 5,12 ммоль) добавляли по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при –78 °С в течение 45 минут. После этого в холодную смесь добавляли раствор трет-бутил-(3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-формил-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилата (1,21 г, 3,4 ммоль) в THF (9 мл). Вновь сформированную смесь перемешивали при –78 °С в течение 10 минут, а затем нагревали до –10 °С в течение одного часа и перемешивали при –10 °С в течение еще 60 минут. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором хлорида аммония, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. Н+ для C₃₃H₄₂N₂O₉, теорет.: 610,29, обнаруж.: 610,897.

Стадия 6: Синтез трет-бутил-(3S,7S)-3-[2-(5-бензилокси-6-метоксикарбонил-4-оксопиран-2-ил)этил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилата:

[0407] Раствор трет-бутил-(3R,7S)-3-[(E)-2-(5-бензилокси-6-метоксикарбонил-4-оксопиран-2-ил)винил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2H-азепин-1-карбоксилата (650 мг, 1,06 ммоль) в толуоле (32,5 мл) продували азотом. Поли(метилгидросилоксан) (0,64 г, 10,6 ммоль) добавляли в атмосфере азота с последующим добавлением хлор[1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]меди (I) (78 мг, 0,16 ммоль) и 2,0 М трет-бутоксид натрия в THF (0,16 мл, 0,319 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой, тщательно перемешивали в течение 30 минут, добавляли солевой раствор (20 мл), перемешивали в течение еще 10 минут, экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₃H₄₄N₂O₉, теорет.: 612,30, обнаруж.: 612,746.

Стадия 7: Синтез (1S,11S)-7-бензилокси-11-метил-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11.10.04.15]гексадека-4,7,12-триен-6,9-диона:

[0408] Трет-бутил (3S,7S)-3-[2-(5-бензилокси-6-метоксикарбонил-4-оксопиран-2-ил)этил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2H-азепин-1-карбоксилат (0,41 г, 0,669 ммоль) растворяли в DCM (16 мл) и охлаждали до 0 °C, добавляли TFA медленно по каплям вдоль стороны колбы. Вновь сформированную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, выпаривали совместно с DCM (3 x 5 мл), дополнительно сушили над вакуумной линией в течение 3 часов. Затем остаток растворяли в EtOH (40 мл) и нагревали до 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₂₂H₂₂N₂O₃, теорет.: 362,16, обнаруж.: 363,30.

Стадия 8: Синтез (1S,11S)-7-бензилокси-5-йод-11-метил-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11.10.04.15]гексадека-4,7,12-триен-6,9-диона:

[0409] К раствору (1S,11S)-7-бензилокси-11-метил-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11.10.04.15]гексадека-4,7,12-триен-6,9-диона (640 мг, 1,77 ммоль) в MeOH (34 мл) при комнатной температуре добавляли MCPBA (792 мг, 3,53 ммоль) и NIS (795 мг, 3,53 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80 °C в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM, промывали 1 н. раствором тиосульфата натрия, насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₂₂H₂₁IN₂O₃, теорет.: 488,06, обнаруж.: 489,139.

Стадия 9: Синтез (1S,11S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11.10.04.15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида:

[0410] К раствору (1S,11S)-7-бензилокси-5-йод-11-метил-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11.10.04.15]гексадека-4,7,12-триен-6,9-диона (285 мг, 0,584 ммоль) в DMSO (12 мл) при комнатной температуре добавляли (2,4-дифторфенил)метанамин (418 мг, 2,92 ммоль), а затем DIPEA (377 мг, 2,92 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (33,7 мг, 0,0292 ммоль) и PdCl₂dppf (21,4 мг, 0,0292 ммоль). Полученную смесь дегазировали и продували CO три раза, а затем под баллоном CO, нагревали до 85 °C в

течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным NH_4Cl , соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H^+ для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$, теорет.: 531,20, обнаруж.: 532,203.

Стадия 10: Синтез (1R,11S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-11-метил-6,9,14-триоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида:

[0411] (1S,11S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида (210 мг, 0,395 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). Добавляли диоксид селена (263 мг, 2,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H^+ для $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$, теорет.: 545,18, обнаруж.: 546,174.

Стадия 11: Синтез (1R,11S,14S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-14-гидрокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида:

[0412] Раствор (1R,11S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-11-метил-6,9,14-триоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида (189 мг, 0,346 ммоль) в MeOH (5 мл) охлаждали до 0 °C, затем добавляли $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (129 мг, 0,346 ммоль) с последующим добавлением боргидрида натрия (15,27 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут до ее гашения водой. Реакционную смесь экстрагировали DCM, органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H^+ для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$, теорет.: 547,19, обнаруж.: 548,124.

Стадия 12: Синтез (1R,11S,14S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-14-метокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида:

[0413] Раствор (1R,11S,14S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-14-гидрокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида (100 мг, 0,183 ммоль) в DMF (3,6 мл) охлаждали до 0 °C, добавляли NaH (60% раствор дисперсии в минеральном масле) (9,5 мг, 0,237 ммоль), вновь сформированную смесь перемешивали в течение 10 минут до добавления раствора йодметана (28,5 мг, 0,20 ммоль) в DMF (1 мл). После перемешивания в течение 10 минут при 0 °C реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl , экстрагировали EtOAc, органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. Стереохимия в положении C4 не подтверждена. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H^+ для $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$, теорет.: 561,21, обнаруж.: 562,149.

Стадия 13: Синтез (1R,11S,14S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-7-гидрокси-14-метокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7-диен-5-карбоксамида (19-1):

[0414] К раствору (1R,11S,14S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-14-метокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида (13,5 мг, 0,024 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 20% раствор Pd(OH)₂/C (50% масс. воды) (3,0 мг), затем полученную смесь дегазировали и продували азотом три раза, затем дегазировали и продували водородом три раза перед гидрогенированием под водородным баллоном в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом, фильтровали через фильтр шприца 0,45 мкм, концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₂₄H₂₃F₂N₃O₅, теорет.: 473,18, обнаруж.: 474,263. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 7,53–7,43 (м, 1H), 7,08–6,94 (м, 2H), 4,62 (пд, J = 15,2, 6,1 Гц, 3H), 3,96–3,82 (м, 2H), 3,63–3,57 (м, 1H), 3,57–3,51 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,43–3,32 (м, 2H), 2,92–2,88 (м, 1H), 2,16 (дд, J = 16,1, 3,4 Гц, 1H), 2,00–1,81 (м, 3H), 1,28 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,24–1,16 (м, 1H).

Стадия 14: Синтез (1R,11S,14S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-7-гидрокси-14-метокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида (19-2):

[0415] (1R,11S,14S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-14-метокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамид (6 мг, 0,0107 ммоль) обрабатывали смесью толуол / TFA в соотношении 1 : 1 (3,0 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₂₄H₂₃F₂N₃O₅, теорет.: 471,16, обнаруж.: 472,203. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,79 (с, 1H), 7,39 (тд, J = 8,7, 6,5 Гц, 1H), 6,92–6,76 (м, 2H), 5,66 (дт, J = 11,6, 3,2 Гц, 1H), 5,52 (ддд, J = 11,5, 2,6, 1,6 Гц, 1H), 5,36 (дкв, J = 7,2, 2,6 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,28 (кв, J = 3,0 Гц, 1H), 4,07–3,92 (м, 2H), 3,63 (ддд, J = 18,7, 10,1, 8,4 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,72 (дд, J = 12,8, 8,3 Гц, 1H), 1,78 (дт, J = 12,7, 9,7 Гц, 1H), 1,38 (д, J = 7,3 Гц, 3H).

Стадия 15: Синтез (1R,11S,14S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-гидрокси-14-метокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида:

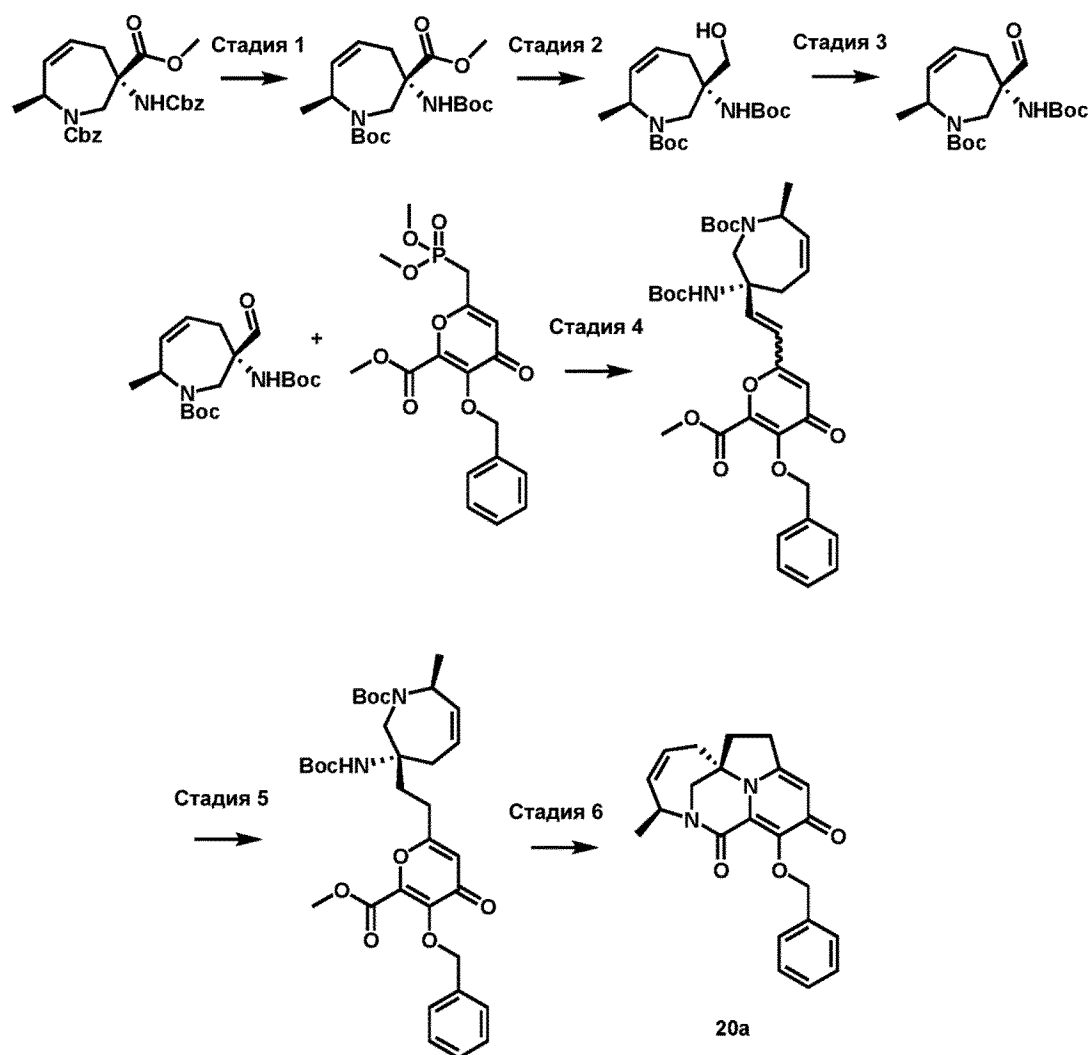
[0416] Раствор (1R,11S,14S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-14-метокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида (41,8 мг, 0,0744 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до –78 °С, добавляли 1,0 M LHMDs THF (0,373 мл, 0,373 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 25 минут, а затем к холодной смеси по каплям добавляли раствор 2-(бензолсульфонил)-3-фенилоксазиридина (77,8 мг, 0,298 ммоль) в THF (0,8 мл). После перемешивания при –78 °С в течение 30 минут реакционную смесь нагревали до –10 °С и перемешивали при этой температуре в течение 90 минут. Реакционную смесь гасили MeOH, концентрировали, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₁H₂₉F₂N₃O₆, теорет.: 577,20, обнаруж.: 578,211.

Стадия 16: Синтез (1R,11S,14S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3,7-дигидрокси-14-метокси-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида (19-3):

[0417] Остаток из предыдущей стадии растворяли в толуоле (0,3 мл), охлаждали до 0 °С, добавляли TFA (0,3 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры при расплавлении льда и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали,

растворяли в DMF, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₂₄H₂₃F₂N₃O₆, теорет.: 487,16, обнаруж.: 488,255. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,14 (с, 1H), 7,46–7,33 (м, 1H), 6,93–6,79 (м, 2H), 5,73 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 5,67 (дт, J = 11,5, 3,2 Гц, 1H), 5,53 (ддд, J = 11,5, 2,6, 1,6 Гц, 1H), 5,42–5,32 (м, 1H), 4,68 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,13 (кв, J = 3,0 Гц, 1H), 4,05 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,25 (с, 4H), 3,18–3,08 (м, 2H), 1,90 (дд, J = 12,8, 7,9 Гц, 1H), 1,40 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 20a:



Стадия 1: синтез соли бис-TFA метил-(3S, 7S)-3-амино-7-метил-1,2,4,7-тетрагидроазепин-3-карбоксилата

[0418] О1-бензил-О3-метил (3S,7S)-3-(бензилоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2H-азепин-1,3-дикарбоксилат (5г, 11,0 ммоль) нагревали в TFA (25 мл) при 100 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, полученный остаток выпаривали с помощью EtOAc (8 x 20 мл) и использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₉H₁₆N₂O₂, теорет.: 184,12, обнаруж.: 185,02. Соль бис-TFA метил-(3S,7S)-3-амино-7-метил-1,2,4,7-тетрагидроазепин-3-карбоксилата (4,556 г, 11,1 моль) растворяли в EtOAc (84,0 мл) при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (13,2 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (7,235 г, 33,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70 °С в

течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₁₉H₃₂N₂O₆, теорет.: 384,23, обнаруж.: 384,746.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(гидроксиметил)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилата:

[0419] О1-трет-бутил О3-метил-(3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1,3-дикарбоксилат (3,756 г, 9,77 ммоль) растворяли в THF (97,0 мл) и охлаждали до 0 °С. Полученную смесь продували азотом перед добавлением 1,0 M LAN в THF (12,7 мл, 12,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 минут, а затем удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали обратно до 0 °С и гасили по каплям насыщенным раствором Rochelle. Затем смесь разбавляли EtOAc, органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₁₈H₃₂N₂O₅, теорет.: 356,23, обнаруж.: 356,837.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-формил-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилата:

[0420] трет-бутил (3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(гидроксиметил)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилат (3,48 г, 9,76 ммоль) растворяли в DCM (65 мл) и охлаждали до 0 °С. Периодинан Десса-Мартина (6,21 г, 14,6 ммоль) добавляли порциями. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры после добавления и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С, добавляли 1 н. раствор тиосульфата натрия (80 мл), добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (80 мл). Смесь тщательно перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии (80 г силикагеля, 0–40% раствор смеси EtOAc / гексан). LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₁₈H₃₀N₂O₅, теорет.: 354,22, обнаруж.: 355,016.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(3R,7S)-3-[(E)-2-(5-бензилокси-6-метоксикарбонил-4-оксопиран-2-ил)винил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилата:

[0421] Метил 3-бензилокси-6-(диметоксифосфорилметил)-4-оксопиран-2-карбоксилат (1,96 г, 5,12 ммоль) растворяли в THF (25 мл) и охлаждали до –78 °С. 1,0 M LDA в смеси THF / гексан (5,12 мл, 5,12 ммоль) добавляли по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при –78 °С в течение 45 минут. После этого в холодную смесь добавляли раствор трет-бутил-(3S,7S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-формил-7-метил-4,7-дигидро-2Н-азепин-1-карбоксилата (1,21 г, 3,4 ммоль) в THF (9 мл). Вновь сформированную смесь перемешивали при –78 °С в течение 10 минут, а затем нагревали до –10 °С в течение одного часа и перемешивали при –10 °С в течение еще 60 минут. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором хлорида

аммония, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₃H₄₂N₂O₉, теорет.: 610,29, обнаруж.: 610,897.

