



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.10

(21) Номер заявки
202090353

(22) Дата подачи заявки
2018.07.23

(51) Int. Cl. C07D 213/71 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07C 381/10 (2006.01)
C07D 263/46 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
C07D 207/04 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 207/10 (2006.01)
C07D 277/36 (2006.01)
C07D 307/64 (2006.01)

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

(31) 62/536,271; 62/573,894

(32) 2017.07.24; 2017.10.18

(33) US

(43) 2020.08.07

(86) PCT/US2018/043338

(87) WO 2019/023147 2019.01.31

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Глик Гари, Рауш Уилльям Р.,
Венкатраман Шанкар, Шэнь Дун-
Мин, Гхош Шомир, Катц Джейсон,
Зайдель Ханс Мартин, Франки
Луиджи, Винклер Дэвид Гюнтер,
Опипари, мл., Энтони Уилльям (US)

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

(56) WO-A1-2016131098
EP-A1-2927214
TOTH J.E. ET AL.: "Sulfonimidamide
Analogues of Oncolytic Sulfonylureas", JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 6, 14 March
1997 (1997-03-14), pages 1018-1025, XP000926714,
ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM960673L, table 1
TOTH J.E. ET AL.: "Synthesis and resolution
of sulfonimidamide analogues of sulfonylureas",

JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol.
58, no. 12, 1 June 1993 (1993-06-01), pages
3469-3472, XP055499492, ISSN: 0022-3263, DOI:
10.1021/jo00064a044, compounds 1, 6
EP-A1-0552553

SCOZZAFAVA A. ET AL.: "Arylsulfonyl-
N,N-diethyl-dithiocarbamates: a novel class of
antitumor agents", BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY LETTERS, vol. 10, no. 16, 21
August 2000 (2000-08-21), pages 1887-1891,
XP004216023, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/
S0960-894X(00)00375-9, compound 2

SUPURAN C.T. ET AL.: "Carbonic anhydrase
inhibitors - Part 94. 1,3,4-Thiadiazole-2-sulfonamide
derivatives as antitumor agents?", EUROPEAN
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.
35, no. 9, 1 September 2000 (2000-09-01), pages
867-874, XP004331220, ISSN: 0223-5234, DOI:
10.1016/S0223-5234(00)00169-0, compound 7

SAXENA A. ET AL.: "Estimation
of antitumor activity of sulphonimidamide
analogues of oncolytic sulfonylureas", OXIDATION
COMMUNICATIONS, vol. 26, no. 1, 2003, pages
9-13, XP9507954, ISSN: 0209-4541, table 1

EP-A1-2314593

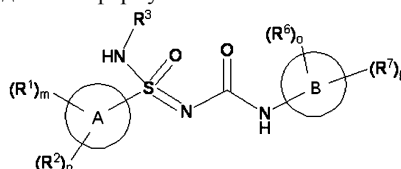
EP-A1-0173498

WO-A1-2017184604

WO-A1-2017184623

WO-A1-2017184624

(57) В одном аспекте представлены соединения формулы AA



или их фармацевтически приемлемая соль, где переменные, показанные в формуле, могут быть такими, как определено в любом месте в данном документе. Соединения формулы AA оказывают модулирующее действие в отношении NLRP3 и могут быть использованы для лечения метаболических нарушений (таких как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра), заболеваний центральной нервной системы (таких как болезнь Альцгеймера, и рассеянный склероз, и амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Паркинсона), заболевания легкого (такого как астма, и COPD, и идиопатический легочный фиброз), заболевания печени (такого как синдром NASH, вирусный гепатит и цирроз), заболевания поджелудочной железы (такого как острый и хронический панкреатит), заболевания почки (такого как острое и хроническое повреждение почки), заболевания кишечника (такого как болезнь Крона и язвенный колит), заболевания кожи (такого как псориаз), заболевания опорно-двигательного аппарата (такого как склеродермия), нарушений со стороны сосудов (такого как гигантоклеточный артериит), нарушений со стороны костной ткани (таких как нарушения, представляющие собой остеоартрит, остеопороз и остеопетроз), заболевания глаза (такого как глаукома и макулярная дегенерация), заболеваний, обусловленных вирусной инфекцией (таких как HIV и СПИД), аутоиммунного заболевания (такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит), болезни Аддисона, пернициозная анемия, рака и старения.