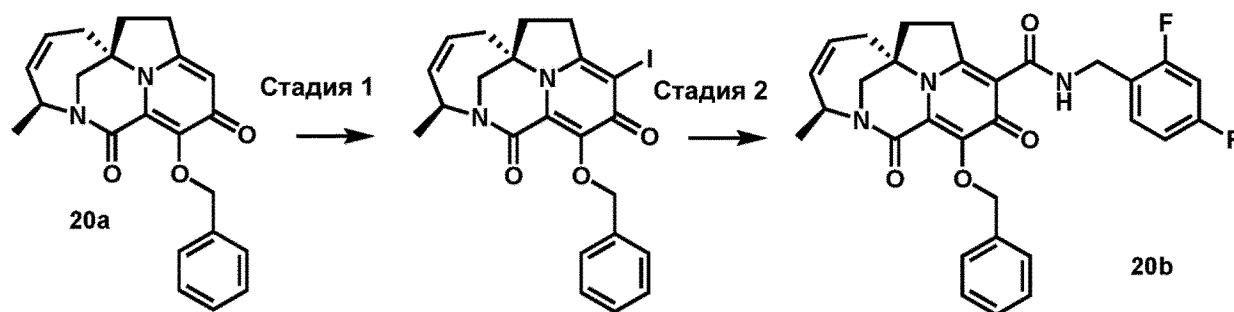
Стадия 5: Синтез трет-бутил-(3S,7S)-3-[2-(5-бензилокси-6-метоксикарбонил-4-оксопиран-2-ил)этил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2H-азепин-1-карбоксилата:

[0422] Раствор трет-бутил-(3R,7S)-3-[(E)-2-(5-бензилокси-6-метоксикарбонил-4-оксопиран-2-ил)винил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2H-азепин-1-карбоксилата (650 мг, 1,06 ммоль) в толуоле (32,5 мл) продували азотом. Поли(метилгидросилоксан) (0,64 г, 10,6 ммоль) добавляли в атмосфере азота, а затем добавляли хлор[1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]медь (I) (78 мг, 0,16 ммоль) и 2,0 М трет-бутоксид натрия в THF (0,16 мл, 0,319 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой, тщательно перемешивали в течение 30 минут, добавляли солевой раствор (20 мл), перемешивали в течение еще 10 минут, экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₃H₄₄N₂O₉, теорет.: 612,30, обнаруж.: 612,746.

Стадия 6: Синтез (1S,11S)-7-бензилокси-11-метил-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11.10.04.15]гексадека-4,7,12-триен-6,9-диона:

[0423] трет-бутил (3S,7S)-3-[2-(5-бензилокси-6-метоксикарбонил-4-оксопиран-2-ил)этил]-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-метил-4,7-дигидро-2H-азепин-1-карбоксилат (0,41 г, 0,669 ммоль) растворяли в DCM (16 мл) и охлаждали до 0 °C, добавляли TFA медленно по каплям вдоль стороны колбы. Вновь сформированную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, выпаривали совместно с DCM (3 x 5 мл), дополнительно сушили над вакуумной линией в течение 3 часов. Затем остаток растворяли в EtOH (40 мл) и нагревали до 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. LCMS-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₂₂H₂₂N₂O₃, теорет.: 362,16, обнаруж.: 363,30.

Промежуточное соединение 20b:



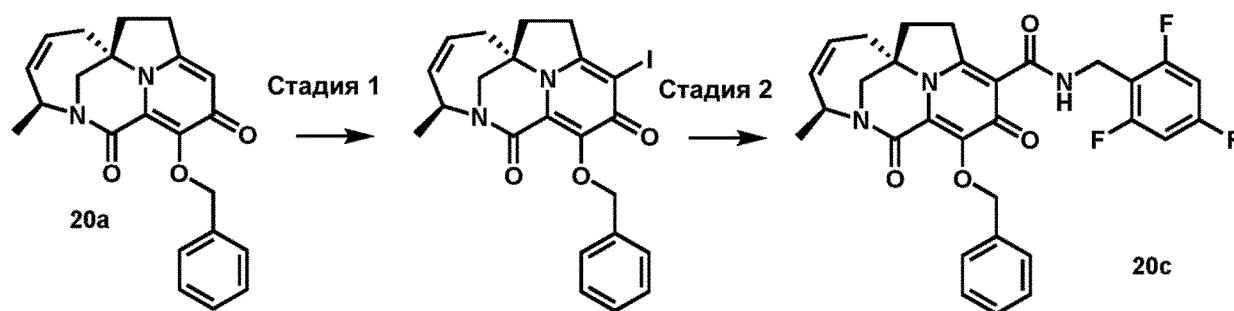
Стадия 1: Синтез (1S,11S)-7-бензилокси-5-йод-11-метил-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11.10.04.15]гексадека-4,7,12-триен-6,9-диона:

[0424] К раствору (1S,11S)-7-бензилокси-11-метил-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-6,9-диона (640 мг, 1,77 ммоль) в MeOH (34 мл) при комнатной температуре добавляли MCPBA (792 мг, 3,53 ммоль) и NIS (795 мг, 3,53 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80 °С в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM, промывали 1 н. раствором тиосульфата натрия, насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,68–7,57 (м, 2H), 7,39–7,26 (м, 3H), 5,64–5,51 (м, 2H), 5,51–5,39 (м, 2H), 5,15 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,30–3,19 (м, 3H), 2,59–2,49 (м, 2H), 2,25–2,09 (м, 2H), 1,23 (д, J = 5,8 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₂₂H₂₁N₂O₃: 489,07, обнаруж.: 489,1.

Стадия 2: Синтез (1S,11S)-7-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-11-метил-6,9-диоксо-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-5-карбоксамида:

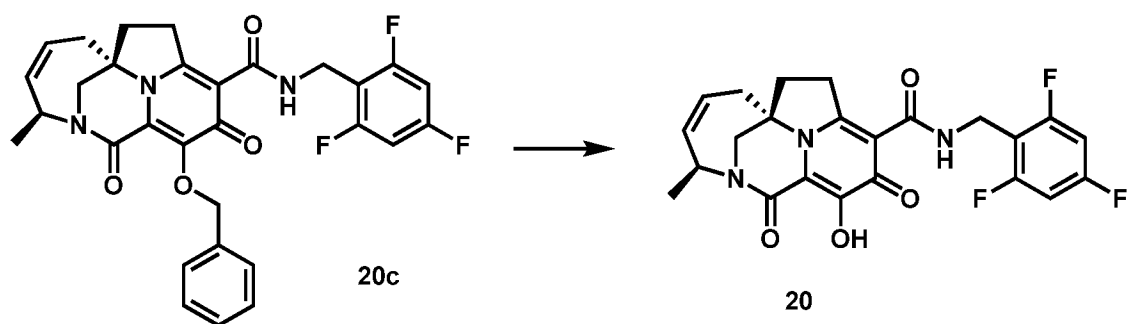
[0425] К раствору (1S,11S)-7-бензилокси-5-йод-11-метил-10,15-дiazатетрацикло[6.6.1.11,10.04,15]гексадека-4,7,12-триен-6,9-диона (285 мг, 0,584 ммоль) в DMSO (12 мл) при комнатной температуре добавляли (2,4-дифторфенил)метанамин (418 мг, 2,92 ммоль), а затем DIPEA (377 мг, 2,92 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (33,7 мг, 0,0292 ммоль) и PdCl₂dppf (21,4 мг, 0,0292 ммоль). Полученную смесь дегазировали и продували CO три раза, а затем под баллоном CO, нагревали до 85 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным NH₄Cl, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением **промежуточного соединения 20b**. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₃₀H₂₇F₂N₃O₄, теорет. 531,20, обнаруж.: 532,203.

Промежуточное соединение 20с:



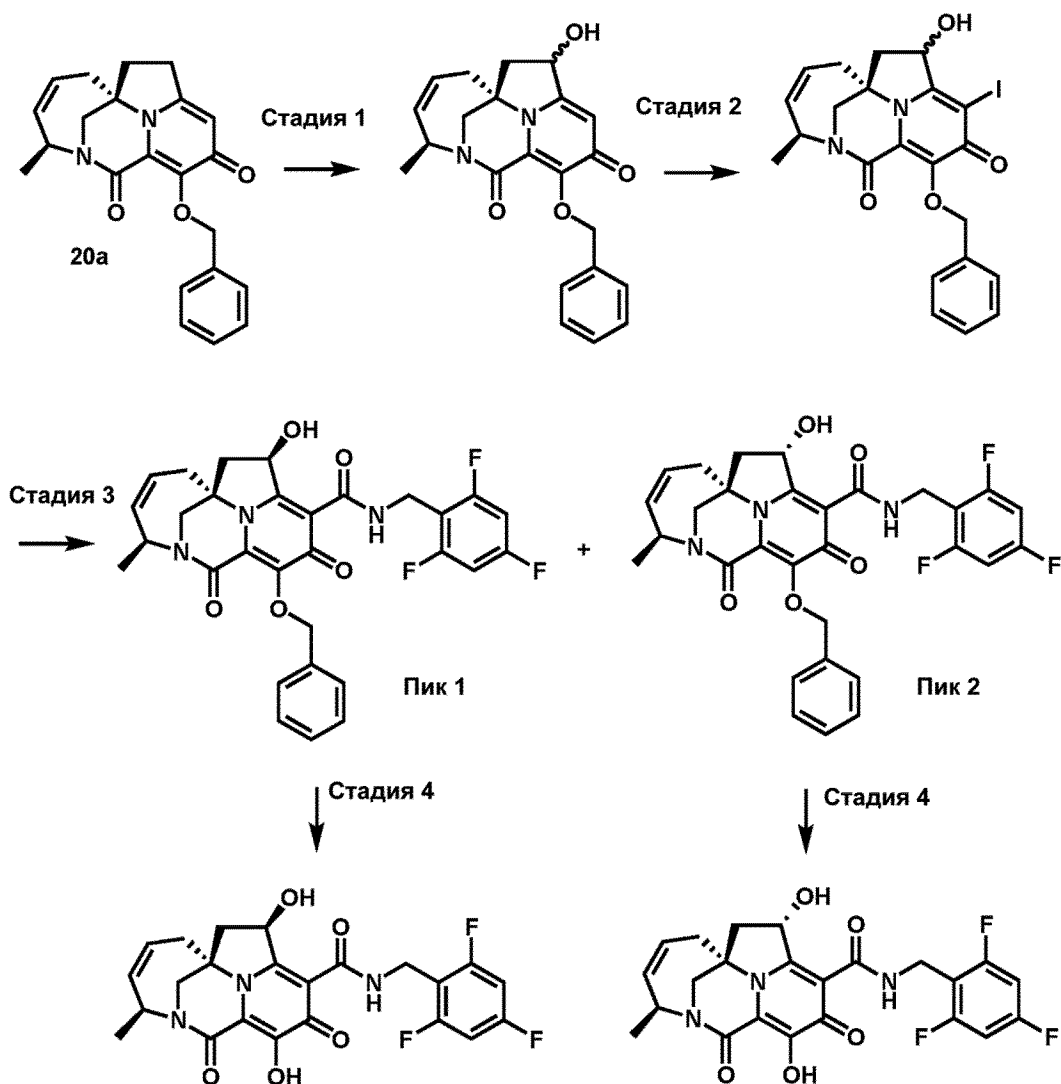
[0426] Промежуточное соединение **20с** получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения **20b**. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,83 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,61–7,49 (м, 2H), 7,39–7,27 (м, 3H), 6,72–6,59 (м, 2H), 5,59 (ддд, J = 13,0, 7,3, 3,8 Гц, 1H), 5,50–5,40 (м, 3H), 5,19 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,10 (дд, J = 18,5, 8,4 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,49 (ддд, J = 19,0, 11,7, 7,9 Гц, 1H), 3,07 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 2,52 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 2,22 (дд, J = 12,8, 7,8 Гц, 1H), 1,93 (тд, J = 12,2, 8,8 Гц, 1H), 1,28 (д, J = 7,2 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₃₀H₂₆F₃N₃O₄: 550,19, обнаруж.: 550,2.

Пример 20: Получение (3S,6aS)-11-гидрокси-3-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,6,7,8,10-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (20):



[0427] К промежуточному соединению **20c** (20 мг) добавляли толуол (0,75 мл), затем TFA (0,75 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере окружающей среды при 20 °С с контролем с помощью LCMS до израсходования всего исходного материала. Реакционную смесь развели ацетилнитрилом и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% метанола в дихлорметане) приводила к образованию соединения **20**. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,59 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 8,7, 7,5 Гц, 2H), 5,62 (ддт, J = 8,1, 4,4, 2,0 Гц, 1H), 5,58–5,48 (м, 1H), 5,48–5,36 (м, 1H), 4,66 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,17 (дд, J = 19,1, 9,2 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,51 (ддд, J = 18,9, 11,2, 7,9 Гц, 1H), 3,34 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 2,57 (дд, J = 16,5, 8,3 Гц, 1H), 2,56–2,45 (м, 1H), 2,30 (дд, J = 12,8, 7,8 Гц, 1H), 2,10–1,97 (м, 1H), 1,37 (д, J = 7,3 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расч. для C₂₃H₂₀F₃N₃O₄: 460,1, обнаруж.: 460,2.

Пример 21: Получение (3S,6aR,8R)-8,11-дигидрокси-3-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,6,7,8,10-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида и (3S,6aR,8S)-8,11-дигидрокси-3-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,6,7,8,10-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (21-1 и 21-2):



[0428] Стадия 1. К 20a (25 мг) добавляли THF (0,7 мл). Реакционную колбу охлаждали до $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем по каплям добавляли LiHMDS (1 М в THF, 50 мкл). Через 5 мин при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли (рац)-3-фенил-2-(фенилсульфонил)-1,2-оксазиридин (36 мг, 2 экв.) в виде раствора в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 30 мин. добавляли больше LiHMDS (1 М в THF, 30 мкл), затем еще добавляли оксазиридин Дэвиса (36 мг) в THF (1 мл). Реакционную смесь медленно нагревали в течение 60 минут до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем ее гасили добавлением метанола. Смесь удаляли из охлаждающей бани и концентрировали в вакууме. При очистке с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0–20% раствор MeOH в DCM) получали необходимый продукт в виде смеси диастереомеров. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: 379,17, обнаруж.: 379,3.

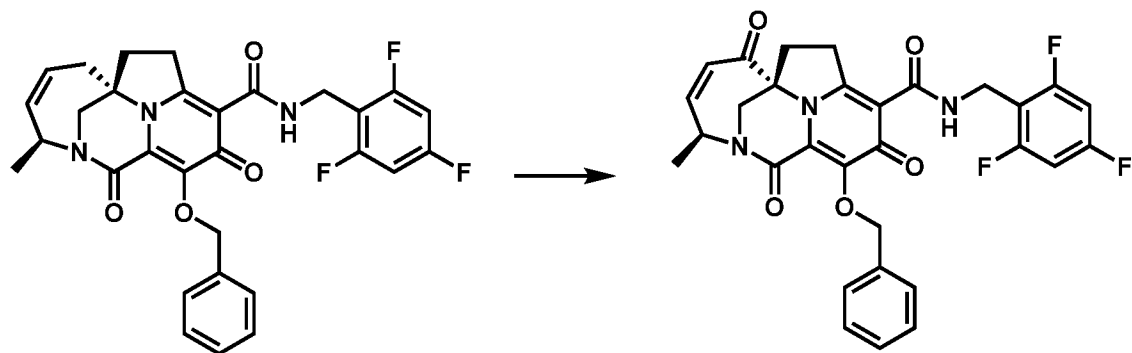
[0429] Стадия 2. К продукту из стадии 1 (28 мг) добавляли mCPBA (66 мг, 4 экв.), затем NIS (66 мг, 4 экв.), затем MeOH (3 мл). Вialsу закупоривали в атмосфере окружающей среды и перемешивали в блоке нагрева металла при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 1 час реакционную смесь оставляли остывать до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь разбавляли DCM, затем промывали 1 н. водн. раствором тиосульфата натрия, затем один раз насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Объединенные водные фазы экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. При очистке с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0–20% раствор MeOH в DCM) получали необходимый продукт. LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$: 505,06, обнаруж.: 505,1.

[0430] Стадия 3. К продукту из стадии 2 (35 мг) в атмосфере аргона в DMSO (1,5 мл) добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (56 мг, 5 экв.), затем DIPEA (60 мкл, 5 экв.). Колбу пять раз перемешивали между атмосферой высокого вакуума и CO. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (4 мг, 0,05 экв.). Колбу повторно перемешивали пять раз между атмосферой высокого вакуума и CO, затем реакционную смесь нагревали до 85 °С в блоке нагрева металла в течение 2 часов, при этом весь исходный материал был израсходован при LCMS. Реакционную смесь оставляли остывать до 20 °С. Разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали 0,2 н. HCl (2х), затем водой (2х), затем соевым раствором (1х). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. При очистке с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (25–100% раствор этилацетата в гексане) получали необходимый продукт в виде смеси диастереомеров. Дополнительная очистка с помощью хиральной SFC (колонок Daicel Chiralpak AD-H, 50% раствор iPrOH в CO₂ с модификатором NH₃) приводила к образованию двух диастереомеров. Пик 1 (элюируемый ранее продукт, структура предварительно обозначена): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,78 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,59–7,53 (м, 2H), 7,37–7,29 (м, 3H), 6,68 (дд, J = 8,7, 7,5 Гц, 2H), 5,69 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,66–5,57 (м, 1H), 5,49 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 5,48–5,42 (м, 2H), 5,18 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 14,5, 5,9 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 14,5, 5,5 Гц, 1H), 3,82 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 2,90 (дд, J = 16,6, 8,9 Гц, 1H), 2,69 (дкв, J = 16,7, 3,5 Гц, 1H), 2,37 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 2,10 (дд, J = 14,0, 7,4 Гц, 1H), 1,27 (д, J = 7,3 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₃₀H₂₆F₃N₃O₅: 566,19, обнаруж.: 566,2. Пик 2 (элюируемый позднее продукт, структура предварительно обозначена): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,42 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,56–7,45 (м, 2H), 7,39–7,27 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 6,68 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 5,70 (дд, J = 9,3, 7,4 Гц, 1H), 5,64–5,54 (м, 1H), 5,52–5,38 (м, 3H), 5,23 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,82 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,14 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 12,9, 7,3 Гц, 1H), 2,55–2,39 (м, 2H), 2,01 (дд, J = 12,9, 9,3 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 7,2 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₃₀H₂₆F₃N₃O₅: 566,19, обнаруж.: 566,2.

[0431] Стадия 4. К пику 1 на стадии 3 добавляли толуол, затем TFA. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С с контролем с помощью LCMS до израсходования исходного материала. Реакционную смесь разводили ацетилнитрилом и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью обращенно-фазовой препаративной LCMS (ацетонитрил / вода, 0,1% модификатор TFA) приводила к образованию 21-1. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,68 (с, 1H), 6,86 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 5,62 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 5,49 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,63 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,95 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,35 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 2,81 (дд, J = 17,0, 8,7 Гц, 1H), 2,65 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 2,28 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 1,29 (д, J = 6,9 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₀F₃N₃O₅: 476,14, обнаруж.: 476,3.

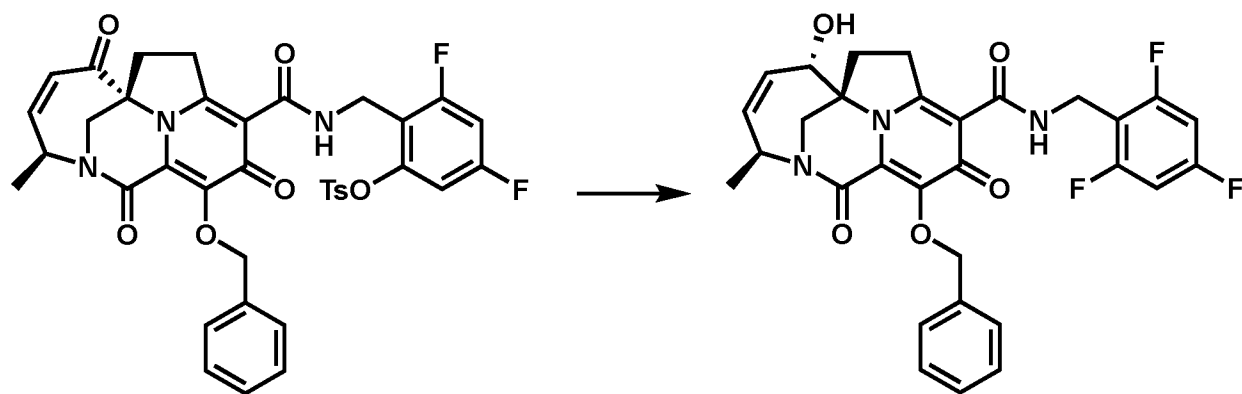
[0432] Стадия 4. К пику 2 на стадии 3 добавляли толуол, затем TFA. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С с контролем с помощью LCMS до израсходования исходного материала. Реакционную смесь разводили ацетилнитрилом и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC (ацетонитрил / вода, 0,1% модификатор TFA) приводила к образованию 21-2. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 11,34 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,86 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 5,58 (дт, J = 8,1, 6,0 Гц, 2H), 5,48 (дт, J = 11,7, 2,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,73–4,53 (м, 2H), 3,96 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,48 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 2,76 (дд, J = 12,7, 7,2 Гц, 1H), 2,56 (дд, J = 16,8, 8,6 Гц, 1H), 2,46–2,34 (м, 1H), 2,02–1,96 (м, 1H), 1,30 (д, J = 7,2 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₀F₃N₃O₅: 476,14, обнаруж.: 476,2.

Промежуточное соединение 22a



[0433] В вialsу с завинчивающейся крышкой в атмосфере аргона добавляли **20с** (130 мг), затем диоксан (4,8 мл), затем диоксид селена (210 мг, 8 экв.). Вialsу закрывали в атмосфере аргона и перемешивали при 100 °С в течение 6 часов. Смесь фильтровали через целит с удалением нерастворимых веществ, промывали этилацетатом и концентрировали в вакууме. При очистке с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (25–100% раствор этилацетата в гексане) получали **22a**. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,74 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,60–7,49 (м, 2H), 7,41–7,26 (м, 3H), 6,67 (дд, J = 8,8, 7,5 Гц, 2H), 6,28 (дд, J = 11,9, 2,5 Гц, 1H), 5,99 (дд, J = 11,9, 1,7 Гц, 1H), 5,60 (квт, J = 7,5, 2,2 Гц, 1H), 5,46 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,11 (дд, J = 18,8, 8,8 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,81 (ддд, J = 18,8, 10,9, 8,5 Гц, 1H), 3,45 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 2,31 (дд, J = 13,3, 8,4 Гц, 1H), 2,03–1,93 (м, 1H), 1,39 (д, J = 7,4 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺, рассч. для C₃₀H₂₆F₃N₃O₅: 564,2, обнаруж.: 564,1.

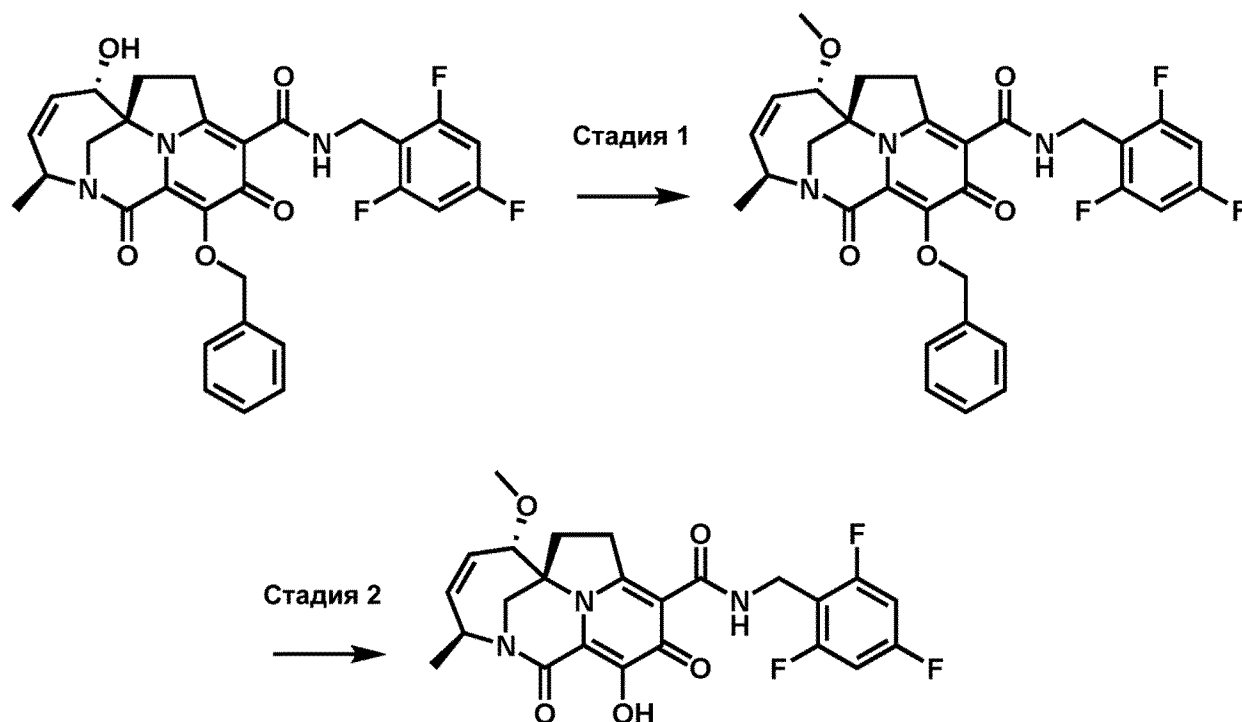
Промежуточное соединение 22b



[0434] В стеклянную вialsу с завинчивающейся крышкой, заполненную промежуточным соединением **22a** (80 мг), добавляли метанол (4 мл), затем гептагидрат хлорида церия (69 мг, 1,3 экв.), затем боргидрид натрия (5,5 мг, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин., гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем экстрагировали смесью дихлорметан:метанол в соотношении 95:5. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения **22b**, которое использовали в последующих стадиях без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,89–10,77 (м, 1H), 7,60–7,50 (м, 2H), 7,39–7,29 (м, 3H), 6,67 (дд, J = 8,7, 7,5 Гц, 2H), 5,56 (дт, J = 11,4, 3,2 Гц, 1H), 5,47–5,40 (м, 1H), 5,38 (дт, J = 7,2, 2,3 Гц, 1H), 5,32–5,26 (м, 1H), 5,19 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,74 (дд, J = 14,5, 6,6

Гц, 1H), 4,47 (дд, J = 14,4, 4,6 Гц, 1H), 3,94–3,78 (м, 2H), 3,68–3,54 (м, 1H), 3,05 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 2,72 (дд, J = 12,7, 8,4 Гц, 1H), 1,72–1,64 (м, 1H), 1,26 (д, J = 7,3 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺, расч. для C₃₀H₂₆F₃N₃O₅: 566,2, обнаруж.: 566,2.

Пример 22: Получение (3S,6S,6aR)-11-гидрокси-6-метокси-3-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,6,7,8,10-гексагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамида (22):