Притязание на приоритет

Данная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/536271, поданной 24 июля 2017 г.; и предварительной заявки на патент США № 62/573894, поданной 18 октября 2017 г.; обе из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

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

Уровень техники

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

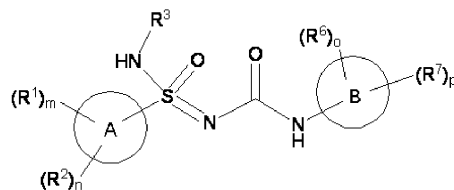
NLRP3 может образовывать комплекс, и было установлено его участие в патогенезе целого ряда сложных заболеваний, в том числе без ограничения метаболических нарушений, таких как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра, а также заболеваний центральной нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, и рассеянный склероз, и амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Паркинсона, заболевания легкого, такого как астма, и COPD, и идиопатический легочный фиброз, заболевания печени, такого как синдром NASH, вирусный гепатит и цирроз, заболевания поджелудочной железы, такого как острый и хронический панкреатит, заболевания почки, такого как острое и хроническое повреждение почки, заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и язвенный колит, заболевания кожи, такого как псориаз, заболевания опорно-двигательного аппарата, такого как склеродермия, нарушений со стороны сосудов, такого как гигантоклеточный артериит, нарушений со стороны костной ткани, таких как нарушения, представляющие собой остеоартрит, остеопороз и остеопетроз, заболевания глаза, такого как глаукома и макулярная дегенерация, заболеваний, обусловленных вирусной инфекцией, таких как HIV и СПИД, аутоиммунного заболевания, такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, пернициозная анемия, рака и старения.

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

Краткое описание

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

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA



формула AA,

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

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

"Антагонист" NLRP3 включает соединения, которые ингибируют способность NLRP3 индуциро-

вать выработку IL-1 β и/или IL-18 путем непосредственного связывания с NLRP3 или путем инактивирования, дестабилизирования, изменения распределения NLRP3 или иным образом.

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

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

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

В дополнительном аспекте представлены способы лечения, которые включают введение субъекту химического соединения, описанного в данном документе (например, соединения, в общем или конкретно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или содержащих вышеуказанное композиций), где химическое соединение вводят в количестве, эффективном для лечения заболевания, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания, тем самым обеспечивая лечение заболевания.

Варианты осуществления могут включать один или несколько из следующих признаков.

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

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

Способы могут дополнительно включать идентификацию субъекта.

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

Дополнительные определения.

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

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

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

"API" относится к активному фармацевтическому ингредиенту.

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

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

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

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

Термин "субъект" относится к животному, в том числе без ограничения к примату (например, человеку), обезьяне, корове, свинье, овце, козе, лошади, собаке, коту, кролику, крысе или мыши. Термины "субъект" и "пациент" в данном документе используются взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

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

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

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

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

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

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

Термин "карбоциклическое кольцо", используемый в данном документе, включает ароматическую или неароматическую циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, например от 3 до 8 атомов углерода, например от 3 до 7 атомов углерода, которая может быть необязательно замещенной. Примеры карбоциклических колец включают пятичленные, шестичленные и семичленные карбоциклические кольца.

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

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

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

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

Под термином "гетероарил" подразумевается ароматическая кольцевая система, содержащая от 5 до 14 атомов в составе ароматических колец, которая может представлять собой одно кольцо, два конденсированных кольца или три конденсированных кольца, при этом по меньшей мере один атом в составе ароматического кольца представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей без ограничения из O, S и N. Примеры включают фуран, тиен, пиррол, имидазол, оксазол, тиазол, изоксазол, пиразол, изотиазол, оксадиазол, триазол, тиадиазол, пиридин, пиримидин, пиридазин, триазин и т.п. Примеры также включают карбазол, хинолидин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталидин, хиназолин, хиноксалин, триазин, индол, изоиндол, индазол, индолизин, пурин, нафтиридин, птеридин, карбазол, акридин, феназин, фенотиазин, феноксазин, бензоксазол, бензотиазол, 1H-бензимидазол, имидазопиридин, бензотиазин, бензофуран, изобензофуран и т.п.