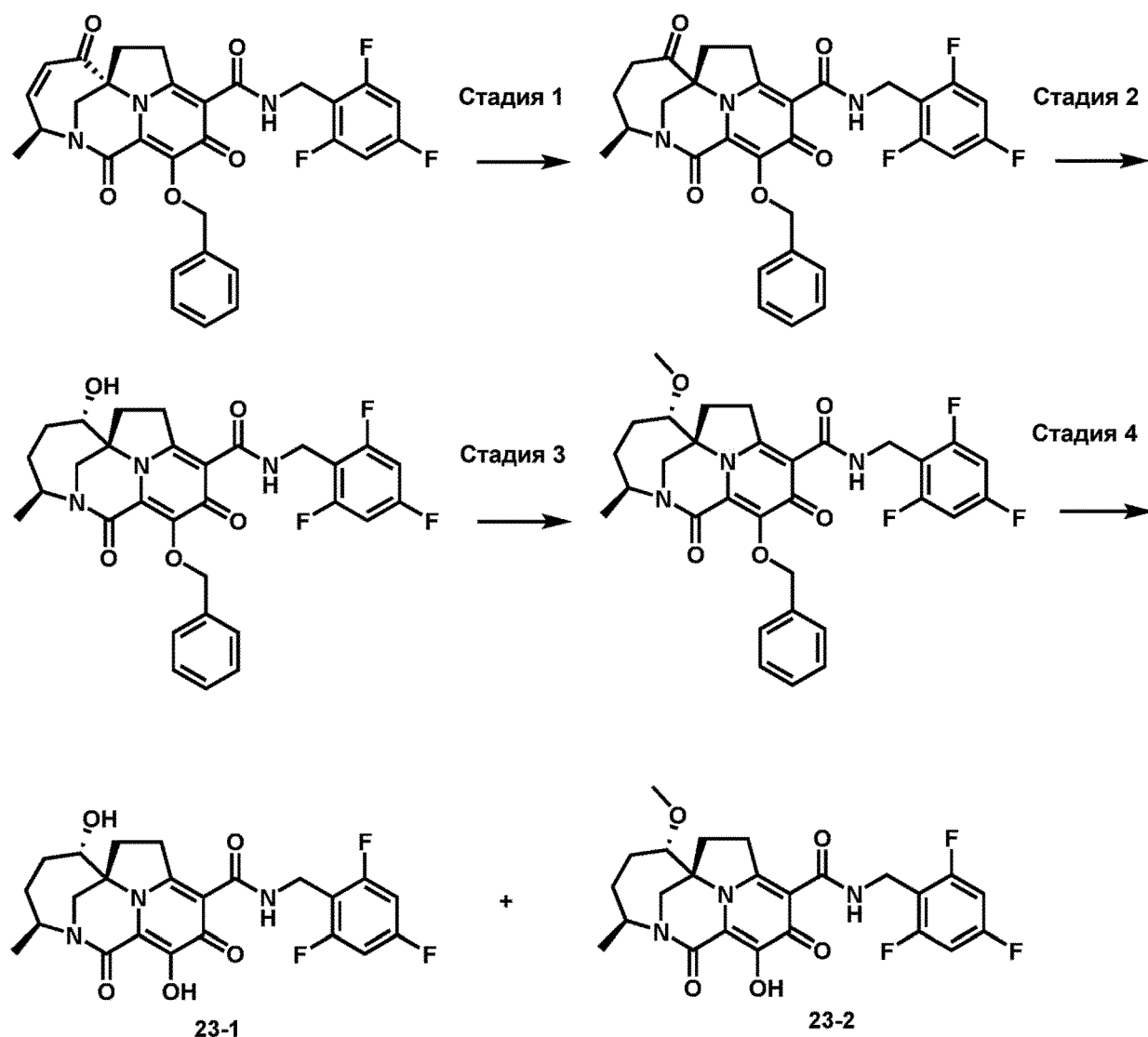


[0435] Стадия 1. В стеклянную вialу загружали промежуточное соединение **22b** (80 мг) в атмосфере аргона, добавляли DMF (2,8 мл). Вialу охлаждали до 0 °C, затем добавляли NaN (60% раствор в минеральном масле, 7,4 мг, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин., затем добавляли MeI (10 мкл, 1,1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и соевым раствором. Объединенные водные фазы обратно экстрагировали с помощью дополнительного этилацетата. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 25 до 100% раствора этилацетата в гексане) получали необходимый продукт. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,87 (с, 1H), 7,62–7,53 (м, 2H), 7,35 (дд, J = 8,0, 6,1 Гц, 3H), 6,76–6,63 (м, 2H), 5,62 (дт, J = 11,4, 3,1 Гц, 1H), 5,53 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 5,50–5,45 (м, 1H), 5,42 (дкв, J = 7,5, 2,3 Гц, 1H), 5,24 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 4,26 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 18,5, 8,9 Гц, 1H), 3,85 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,62 (ддд, J = 18,8, 10,7, 8,5 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,05 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 2,63 (дд, J = 12,7, 8,3 Гц, 1H), 1,66 (ддд, J = 12,9, 10,8, 9,1 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 7,3 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расч. для C₃₁H₂₈F₃N₃O₅: 580,2, обнаруж.: 580,2.

[0436] Стадия 2. К продукту из стадии 1 (5 мг) добавляли толуол (0,18 мл), затем TFA (0,18 мл). Реакционную смесь закупоривали в атмосфере окружающей среды и перемешивали при 60 °C с контролем с помощью LCMS до израсходования всего исходного материала. Реакционную смесь разводили

ацетилнитрилом и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% метанола в дихлорметане) приводила к образованию соединения **22**. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,61 (с, 1H), 6,85 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 5,63 (дт, J = 11,5, 3,2 Гц, 1H), 5,49 (дд, J = 11,6, 2,7, 1,6 Гц, 1H), 5,22 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,65–4,50 (м, 2H), 4,26 (кв, J = 3,0 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,77 (дд, J = 18,5, 9,1 Гц, 1H), 3,43 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,40–3,32 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,53 (дд, J = 12,8, 8,2 Гц, 1H), 1,85–1,72 (м, 1H), 1,28 (д, J = 7,3 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₂₄H₂₂F₃N₃O₅: 490,2, обнаруж.: 490,2.

Пример 23: Получение (3S,6S,6aR)-6,11-дигидроксi-3-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид и (3S,6S,6aR)-11-гидроксi-6-метоксi-3-метил-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,10-октагидро-2,6a-метано[1,4]дiazонино[9,1,2-cd]индолизин-9-карбоксамид (23-1** и **23-2**).**



[0437] Стадия 1. В стеклянный флакон с завинчивающейся крышкой, загруженный промежуточным соединением **22a** (50 мг), добавляли THF (2,5 мл). Флакон охлаждали в атмосфере аргона до –80 °С, затем добавляли три-втор-бутилборгидрид лития (1 М в THF, 90 мкл, 1 экв.). Через 15 мин при –80 °С реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем экстрагировали

этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем один раз солевым раствором, затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 25 до 100% этилацетата в гексане) приводила к образованию необходимого продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,76 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,64–7,49 (м, 3H), 7,39–7,28 (м, 4H), 6,67 (дд, J = 8,7, 7,5 Гц, 2H), 5,46 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 5,10 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 4,98 (тд, J = 6,9, 2,8 Гц, 1H), 4,70–4,61 (м, 2H), 4,11–4,05 (м, 1H), 3,99 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 3,58 (ддд, J = 18,9, 11,2, 8,4 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 3,02 (тд, J = 12,7, 2,6 Гц, 1H), 2,46 (ддд, J = 13,0, 7,0, 2,7 Гц, 1H), 2,37–2,27 (м, 1H), 2,22 (тдд, J = 12,3, 6,5, 2,7 Гц, 1H), 2,03–1,94 (м, 1H), 1,83–1,72 (м, 1H), 1,30 (д, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₃₀H₂₆F₃N₃O₅: 566,2, обнаруж.: 566,2.

[0438] Стадия 2. В стеклянную вialsу с завинчивающейся крышкой, загруженную продуктом из стадии 1 (27 мг), добавляли метанол (1,4 мл), затем боргидрид натрия (1,8 мг, 1,0 экв.). При добавлении боргидрида натрия наблюдали гидродинамическую эволюцию газа. Через 10 мин. при 20 °C реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,97 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,67–7,57 (м, 2H), 7,42–7,30 (м, 3H), 6,67 (дд, J = 8,7, 7,5 Гц, 2H), 5,38 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 5,24 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 4,86 (дт, J = 10,5, 6,7 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 14,5, 5,5 Гц, 1H), 4,58 (дд, J = 14,5, 4,8 Гц, 1H), 3,86–3,71 (м, 2H), 3,63 (дд, J = 18,3, 9,3 Гц, 1H), 3,41 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,35 (дд, J = 12,6, 8,0 Гц, 1H), 2,06–1,92 (м, 2H), 1,69 (ддд, J = 14,5, 7,3, 3,8 Гц, 1H), 1,49–1,35 (м, 1H), 1,33–1,22 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,7 Гц, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₃₀H₂₆F₃N₃O₅: 568,2, обнаруж.: 568,2.

[0439] Стадия 3. В стеклянную вialsу, загруженную продуктом из стадии 2 (13 мг) в атмосфере аргона, добавляли DMF (0,5 мл). Вialsу охлаждали до 0 °C. Добавляли гидрид натрия (60% раствор в минеральном масле, 1,2 мг, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин., затем добавляли MeI (2,6 мг, 0,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 45 мин., затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и солевым раствором. Объединенные водные фазы экстрагировали дополнительным этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле (25–100% раствор этилацетата в гексане) приводила к образованию требуемого продукта в виде смеси с непрореагировавшим исходным материалом. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ расщ. для C₃₁H₃₀F₃N₃O₅: 582,2, обнаруж.: 582,3.

[0440] Стадия 4. К смеси продукта из стадии 3 (7 мг) добавляли толуол (0,25 мл), затем TFA (0,25 мл). Реакционную смесь закупоривали в атмосфере окружающей среды и перемешивали при 60 °C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт повторно растворяли в смеси DMF:вода в соотношении 1 : 1 и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC (20–100% раствор ацетонитрила в воде, 0,1% TFA) с получением **23-1** и **23-2**.

23-2: ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,79 (с, 1H), 6,84 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 4,64–4,56 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,68 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 3,65 (с, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,52 (дд, J = 10,4, 8,2 Гц, 1H), 3,42 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,26 (дд, J = 12,8, 7,9 Гц, 1H), 2,21–1,99 (м, 2H), 1,51–1,36 (м, 1H), 1,19 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,00–0,85 (м, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ рассч. для C₂₄H₂₄F₃N₃O₅: 492,2, обнаруж.: 492,2.

23-1: ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,84 (с, 1H), 6,84 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 4,65–4,57 (м, 1H), 4,56 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,76 (дд, J = 11,6, 4,1 Гц, 1H), 3,66 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,63–3,47 (м, 2H), 3,44 (с, 1H), 2,28 (дд, J = 12,7, 7,8 Гц, 1H), 2,16–2,07 (м, 1H), 2,01 (дд, J = 14,5, 7,3 Гц, 1H), 1,71 (ддд, J = 15,0, 7,6, 4,1 Гц, 1H), 1,55–1,42 (м, 1H), 1,25–1,09 (м, 4H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ рассч. для C₂₃H₂₂F₃N₃O₅: 478,2, обнаруж.: 478,2.

Пример 24: Анализ противовирусной активности MT-4 HIV и анализ цитотоксичности

Анализ противовирусной активности в клетках MT-4

[0441] Соединения тестировали в формате с высокой пропускной способностью 384-луночного анализа в отношении их способности ингибировать репликацию HIV-1 (ПВ) в клетках MT-4. Соединения последовательно разбавляли (1 : 3) в DMSO в 384-луночных полипропиленовых планшетах и дополнительно разбавляли в 200 раз в полной среде RPMI (10% FBS, 1% P/S) с использованием акустического диспенсера Biotek Micro Flow и Labcyte ECHO. Каждый планшет содержал до 8 тестируемых соединений с отрицательным (без контроля лекарственного средства) и 5 μ M AZT положительным контролем. Клетки MT-4 предварительно инфицировали 10 μ л либо RPMI (имитация инфекций) или свежим разведением 1 : 250 исходного раствора вируса HIV-1 ПВ. Инфицированные и неинфицированные клетки MT-4 дополнительно разводили в полной среде RPMI и добавляли к каждому планшету с использованием диспенсера Micro Flow. Через 5 дней после инкубации в увлажненном инкубаторе при контролируемой температуре (37 °C) в планшеты для анализа добавляли Cell Titer Glo (Promega) и считывали данные хемилюминесценции с использованием планшет-ридера Envision. Значения EC₅₀ определяли в виде концентрации соединения, которая вызывает снижение уровня люминесценции на 50%, и рассчитывали с использованием сигмоидальной модели доза-ответ для получения соответствия кривым.

Анализ цитотоксичности в клетках MT-4

[0442] Анализы проводили, как описано выше, за исключением того, что в каждую лунку, содержащую тестируемое соединение, добавляли неинфицированные клетки MT-4. Кроме того, в последний столбец каждого планшета для анализа добавляли 10 μ M пуромицина для оценки исходного уровня цитотоксичности.

Пример 25: Репортерный анализ сдвига противовирусной сывороточной активности на основе HIV MT-4

[0443] Для количественной оценки количества связывания белка с сывороткой человека соединения последовательно разбавляли (1 : 3) в DMSO и акустически переносили в 384-луночные планшеты для анализа посредством робота Labcyte ECHO. Каждый планшет содержал до 8 тестируемых соединений,

включая отрицательные и положительные контроли (DMSO, 5 μ M AZT соответственно). Планшеты для анализа готовили в двух повторностях и испытывали либо в CCM (среда для культивирования клеток), либо в HS/CCM (сыворотка человека/среда для культивирования клеток). Клетки MT-4 сначала предварительно инфицировали репортерным вирусом pLai RLuc в течение 2 часов при 37 °C, затем дополнительно разбавляли в CCM (среда RPMI, 10% FBS, 1% P/S) или HS/CCM (среда RPMI, 10% FBS, 50% HS, 1% P/S), а затем добавляли к каждому планшету с использованием диспенсера Biotek Micro Flow. Через 72 ч после инкубации в увлажненном инкубаторе при контролируемой температуре (37 °C) в планшеты для анализа добавляли Renilla Glo (Promega) и считывали все данные хемилюминесценции с использованием планшет-ридера Envision. Значения EC₅₀ определяли в виде концентрации соединения, которая вызывает снижение уровня люминесценции на 50%, и рассчитывали с использованием сигмоидальной модели доза-ответ для получения соответствия кривым. Для определения степени связывания белка, кратность сдвигов EC₅₀ (или сдвиги EC₅₀) вычисляли путем деления EC₅₀ (HS/CCM) / EC₅₀ (CCM).

[0444] Соединения по настоящему описанию демонстрируют противовирусную активность в настоящем анализе, как представлено в **Табл. 1** ниже. Соответственно, соединения вариантов осуществления, описанные в настоящем документе, могут быть применимы для лечения пролиферации вируса HIV, лечения СПИДа или отсрочки начала симптомов СПИДа или ARC.

Таблица 1

№ соединения	EC ₅₀ (нМ)	CC ₅₀ (нМ)	Rluc на основе сдвига противовирусной сывороточной активности		
			CCM	50% HS	Сдвиг EC ₅₀
1	1,35	4299	0,299	8,707	29
2	2,26	6159	0,351	20,79	59
3	1,78	4935	0,175	3,107	18
4	3,09	5140	0,72	32,31	45
5	2,24	4041	0,278	6,04	22
6	2,60	3681			
7	3,80	3800	0,997	60,83	61
8-1	0,86	7382	0,429	25,42	59
8-2	2,286				
9-1	3,063	8084	0,685	200,38	292
9-2	1,234	5174	0,347	34,06	98
9-3	1,06	6311	0,384	28,5	74
9-4	0,703	6395	0,388	5,186	13
10-1	4,98	9565	0,715	120,63	168,7
10-2	1,05	4123	0,417	21,07	50,5
10-3	3,31	9473	0,632	25,584	40,48
10-4	2,47	4608	0,405	3,297	8,14
11-1	3,996	50000	1,16	3,91	3,36
11-2			1,52	48,4	31,78

№ соединения	EC ₅₀ (нМ)	CC ₅₀ (нМ)	Rluc на основе сдвига противовирусной сывороточной активности		
			CCM	50% HS	Сдвиг EC ₅₀
11-3	5,277	50000	4,08	7,565	1,85
11-4	4,016	50000	1,02	20,51	20,13
12-1	1,54	9692	0,77	16,89	22
12-2	3,26	11082	1,136	98,434	86
12-3	4,47	14789			
12-4	7,33				
13-1	1,7	27821			
13-2	1,1	24660			
13-3	9,5	10132			
13-4	10,7	30737			
14-1	1,1	2310	0,22	26	121
14-2	0,73	2112	0,41	11	26
15	1,2	3729	0,29	51	174
16	2,8	7446			
17	1,2	3169	0,13	1,1	8
18	10,7	25218	0,87	0,97	1
19-1	2,1	4597			
19-2	0,86	1872			
19-3	1,2	6953			
20	0,83	3342	0,31	16	53
21-1	1,04	4838	0,26	27	104
21-2	0,8	5371	0,27	12	45
22	1,8	1939			
23-1	5,7	26584			
23-2	2,5	14115	0,46	21	46

[0445] Данные, представленные в **Таблице 1**, представляют собой среднее по времени значение каждого анализа для каждого соединения. Для некоторых соединений проводили несколько анализов.

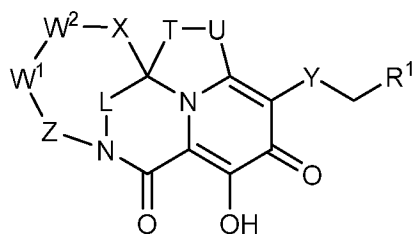
[0446] Все патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патенты США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылки в объеме, не противоречащем настоящему описанию.

[0447] Из вышеизложенного следует понимать, что, хотя в настоящем документе описаны конкретные варианты осуществления, могут быть внесены различные модификации без отклонения от сущности и объема настоящего описания. Соответственно, описание не является ограниченным, за исключением прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Формула изобретения

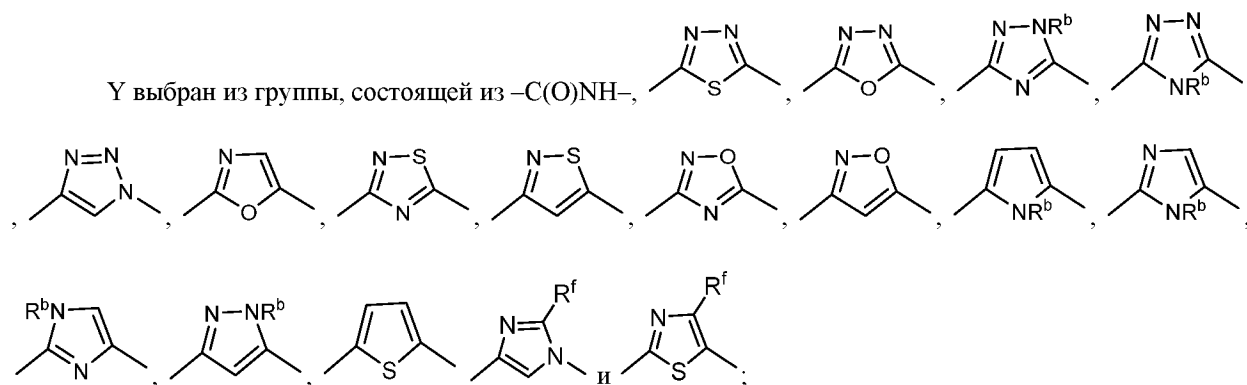
1. Соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещен от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ или $-N(R^a)-$;

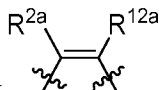
W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-C(O)NR^e-$, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e-$, $-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-$, $-S(O)_nN(R^e)-CR^{5a}R^{5b}-$ или $-N(R^e)-S(O)_n-CR^{5a}R^{5b}-$;

X представляет собой связь или $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ или $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

T представляет собой $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ или $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}-$; U представляет собой $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$,

$-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{O}-$; или T и U совместно представляют собой  ;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a-$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a-$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a-$; или

любой из (i) R^{2a} и R^{2b} , (ii) R^{2c} и R^{2d} или (iii) R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{3a} и R^{3b} или (ii) R^{3c} и R^{3d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 3–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{5c} и R^{5d} , (iv) R^{5a} и R^{5c} , (v) R^{5b} и R^{5d} , (vi) R^{8a} и R^{8b} , (vii) R^{9a} и R^{9b} , (viii) R^{9c} и R^{9d} , (ix) R^{9a} и R^{9c} , (x) R^{9b} и R^{9d} , (xi) R^{8b} и один из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} и R^7 , или (xii) один из R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} и один из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и R^7 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-

членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил, или

любой из (i) R^{6a} и R^{6b} или (ii) R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образует (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (iii) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (iv) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-C(O)-R^a$, $-S(O)_n-R^a$, $-CH_2-R^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо

или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

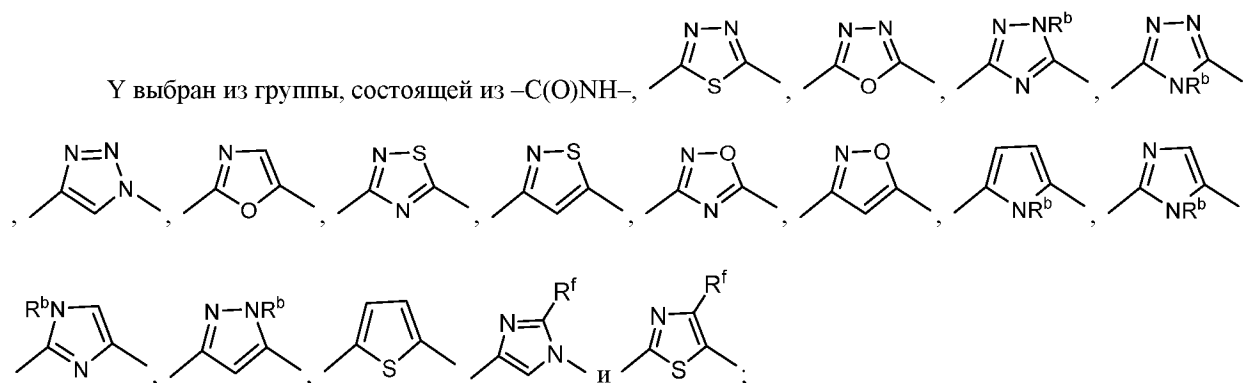
каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e_2$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

каждый n составляет 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещены от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ или $-N(R^a)-$;

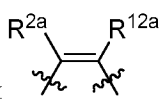
W^1 представляет собой связь или $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^e)-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ или $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})_n-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$;

X представляет собой связь или $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ или $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

T представляет собой $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ или $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}-$; U представляет собой $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$,

$-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{O}-$; или T и U совместно представляют собой  ;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$; или

любой из (i) R^{2a} и R^{2b} , (ii) R^{2c} и R^{2d} или (iii) R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N , O и S , где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H , галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ или SO_2R^e ;

R^{11} представляет собой H , C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$, $-\text{CH}_2-\text{R}^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

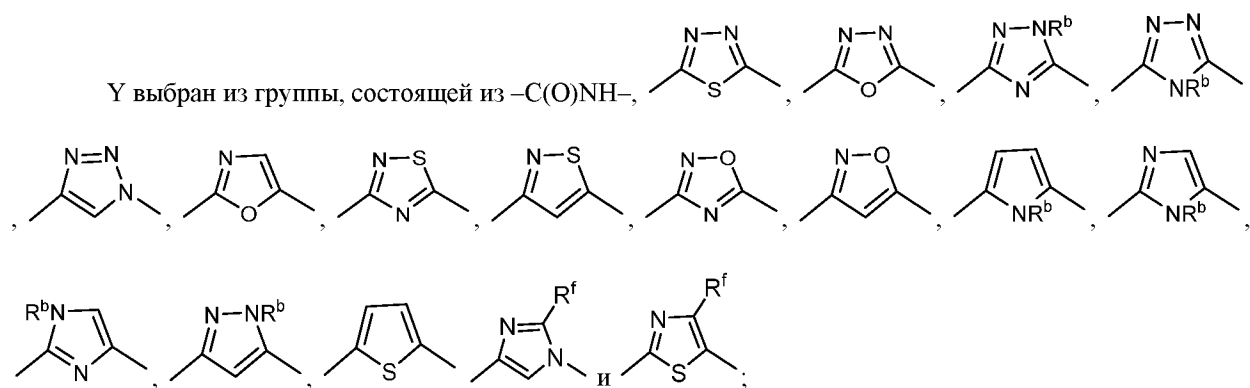
каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e_2$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

каждый n составляет 0, 1 или 2.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещены от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$ или $-\text{N}(\text{R}^a)-$;

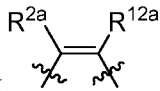
W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^e)-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ или $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})_n-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$;

X представляет собой связь или $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ или $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

T представляет собой $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ или $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}-$; U представляет собой $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$,

$-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{O}-$; или T и U совместно представляют собой  ;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{3a} и R^{3b} или (ii) R^{3c} и R^{3d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 3–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-\text{OR}^e$;

$R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}$ и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил;

каждый R^{6a}, R^{6b}, R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-C(O)-R^a$, $-S(O)_n-R^a$, $-CH_2-R^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

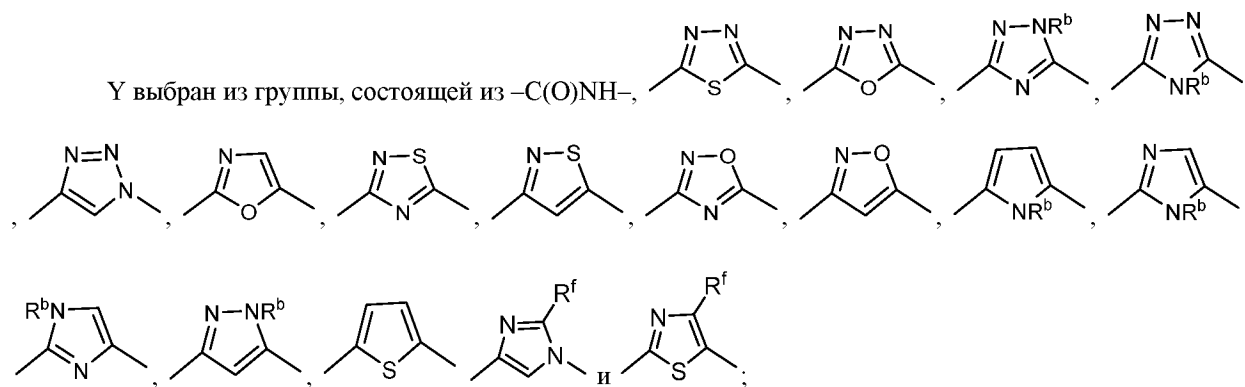
каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e_2$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

каждый n составляет 0, 1 или 2.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещены от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$ -, $-CH_2OR^a$ -, $-CH_2-S(O)_nR^a$ -, $-OR^a$ -, $-O-C(O)-NHR^a$ -, $-NHR^a$ -, $-C(O)-NH(R^a)$ -, $-NR^e-C(O)R^a$ -, $-NR^e-S(O)_nR^a$ -, $-S(O)_n-NH(R^a)$ - или $-S(O)_n-R^a$ -; или

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил; или

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил; или

любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{5c} и R^{5d} , (iv) R^{5a} и R^{5c} , (v) R^{5b} и R^{5d} , (vi) R^{8a} и R^{8b} , (vii) R^{9a} и R^{9b} , (viii) R^{9c} и R^{9d} , (ix) R^{9a} и R^{9c} , (x) R^{9b} и R^{9d} , (xi) R^{8b} и один из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} и R^7 , или (xii) один из R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} и один из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и R^7 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-C(O)-R^a$, $-S(O)_n-R^a$, $-CH_2-R^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного

карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил; $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

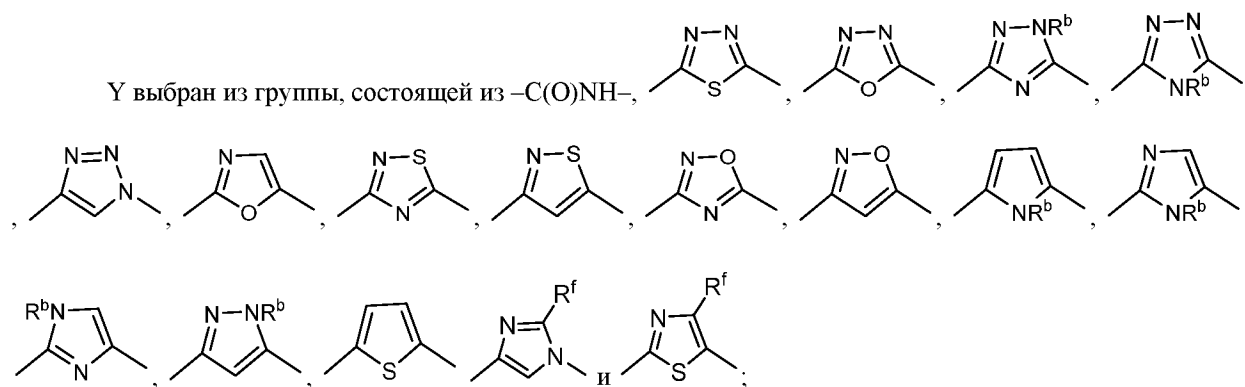
каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e_2$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый из C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

каждый n составляет 0, 1 или 2.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H, C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{6-10} гетероарил необязательно замещено от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{3-6}$ циклоалкил или C_{1-4} алкил- $O-C_{1-4}$ алкил;



L представляет собой $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$ или $-\text{N}(\text{R}^a)-$;

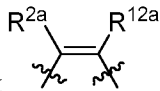
W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$, $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$, $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^e)-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ или $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})_n-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$;

X представляет собой связь или $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$, $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ или $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

T представляет собой $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ или $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}-$; U представляет собой $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$,

$-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{O}-$; или T и U совместно представляют собой  ;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил;

каждый R^{6a} , R^{6b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил, или

любой из (i) R^{6a} и R^{6b} или (ii) R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образует (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (iii) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (iv) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до

четырёх R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c ;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-C(O)-R^a$, $-S(O)_n-R^a$, $-CH_2-R^a$;

каждый R^a независимо представляет собой (i) H, (ii) C_{1-6} алкил, (iii) C_{3-6} циклоалкил, (iv) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (v) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (vi) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (vii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

где C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (i) оксо, (ii) галогена, (iii) циано, (iv) $-O-C_{1-4}$ алкила, (v) C_{1-6} алкила, (vi) $-OR^e$, (vii) 3–10-членного карбоциклического кольца, (viii) 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (ix) 6–10-членного ароматического кольца, или (x) 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где 3–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галоалкил;

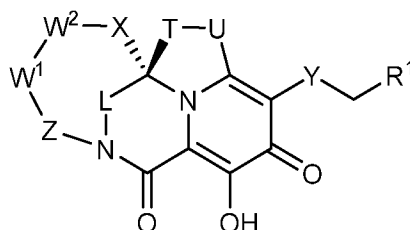
каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $C(O)R^d$ или $-SO_2R^d$;

каждый R^d независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, $-NR^e_2$ или $-OR^e$;

каждый R^e независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₃₋₆ циклоалкил, где каждый из C₁₋₄ алкила или C₃₋₆ циклоалкила необязательно замещен галогеном или циано; и

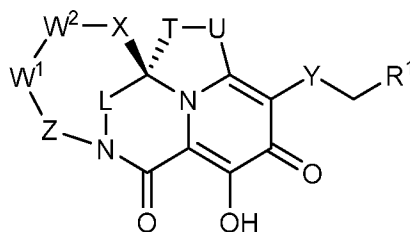
каждый n составляет 0, 1 или 2.

6. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Ia:



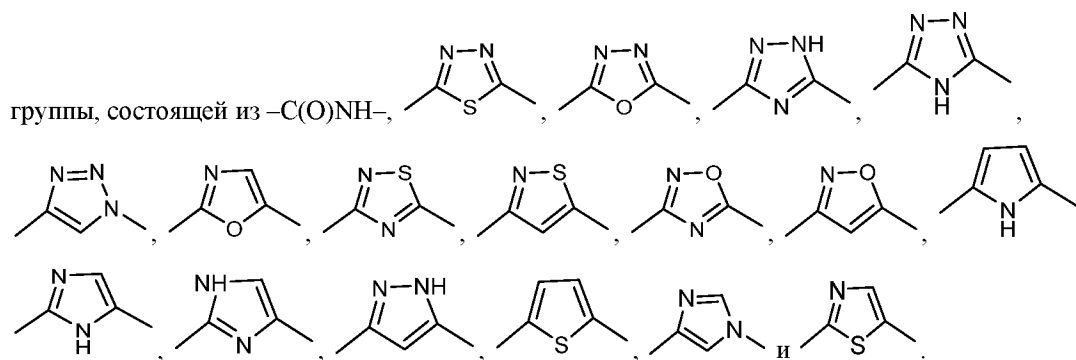
Формула Ia.

7. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Ib:

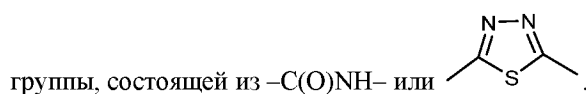


Формула Ib.

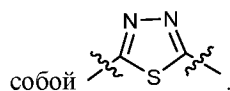
8. Соединение по любому из пп. 1–7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y выбран из



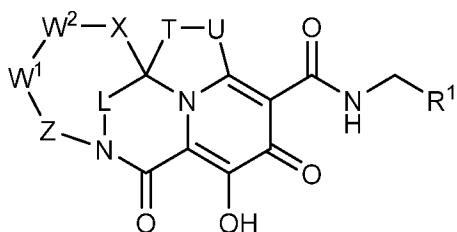
9. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y выбран из



10. Соединение по любому из пп. 1–9 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет

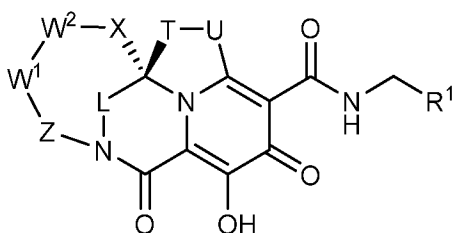


11. Соединение по любому из пп. 1–9 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу II:



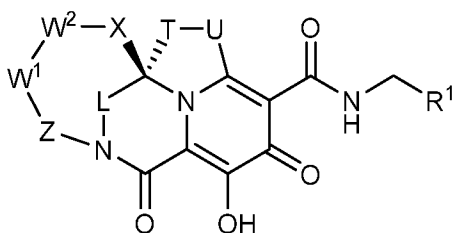
Формула II.

12. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IIa:



Формула IIa.

13. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IIb:



Формула IIb.

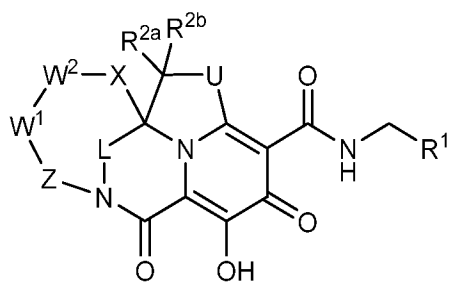
14. Соединение по любому из пп. 1–13, где R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ галоциклоалкил, галоген, циано, -CH₂R^a-, -CH₂OR^a-, -CH₂-S(O)_nR^a-, -OR^a-, -O-C(O)-NHR^a-, -NHR^a-, -C(O)-NHR^a-, -NR^e-C(O)R^a-, -NR^e-S(O)_nR^a-, -S(O)_n-NHR^a- или -S(O)_n-R^a-.

15. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -, $-\text{OR}^a$ или $-\text{NHR}^a$.
16. Соединение по любому из пп. 1–15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ или $-\text{OR}^a$.
17. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген или $-\text{OR}^a$.
18. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген или $-\text{OR}^a$; и где каждый R^a независимо представляет собой H или R^a независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.
19. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген или $-\text{OR}^a$, и при этом R^a представляет собой H или R^a независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил.
20. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген или $-\text{OR}^a$; и где R^a представляет собой H или R^a независимо представляет собой H или метил.
21. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галоциклоалкил или галоген.
22. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или галоген.
23. Соединение по любому из пп. 1–22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H или галоген.
24. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ - или $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$.

25. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, $-OR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$ или $-NR^e-S(O)_nR^a$.
26. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$.
27. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$.
28. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген, циано, $-NHR^a$ или $-OR^a$.
29. Соединение по любому из пп. 1–14 и п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H или $-NHR^a$.
30. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H, галоген, циано или $-OR^a$.
31. Соединение по любому из пп. 1–16 и п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H или циано.
32. Соединение по любому из пп. 1–16 и п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} независимо представляют собой H или $-OR^a$.
33. Соединение по любому из пп. 1–13, где любой из (i) R^{2a} и R^{2b} или (ii) R^{2c} и R^{2d} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или $-OR^e$.
34. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил необязательно замещено 0–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-O-C_{1-4}$ алкила, 5–10-членного карбоциклического кольца, 5–10-членного

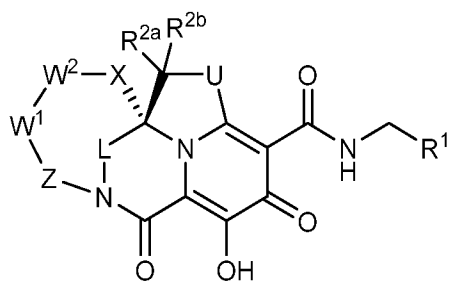
гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 6–10-членного ароматического кольца или 5–10-членного гетероароматического кольца, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо обязательно замещено от одного до четырех R^{A5} , где каждый R^{A5} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

35. Соединение по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^a независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, обязательно замещенные 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-O-C_1-C_4$ алкила, 5–10-членного карбоциклического кольца и 5–10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.
36. Соединение по любому из пп. 1–35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой H, C_1-C_4 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, обязательно замещенные 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано и $-O-C_1-C_4$ алкила.
37. Соединение по любому из пп. 1–36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, обязательно замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано и $-O-C_1-C_4$ алкила.
38. Соединение по любому из пп. 1–36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой C_1-C_6 алкил, обязательно замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано и $-O-C_1-C_4$ алкила.
39. Соединение по любому из пп. 1–36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой C_{1-6} алкил, обязательно замещенный $-O-C_{1-4}$ алкилом или галогеном.
40. Соединение по любому из пп. 1–39 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу III:



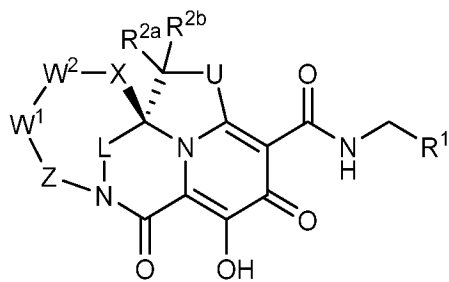
Формула III.

41. Соединение по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IIIa:



Формула IIIa.

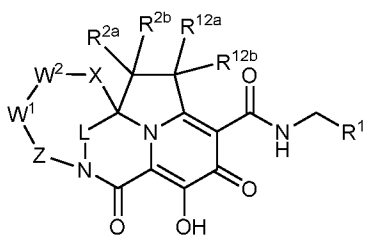
42. Соединение по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IIIb:



Формула IIIb.

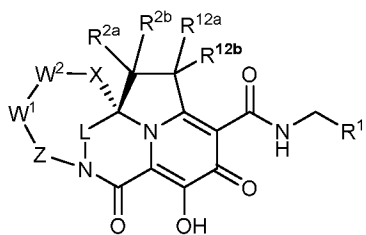
43. Соединение по любому из пп. 1–42 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-NR^{11}$, $-CR^{12a}R^{12b}$, $-C(O)-$ или $-O-$.
44. Соединение по любому из пп. 1–43 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-NR^{11}$, $-CR^{12a}R^{12b}$ или $-O-$.

45. Соединение по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-NR^{11}$ или $-CR^{12a}R^{12b}$.
46. Соединение по любому из пп. 1–45 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-NR^{11}$.
47. Соединение по любому из пп. 1–46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 галоциклоалкил.
48. Соединение по любому из пп. 1–47 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой H, C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 галоциклоалкил.
49. Соединение по любому из пп. 1–46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-C(O)-R^a$, $-S(O)_n-R^a$, $-CH_2-R^a$.
50. Соединение по любому из пп. 1–42 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$.
51. Соединение по любому из пп. 1–42 и п. 50 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-S-$.
52. Соединение по любому из пп. 1–42 и п. 50 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-S(O)-$.
53. Соединение по любому из пп. 1–42 и п. 50 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-S(O)_2-$.
54. Соединение по любому из пп. 1–43 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-C(O)-$.
55. Соединение по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемая соль, где U представляет собой $-O-$.
56. Соединение по любому из пп. 1–45 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу IV:



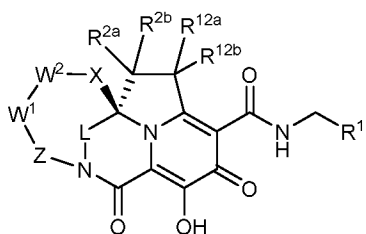
Формула IV.

57. Соединение по любому из пп. 1–45 и 56 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IVa:



Формула IVa.

58. Соединение по любому из пп. 1–45 и 56 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IVb:



Формула IVb.

59. Соединение по любому из пп. 56–58 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

W^1 представляет собой связь или $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;

W^2 представляет собой $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ или $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$;

Z представляет собой $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$;

L представляет собой $-\text{CH}_2-$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, галоген, $-\text{OR}^a-$ или $-\text{CH}_2\text{OR}^a$;

R^a представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} независимо представляют собой H, гидроксил, C_{1-6} алкил или $-O-C_{1-4}$ алкил;

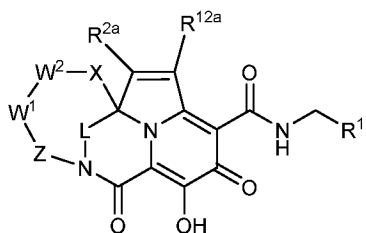
как R^{6a} , так и R^{6b} представляют собой H; и

R^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный от одного до четырех R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой фтор или хлор.

60. Соединение по любому из пп. 1–58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$.
61. Соединение по любому из пп. 1–58 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$.
62. Соединение по любому из пп. 1–58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$.
63. Соединение по любому из пп. 1–58 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, галоген, циано, $-NHR^a$ или $-OR^a$.
64. Соединение по любому из пп. 1–60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или $-NHR^a$.
65. Соединение по любому из пп. 1–58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H, галоген, циано или OR^a .
66. Соединение по любому из пп. 1–58 и п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или циано.
67. Соединение по любому из пп. 1–58 и 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или $-OR^a$.
68. Соединение по любому из пп. 1–58, 65 и 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или $-OR^a$; и где каждый R^a представляет собой H или C_{1-6} алкил.
69. Соединение по любому из пп. 1–58, 65, 67 и 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или $-OR^a$; и где каждый R^a представляет собой H или C_{1-3} алкил.

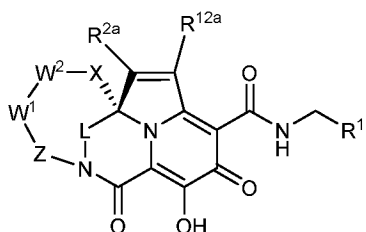
70. Соединение по любому из пп. 1–58, 65 и 67–69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или $-OR^a$; и где каждый R^a представляет собой H или метил.
71. Соединение по любому из пп. 1–58, 65 и 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или $-OR^a$, и R^a представляет собой C_{3-6} циклоалкил.
72. Соединение по любому из пп. 1–58, 65 и 67 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или $-OR^a$, и R^a представляет собой C_{1-4} галоалкил.
73. Соединение по любому из пп. 1–58, 65 и 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12a} и R^{12b} независимо представляют собой H или $-OR^a$, и R^a представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-O-C_{1-4}$ алкилом.
74. Соединение по любому из пп. 1–58, где R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил или $-OR^e$.
75. Соединение по любому из пп. 1–58 и п. 74, причем R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо, где 3–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил или $-OR^e$.
76. Соединение по любому из пп. 1–58 и п. 74, где R^{12a} и R^{12b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} циклоалкил или $-OR^e$.

77. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу V:



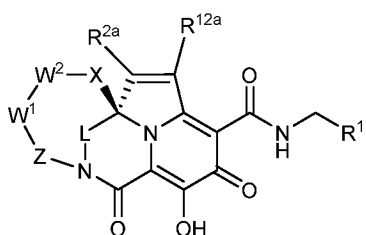
Формула V.

78. Соединение по любому из пп. 1–13 и п. 77 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Va:



Формула Va.

79. Соединение по любому из пп. 1–13 и п. 78 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Vb:

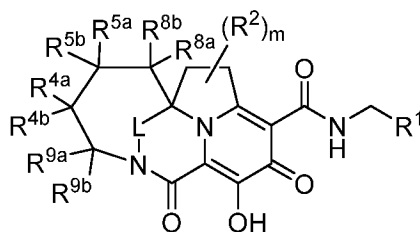


Формула Vb.

80. Соединение по любому из пп. 1–79 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^1 представляет собой связь.
81. Соединение по любому из пп. 1–79 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^1 представляет собой $-CR^{4a}R^{4b}-$.
82. Соединение по любому из пп. 1–81 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$ или $-CR^{6a}=CR^{6b}-$.

83. Соединение по любому из пп. 1–82 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$.
84. Соединение по любому из пп. 1–82 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 представляет собой $-CR^{6a}=CR^{6b}-$; где R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил.
85. Соединение по любому из пп. 1–82 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 представляет собой $-CR^{6a}=CR^{6b}-$; где каждый из R^{6a} и R^{6b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (iii) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (iv) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил.
86. Соединение по любому из пп. 1–82 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 представляет собой $-CR^{6a}=CR^{6b}-$; где каждый из R^{6a} и R^{6b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 6–10-членное ароматическое кольцо или (ii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил.
87. Соединение по любому из пп. 1–82 и п. 85 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 представляет собой $-CR^{6a}=CR^{6b}-$; где каждый из R^{6a} и R^{6b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо или 5–10-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил.
88. Соединение по любому из пп. 1–87 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой связь.
89. Соединение по любому из пп. 1–87 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-CR^{8a}R^{8b}-$.
90. Соединение по любому из пп. 1–89 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-CR^{9a}R^{9b}-$.
91. Соединение по любому из пп. 1–90 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-CR^{10a}=CR^{10b}-$; где каждый R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} галоалкил или C_{1-6} алкил.