Термин "гидроксид" относится к группе OH.

Термин "амино" относится к группе NH₂.

Термин "оксо" относится к О. В качестве примера, при замещении группы CH_2 с помощью оксо получают группу $\text{C}=\text{O}$.

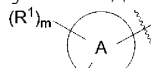
Используемые в данном документе термины "кольцо А" или "А" используются взаимозаменяемо

для обозначения  в формуле АА, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией, соединяет А с фрагментом $\text{S}(\text{O})(\text{NHR}^3)=\text{N}$ формулы АА.

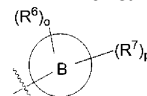
Используемые в данном документе термины "кольцо В" или "В" используются взаимозаменяемо

для обозначения  в формуле АА, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией, соединяет В с группой $\text{NH}(\text{CO})$ формулы АА.

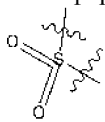
Используемый в данном документе термин "необязательно замещенное кольцо А" используется для

обозначения  в формуле АА, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией, соединяет А с фрагментом $\text{S}(\text{O})(\text{NHR}^3)=\text{N}$ формулы АА.

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

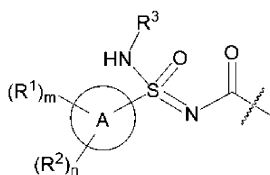
 в формуле АА, где связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией, соединяет В с группой $\text{NH}(\text{CO})$ формулы АА.

Используемая в данном документе формулировка " $\text{S}(\text{O}_2)$ ", отдельно или в качестве части большей

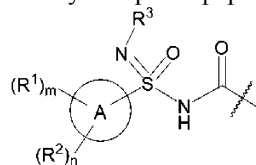
формулировки, относится к группе .

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

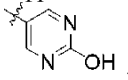
Объем раскрытых в данном документе соединений включает таутомерную форму соединений. Таким образом, в качестве примера, предполагается, что соединение, которое представлено в виде соединения, содержащего фрагмент



также предусматривает включение его таутомерной формы, содержащей фрагмент

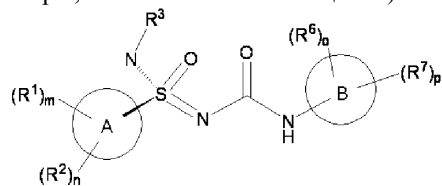


Кроме того, в качестве примера, предполагается, что соединение, которое представлено в виде со-

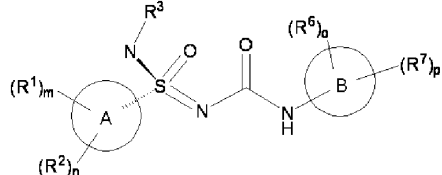
единения, содержащего фрагмент , также предусматривает включение его таутомерной формы, содержащей фрагмент .

Неограничивающие иллюстративные соединения формул, описанных в данном документе, содержат стереогенный атом серы и необязательно один или несколько стереогенных атомов углерода. В настоящем изобретении предусмотрены примеры смесей стереоизомеров (например, рацемическая смесь энантиомеров; смесь диастереомеров). В настоящем изобретении также описаны и проиллюстрированы способы выделения отдельных компонентов из указанных смесей стереоизомеров (например, разделение

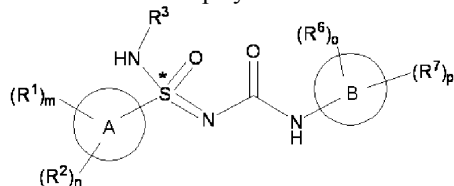
энантиомеров рацемической смеси). В случаях соединений, содержащих только стереогенный атом серы, разделяемые энантиомеры графически изображены с применением одного из двух следующих форматов: формул A/B (трехмерного представления с пунктирным и сплошным клином) и формулы C ("плоских структур со стереогенным атомом серы, помеченным с помощью *).