92. Соединение по любому из пп. 1–90 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$; где каждый из R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо, (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, (iii) 6–10-членное ароматическое кольцо, или (iv) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо, 5–10-членное гетероциклическое кольцо, 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, оксо, циано или C_{1-4} алкил.
93. Соединение по любому из пп. 1–92 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$; где каждый из R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 6–10-членное ароматическое кольцо или (ii) 5–10-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 6–10-членное ароматическое кольцо или 5–10-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил.
94. Соединение по любому из пп. 1–90 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$; где каждый из R^{10a} и R^{10b} совместно с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют (i) 5–10-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 5–10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5–10-членное карбоциклическое кольцо или 5–10-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A4} , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алкил.
95. Соединение по любому из пп. 1–94 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу VI:



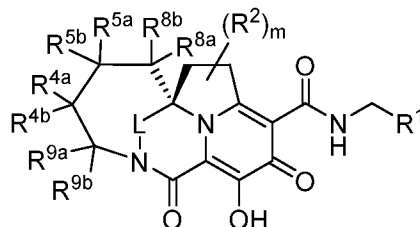
Формула VI;

где m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-\text{CH}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$, $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ или $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$; или два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют (i) 3–7-членное

карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

96. Соединение по любому из пп. 1–95 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу VIa:

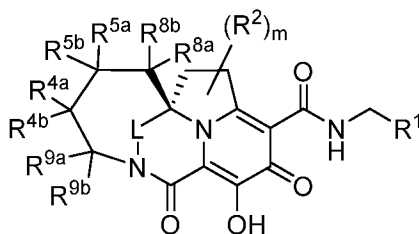


Формула VIa;

где m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a$; или два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

97. Соединение по любому из пп. 1–95 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу VIb:



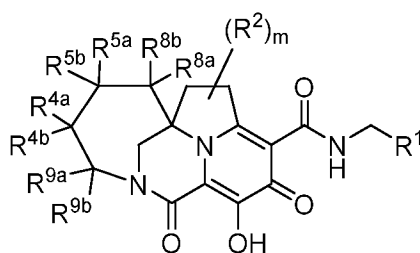
Формула VIb;

где m составляет 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, галоген, циано, $-CH_2R^a$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2-S(O)_nR^a$, $-OR^a$, $-O-C(O)-NHR^a$, $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)-$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$, $-S(O)_n-NH(R^a)-$ или $-S(O)_n-R^a$; или два R^2 на одном и том же атоме углерода совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют (i) 3–7-членное

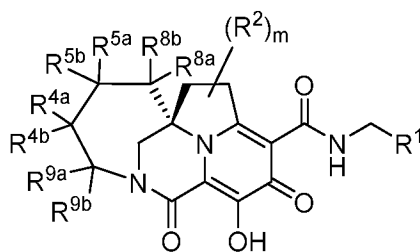
карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A2} , где каждый R^{A2} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.

98. Соединение по любому из пп. 1–97, где L представляет собой $-C(O)-$.
99. Соединение по любому из пп. 1–97, где L представляет собой $-SO_2-$.
100. Соединение по любому из пп. 1–97, где L представляет собой $-CH_2-CH_2-$.
101. Соединение по любому из пп. 1–97, где L представляет собой $-N(R^a)-$.
102. Соединение по любому из пп. 1–97, где L представляет собой $-CR^{3a}R^{3b}-$.
103. Соединение по любому из пп. 1–102 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу VII:



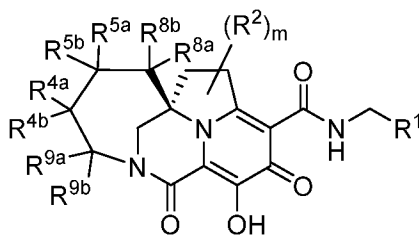
Формула VII.

104. Соединение по любому из пп. 1–102 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу VIIa:



Формула VIIa.

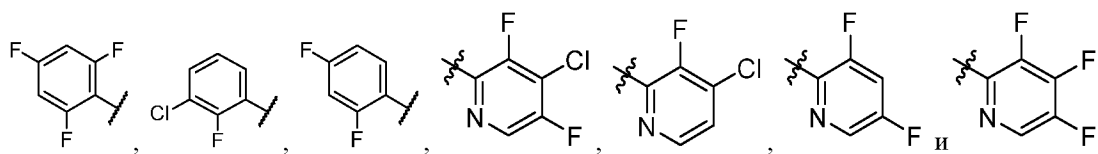
105. Соединение по любому из пп. 1–102 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу VIIb:



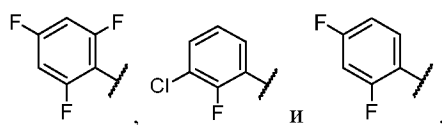
Формула VIIb.

106. Соединение по любому из пп. 1–105 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой фенил, пиридил, пиридазин, пиразин или пиримидин, причем фенил, пиридил, пиридазин, пиразин или пиримидин необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галоалкил или –O–C₁₋₄ алкил.
107. Соединение по любому из пп. 1–106 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой фенил или пиридил, причем фенил или пиридил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галоалкил или –O–C₁₋₄ алкил.
108. Соединение по любому из пп. 1–107 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой фенил или пиридил, причем фенил или пиридил замещен одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами.
109. Соединение по любому из пп. 1–108 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой фенил или пиридил, причем фенил или пиридил замещен двумя, тремя или четырьмя галогенами, выбранными из хлора и фтора.
110. Соединение по любому из пп. 1–107 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой пиридил, причем пиридил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галоалкил или –O–C₁₋₄ алкил.
111. Соединение по любому из пп. 1–107 и п. 110 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой пиридил, причем пиридил замещен одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами.

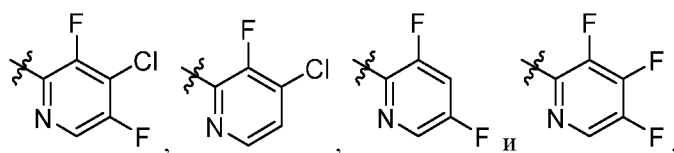
112. Соединение по любому из пп. 1–107 и п. 111 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой пиридил, причем пиридил замещен двумя, тремя или четырьмя галогенами, выбранными из хлора и фтора.
113. Соединение по любому из пп. 1–107 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1} , где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил или $-O-C_{1-4}$ алкил.
114. Соединение по любому из пп. 1–98 и п. 113 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами.
115. Соединение по любому из пп. 1–98, 113 и 114 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой пиридил, причем пиридил замещен двумя, тремя или четырьмя галогенами, выбранными из хлора или фтора.
116. Соединение по любому из пп. 1–115 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из:



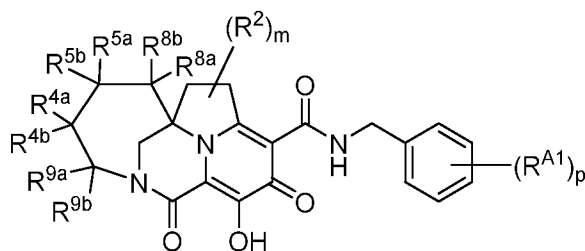
117. Соединение по любому из пп. 1–115 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из:



118. Соединение по любому из пп. 1–115 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из:



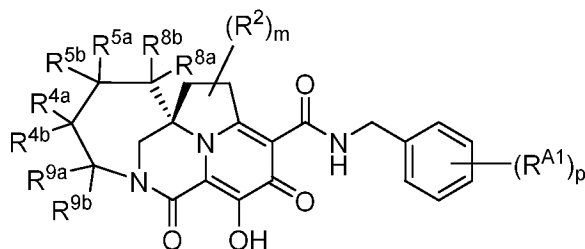
119. Соединение по любому из пп. 1–113 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу VIII:



Формула VIII;

где p составляет 2 или 3.

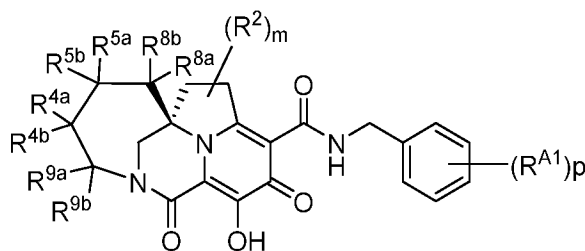
120. Соединение по любому из пп. 1–119 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу VIIIa:



Формула VIIIa;

где p составляет 2 или 3.

121. Соединение по любому из пп. 1–119 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу VIIIb:



Формула VIIIb;

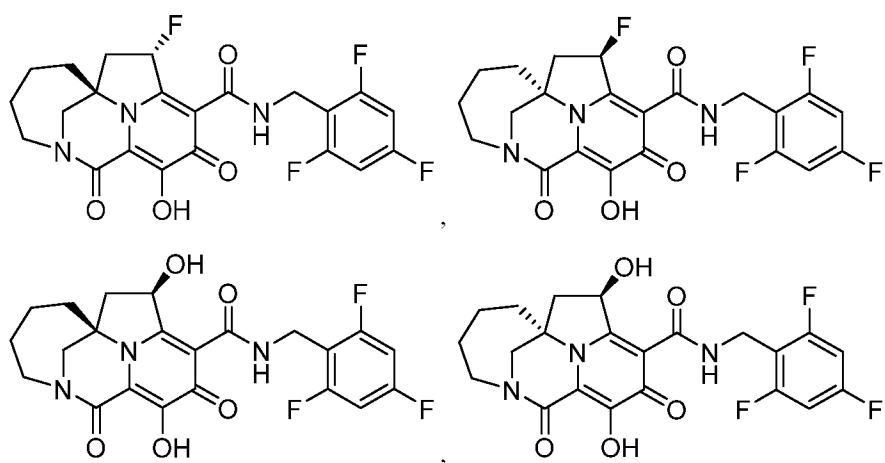
где p составляет 2 или 3.

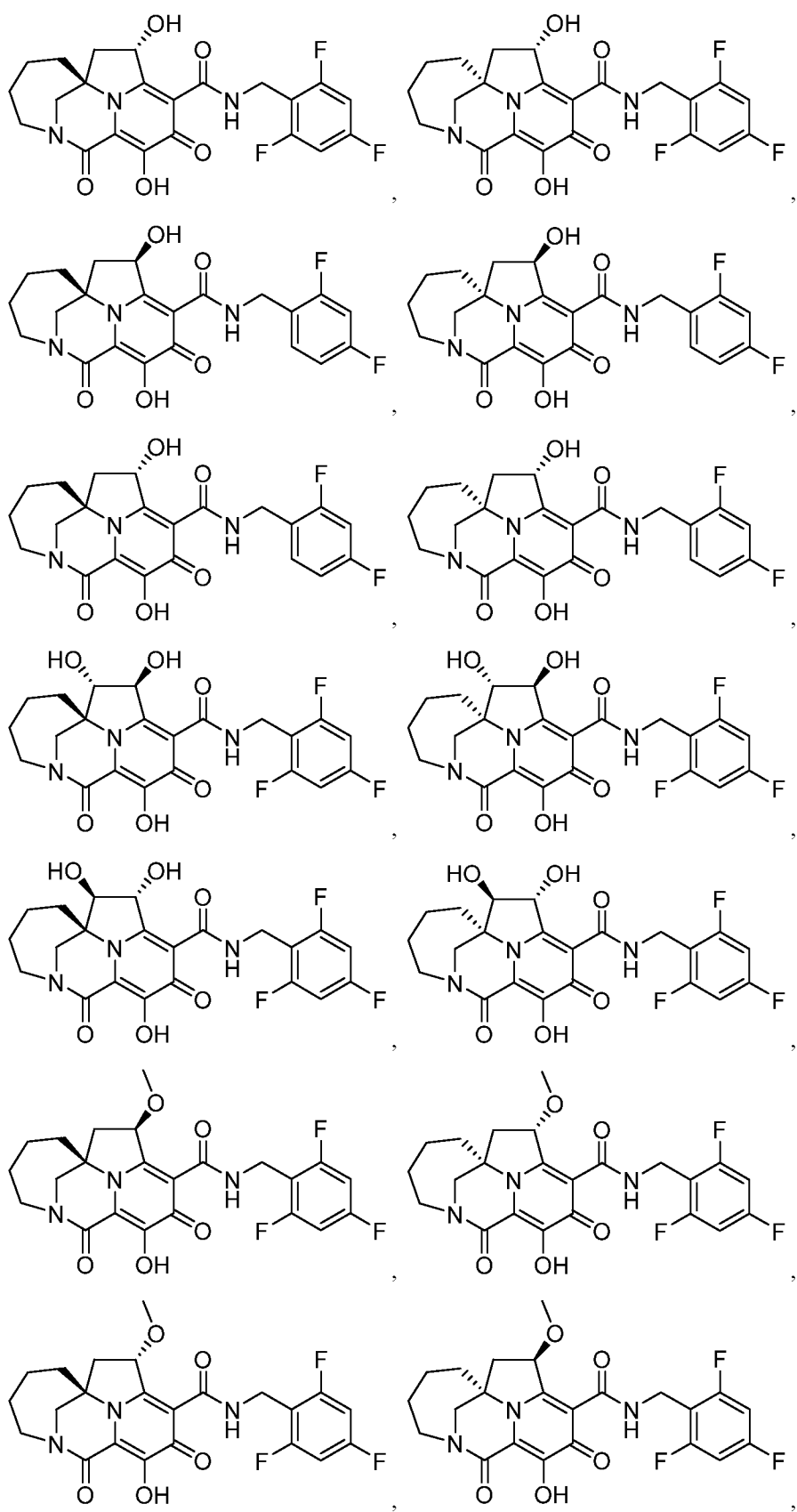
122. Соединение по любому из пп. 1–121 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галоалкил, галоген, гидроксил, циано, $-O-C_{1-4}$ алкил или C_{1-4} алкилен- $O-C_{1-4}$ алкил.