Формула А



Формула В



Формула С

На схемах реакций, на которых показано разделение рацемической смеси, формулы A/B и C предназначены только для того, чтобы выразить, что составляющие энантиомеры были разделены с получением чистой формы, являющейся энантимерно чистой (приблизительно 98% ее или больше). Схемы, на которых продукты разделения показаны с применением формата формулы A/B, не предназначены для раскрытия или обозначения какой-либо корреляции между абсолютной конфигурацией и порядком элюирования. Некоторые из соединений, показанных в таблицах ниже, графически представлены с применением формата формулы A/B. Однако, за исключением соединений 181a и 181b, изображенное стереохимическое представление, показанное для каждого из внесенных в таблицу соединений, графически изображенных в формате формулы A/B, приписано предварительно и основано, по аналогии, на абсолютном стереохимическом представлении, приписанном соединениям 181b (см., например, фиг. 1 и 2).

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

Описание графических материалов

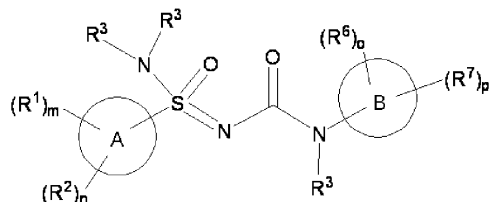
На фиг. 1 изображены шаростержневые представления двух кристаллографически независимых молекул соединения 181a в асимметричной единице.

На фиг. 2 изображены шаростержневые представления двух кристаллографически независимых молекул соединения 181b в асимметричной единице.

На фиг. 3 изображен план микропланшета, применяемого в анализе с hTNP-1.

Подробное описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA



формула AA,

где m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3;

при этом

A представляет собой 5-10-членный гетероарил или C₆-C₁₀-арил;

В представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{10} -арил;
 при этом
 по меньшей мере одна R^6 находится в орто-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NR^3(CO)$ формулы АА;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -галогеналкила, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $COOC_1-C_6$ -алкила, $CO-C_6-C_{10}$ -арила, $CO-(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $CO_2C_1-C_6$ -алкила, $CO_2C_3-C_8$ -циклоалкила, $OCOC_1-C_6$ -алкила, $OCOC_6-C_{10}$ -арила, $OCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $OCO(3-7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, C_6-C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1-C_6 -алкила, $N(C_1-C_6\text{-алкил})_2$, $NHCOC_1-C_6$ -алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ -арила, $NHCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $NHCO(3-7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $NHCOC_2-C_6$ -алкинила, $NHCOOC_1-C_6$ -алкила, $NH-(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1-C_6 -алкила, $S(O_2)C_1-C_6$ -алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1-C_6$ -алкила, C_3-C_7 -циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

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

где каждый C_1-C_6 -алкил и каждый C_1-C_6 -алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой C_3-C_7 -циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидрокси, атома галогена или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6-C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил из R^1 или R^2 , представляющих собой C_1-C_6 -алкил, из R^1 или R^2 , представляющих собой C_1-C_6 -галогеналкил, из R^1 или R^2 , представляющих собой C_3-C_7 -циклоалкил, или из R^1 или R^2 , представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 -алкила, оксо и OC_1-C_6 -алкила;

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

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -галогеналкила, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $COOC_1-C_6$ -алкила, $CO_2C_1-C_6$ -алкила, $CO_2C_3-C_8$ -циклоалкила, $OCOC_1-C_6$ -алкила, $OCOC_6-C_{10}$ -арила, $OCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $OCO(3-7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, C_6-C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1-C_6 -алкила, $N(C_1-C_6\text{-алкил})_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1-C_6 -алкила, $S(O_2)C_1-C_6$ -алкила, C_3-C_{10} -циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и C_2-C_6 -алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ -алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1-C_6$ -алкила, $OCOC_6-C_{10}$ -арила, $OCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $OCO(3-7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $NHCOC_1-C_6$ -алкила, $NHCOC_6-C_{10}$ -арила, $NHCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $NHCO(3-7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $NHCOC_2-C_6$ -алкинила, C_6-C_{10} -арилокси и $S(O_2)C_1-C_6$ -алкила; и при этом C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкокси, которыми замещена R^6 или R^7 , необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, атома галогена, C_6-C_{10} -арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с 5-7-членным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

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

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4-C_8 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 4-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N, NR^{20} и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1-C_6$ -алкила, C_6-C_{10} -арила и $CONR^8R^9$;

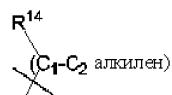
каждая из R^4 и R^5 независимо выбрана из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

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

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил или C_2 - C_6 -алкинил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидроксигруппы, атома галогена, оксо-, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкинила, CO_2R^{13} , C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_7 -циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

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

каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1 - C_6 -алкила; каждая R^3 независимо выбрана из водорода, циано, гидроксигруппы, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила и



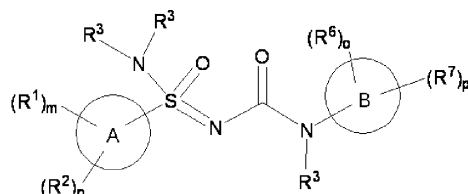
, где C_1 - C_2 -алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо-; и

R^{14} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6 - C_{10} -арил, где каждый C_1 - C_6 -алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1, 2 или 3 R^6 ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы

AA



формула AA,

где $m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$o=1$ или 2 ;

$p=0, 1, 2$ или 3 ;

при этом

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

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

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в орто-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NR^3(CO)$ формулы AA;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 -алкила, CO - C_6 - C_{10} -арила, CO -(5-10-членный-гетероарил), CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, OCO -(5-10-членный-гетероарил), OCO -(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкила, $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$, $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO$ -(5-10-членный-гетероарил), $NHCO$ -(3-7-членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила, $NHCOOC_1$ - C_6 -алкила, NH -($C=NR^{13}$) $NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 -алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

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

где каждый C_1 - C_6 -алкил и каждый C_1 - C_6 -алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой C_3 - C_7 -циклоалкил, или представляющих собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидроксигруппы, атома галогена или оксо-;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил из R^1 или R^2 , представляющих собой C_1 - C_6 -алкил, из R^1 или R^2 , представляющих собой C_1 - C_6 -галогеналкил, из R^1 или R^2 , представляющих собой C_3 - C_7 -циклоалкил, или из R^1 или R^2 , представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбран-

ными из галогена, C_1 - C_6 -алкила, оксо и OC_1 - C_6 -алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$, при этом C_1 - C_6 -алкил и C_1 - C_6 -алкокси необязательно замещены с помощью гидроксид, галогена, оксо, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$;

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

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

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

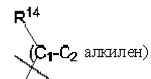
или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных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

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

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $CONR^{11}R^{12}$; где C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил или C_2 - C_6 -алкинил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидроксид, атома галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкинила, CO_2R^{13} , C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_7 -циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

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

каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1 - C_6 -алкила; каждая R^3 независимо выбрана из водорода, циано, гидроксид, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила и

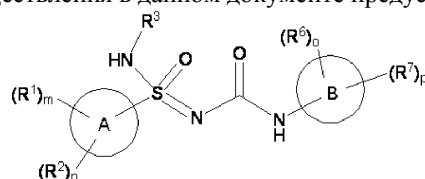


, где C_1 - C_2 -алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо; и

R^{14} представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6 - C_{10} -арил, где каждый C_1 - C_6 -алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1, 2 или 3 R^6 ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA



формула AA,

где $m=0, 1$ или 2 ;

$n=0$, 1 или 2;
 $o=1$ или 2;
 $p=0$, 1, 2 или 3;
 при этом

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

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

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в орто-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NR^3(CO)$ формулы АА;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкила, $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$, $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила, $NHCOOC_1$ - C_6 -алкила, $NH(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 -алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

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

где каждый C_1 - C_6 -алкил и каждый C_1 - C_6 -алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой C_3 - C_7 -циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

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

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

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

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила, C_6 - C_{10} -арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила; и при этом C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкокси, которыми замещена R^6 или R^7 , необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, атома галогена, C_6 - C_{10} -арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с 5-7-членным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенным галогеном;

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

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или

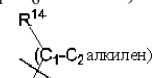
по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметил, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆-алкил;

каждая из R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо выбрана из водорода, C₁-C₆-алкила, (C=NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)C₁-C₆-алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ и CONR¹¹R¹², где C₁-C₆-алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидроксид, атома галогена, C₁-C₆-алкокси, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₇-циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R¹³ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил;