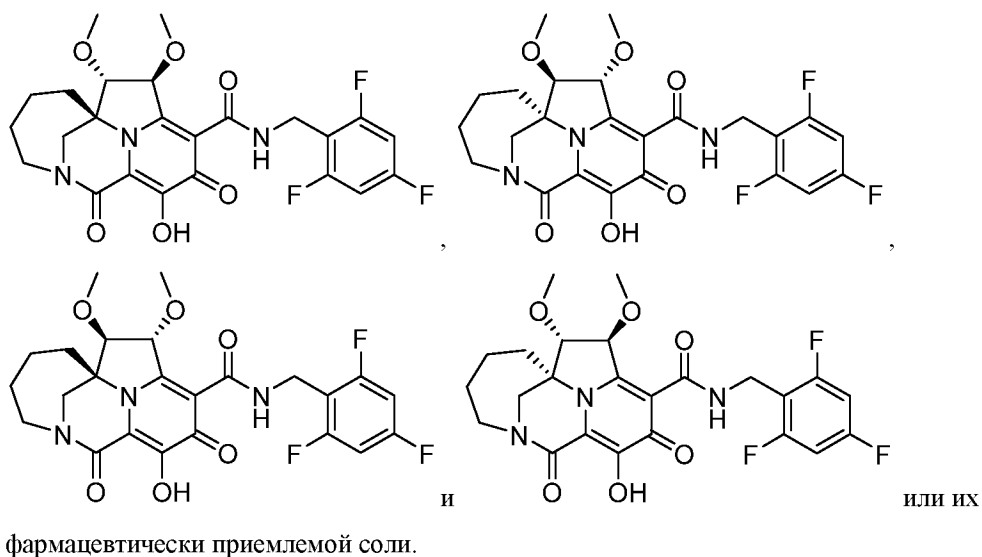
123. Соединение по любому из пп. 1–122 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, C_1 – C_6 алкил, галоген или $-O-C_{1-4}$ алкил.
124. Соединение по любому из пп. 1–121 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, C_1 – C_6 алкил, галоген или циано.
125. Соединение по любому из пп. 1–121 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, галоген или C_1 – C_4 алкил.
126. Соединение по любому из пп. 1–121 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, фтор, хлор или C_1 – C_4 алкил.
127. Соединение по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H или циано.
128. Соединение по любому из пп. 1–122 или его фармацевтически приемлемая соль, причем каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H или C_1 – C_{1-4} галоалкил.
129. Соединение по любому из пп. 1–122 или п. 128 его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, $-CH_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.
130. Соединение по любому из пп. 1–122 или его фармацевтически приемлемая соль, причем каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} и R^{9b} независимо представляет собой H, $-CH_3$ или $-OCH_3$.
131. Соединение по п. 129, где R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} или R^{9b} представляет собой H, $-CH_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.
132. Соединение по любому из пп. 1–121, где любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{8a} и R^{8b} или (iv) R^{9a} и R^{9b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (i) 3–7-членное карбоциклическое кольцо или (ii) 4–7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 0–2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 3–7-членное карбоциклическое кольцо или 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено от одного до трех R^{A3} , где каждый R^{A3} независимо представляет собой оксо, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $-OR^e$.
133. Соединение по любому из пп. 1–121, где любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{8a} и R^{8b} или (iv) R^{9a} и R^{9b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–7-членное карбоциклическое кольцо.
134. Соединение по любому из пп. 1–121, где любой из (i) R^{4a} и R^{4b} , (ii) R^{5a} и R^{5b} , (iii) R^{8a} и R^{8b} или (iv) R^{9a} и R^{9b} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо.
135. Соединение по любому из пп. 95–126, где m составляет 0, 1 или 2.
136. Соединение по любому из пп. 95–134, где m составляет 0.

137. Соединение по любому из пп. 95–134, где m составляет 1.
138. Соединение по любому из пп. 95–134, где m составляет 2.
139. Соединение по любому из пп. 95–138, где каждый R^2 представляет собой $-OR^a$ или $-O-C(O)-NHR^a$.
140. Соединение по любому из пп. 95–138 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой $-NHR^a$, $-C(O)-NH(R^a)$, $-NR^e-C(O)R^a$, $-NR^e-S(O)_nR^a$.
141. Соединение по любому из пп. 95–138 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой $-S(O)_n-NH(R^a)$ или $-S(O)_n-R^a$.
142. Соединение по любому из пп. 95–138 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, циано, $-NHR^a$ или $-OR^a$.
143. Соединение по любому из пп. 95–138 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой $-NHR^a$.
144. Соединение по любому из пп. 95–138 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, циано или $-OR^a$.
145. Соединение по любому из пп. 1–138 и п. 144 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или циано.
146. Соединение по любому из пп. 95–138 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой галоген.
147. Соединение по любому из пп. 95–138 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой циано.
148. Соединение по любому из пп. 1–135 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или $-OR^a$.
149. Соединение по любому из пп. 1–135 и п. 148 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или $-OR^a$; где каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил.
150. Соединение по любому из пп. 1–135, 148 и 149 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или $-OR^a$; где каждый R^a независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил.
151. Соединение по любому из пп. 1–135 и 148–150 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или $-OR^a$; где каждый R^a независимо представляет собой H или метил.

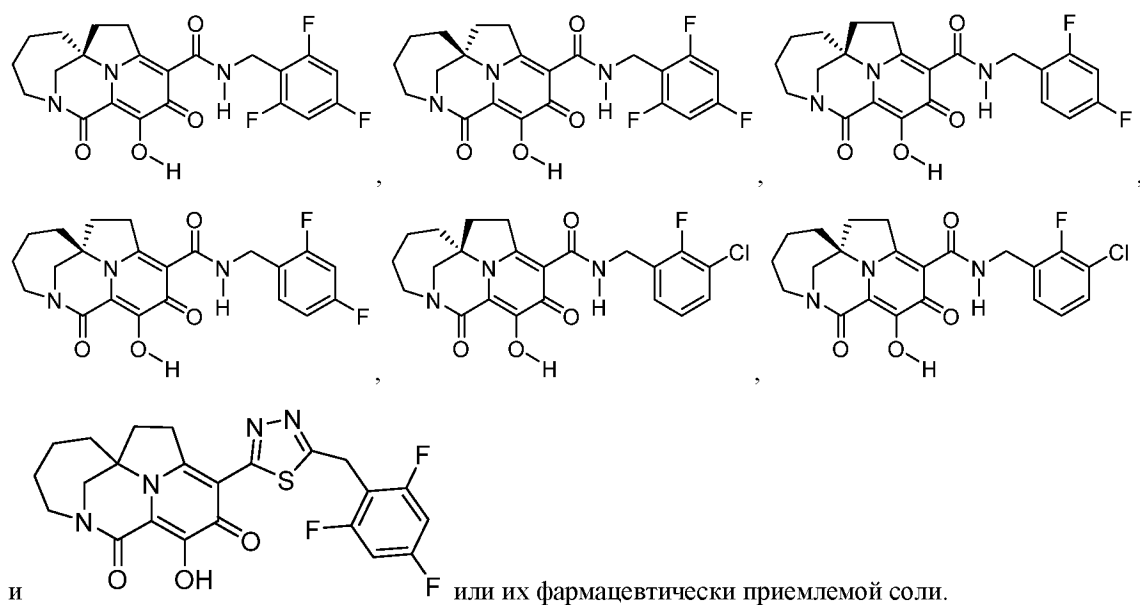
152. Соединение по любому из пп. 1–135 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^2 независимо представляет собой $-OR^a$.
153. Соединение по любому из пп. 95–135 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-OR^a$ и R^a представляет собой C_3 – C_6 циклоалкил, необязательно замещенные 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано и $-O-C_1-C_4$ алкила.
154. Соединение по любому из пп. 95–135 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-OR^a$; где R^a представляет собой C_1 – C_6 алкил, необязательно замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, $-O-C_1-C_4$ алкила.
155. Соединение по любому из пп. 95–135 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-OR^a$; где R^a представляет собой C_1 – C_6 алкил, необязательно замещенный $-O-C_{1-4}$ алкилом или галогеном.
156. Соединение по любому из пп. 95–135 и п. 155 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-OR^a$; где R^a представляет собой C_1 – C_6 алкил, необязательно замещенный $-O-C_{1-4}$ алкилом.
157. Соединение по любому из пп. 119–155, причем r составляет 3, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген.
158. Соединение по любому из пп. 119–155, причем r составляет 2, и каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген.
159. Соединение по любому из пп. 1–158, где R^{A1} представляет собой фтор или хлор.
160. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



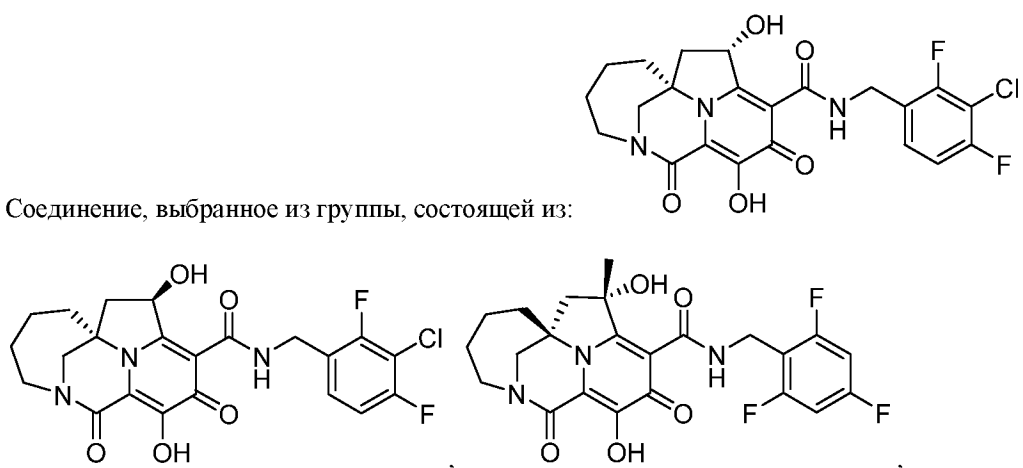


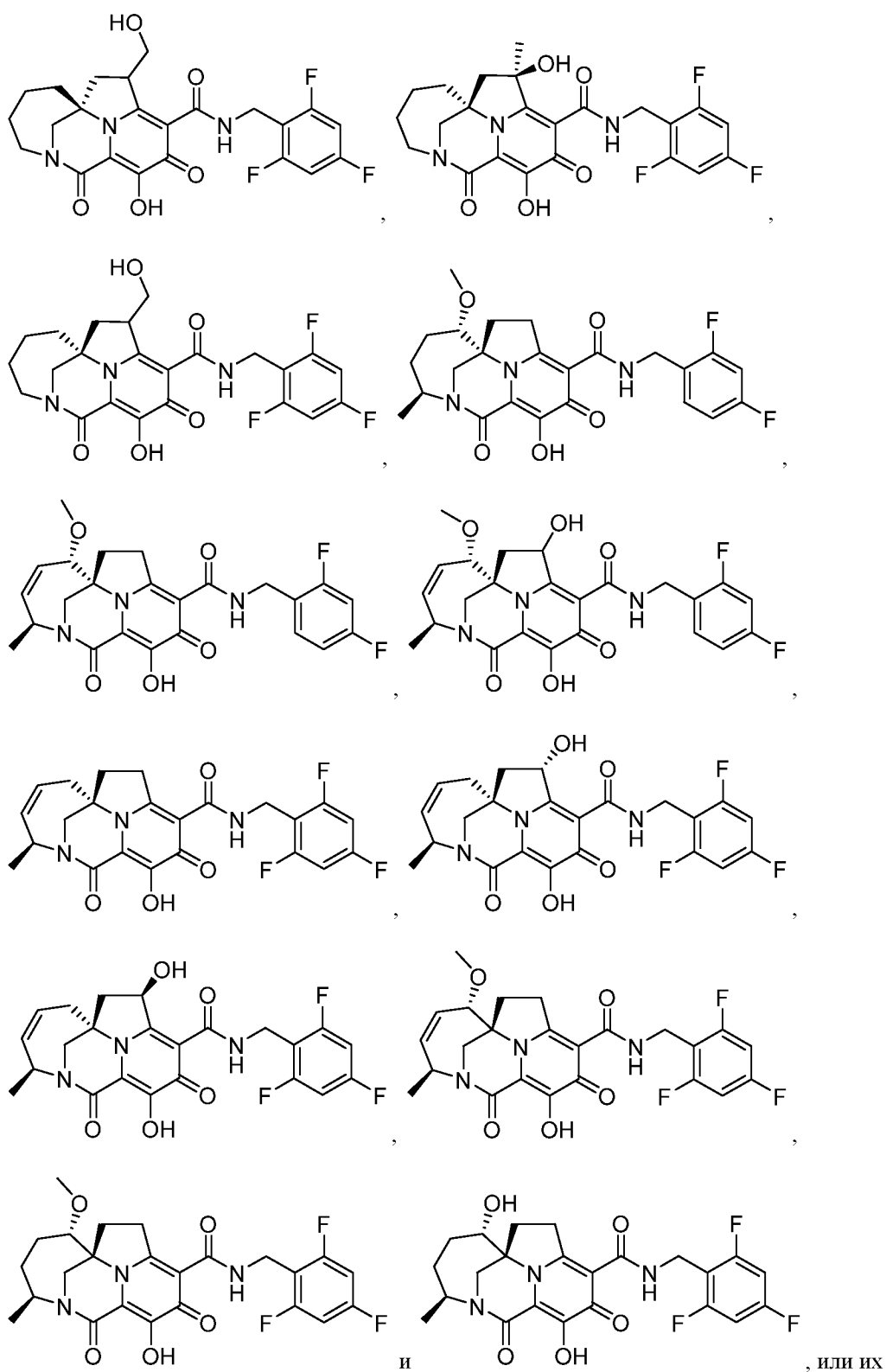


161. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



162. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:





фармацевтически приемлемой соли.

163. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

164. Фармацевтическая композиция по п. 163, дополнительно содержащая одно, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства.
165. Фармацевтическая композиция по п. 164, в которой дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против HIV.
166. Фармацевтическая композиция по п. 164 или 165, в которой дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ингибиторы протеазы HIV, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, ингибиторы капсида HIV, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, средства, обращающие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAb HIV, агонисты TLR7, фармакокинетические усилители, другие лекарственные средства для лечения HIV или их комбинации.
167. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 164–166, в которой дополнительное терапевтическое средство или средства включают ингибитор капсида HIV.
168. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 164–167, в которой дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ленакапавир.
169. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 164–166, в которой дополнительное терапевтическое средство или средства включают нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы.
170. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 164–166 и п. 169, в которой дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ислатравир.
171. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 164–166, в которой дополнительное терапевтическое средство или средства включают ингибитор капсида HIV и нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы.
172. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 164–166 и п. 171, в которой дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ленакапавир и ислатравир.
173. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 164–166, в которой дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид,

тенофовира дизопроксил, N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамид или их фармацевтически приемлемую соль.

174. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 163–173, причем указанная фармацевтическая композиция предназначена для перорального или парентерального введения.
175. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции для применения.
176. Набор по п. 175, дополнительно содержащий одно, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства или средств.
177. Набор по п. 176, причем дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против HIV.
178. Набор по любому из п. 176 или 177, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ингибиторы протеазы HIV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, ингибиторы капсида HIV, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, средства, обращающие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAbs HIV, агонисты TLR7, фармакокинетические усилители, другие лекарственные средства для лечения HIV или их комбинации.
179. Набор по любому из пп. 176–178, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамид или их фармацевтически приемлемую соль.
180. Способ лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества

соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 163–174.

181. Способ по п. 180, дополнительно включающий введение человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств.
182. Способ по п. 181, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой средства, направленные против HIV.
183. Способ по п. 181 или 182, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ингибиторы протеазы HIV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы HIV, ингибиторы капсида HIV, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, средства, обращающие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAb HIV, агонисты TLR7, фармакокинетические усилители, другие лекарственные средства для лечения HIV или их комбинации.
184. Способ по любому из пп. 181–183, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства включают ингибитор капсида HIV или нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы.
185. Способ по любому из пп. 181–184, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ленакапавир и ислатравир.
186. Способ по любому из пп. 181–184, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства включают ингибитор капсида HIV.
187. Способ по любому из пп. 181–184 и п. 186, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ленакапавир.
188. Способ по любому из пп. 181–184, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства включает нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы.
189. Способ по любому из пп. 181–184 и п. 188, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ислатравир.

190. Способ по любому из пп. 181–183, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамид или их фармацевтически приемлемую соль.
191. Способ по любому из пп. 180–190, в котором введение является пероральным, внутривенным, подкожным или внутримышечным.
192. Применение соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 163–174 для применения в лечении инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.
193. Соединение по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 163–174 для применения в лекарственной терапии.
194. Соединение по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 163–174 для лечения инфекции HIV.
195. Применение соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 163–174 в изготовлении лекарственного препарата для лечения инфекции HIV у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.