каждая из R¹¹ и R¹² в каждом случае независимо выбрана из водорода и C₁-C₆-алкила; R³ выбрана из

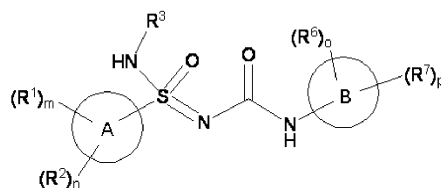


водорода, циано, гидроксид, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкила, CO₂C₁-C₆-алкила и ~~(C₁-C₂-алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо; и~~

R¹⁴ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил, где каждый C₁-C₆-алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1, 2 или 3 R⁶;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA



формула AA,

где m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3;

при этом

A представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил;

B представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил;

при этом

по меньшей мере одна R⁶ находится в орто-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой NR³(CO) формулы AA;

каждая из R¹ и R² независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO-C₆-C₁₀-арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₈-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆-алкила, N(C₁-C₆-алкил)₂, NHCOC₁-C₆-алкила, NHCOC₆-C₁₀-арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₂-C₆-алкинила, NHCOOC₁-C₆-алкила, NH-(C=NR¹³)NR¹¹R¹², CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆-алкила, S(O₂)C₁-C₆-алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₃-C₇-циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆-алкила, NHCOC₆-C₁₀-арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆-алкинила;

где каждый C₁-C₆-алкил и каждый C₁-C₆-алкокси, представляющие собой заместители R¹ или R², представляющих собой C₃-C₇-циклоалкил, или представляющие собой заместители R¹ или R², представ-

ляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидроксид, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

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

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно $\text{C}_4\text{-C}_8$ -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арила и CONR^8R^9 , при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси необязательно замещены с помощью гидроксид, галогена, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арила и CONR^8R^9 ;

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

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

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

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

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

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидроксид, атома галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арила, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

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

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

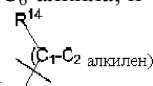
R^3 выбрана из водорода, циано, гидроксид, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила и $\text{C}_1\text{-C}_2$ -алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо;

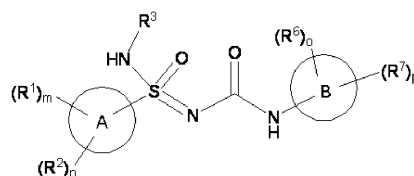
R^{14} представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арил, где каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1 или 2 R^6 ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы

AA





формула AA,

где $m=0, 1$ или 2 ;

$n=0, 1$ или 2 ;

$o=1$ или 2 ;

$p=0, 1, 2$ или 3 ,

при этом

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

B представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6 - C_{10} -арил;

при этом

по меньшей мере одна R^6 находится в орто-положении относительно связи, соединяющей кольцо B с группой $NH(CO)$ формулы AA;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $COOC_1$ - C_6 -алкила, CO - C_6 - C_{10} -арила; $CO(5-10$ -членный-гетероарил); CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкила, $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$, $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила, $NHCOOCC_1$ - C_6 -алкила, $NH(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 -алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, $S(O)C_1$ - C_6 -алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, C_3 - C_7 -циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

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

где каждый C_1 - C_6 -алкил и каждый C_1 - C_6 -алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой C_3 - C_7 -циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

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

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

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $COOC_1$ - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкила, $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_{10} -циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 -алкинила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила, C_6 - C_{10} -арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила; и при этом C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкокси, которыми замещена R^6 или R^7 , необязательно замещены с помощью одного или не-

скольких из гидроксила, C₆-C₁₀-арила или NR⁸R⁹, или где R⁶ или R⁷ необязательно конденсирована с 5-7-членным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀-арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀-арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила и OC₁-C₆-алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈-карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹;

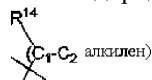
каждая из R⁴ и R⁵ независимо выбрана из водорода и C₁-C₆-алкила;

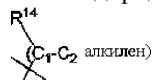
R¹⁰ представляет собой C₁-C₆-алкил;

каждая из R⁸ и R⁹ в каждом случае независимо выбрана из водорода, C₁-C₆-алкила, (C=NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)C₁-C₆-алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ и CONR¹¹R¹²; где C₁-C₆-алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидроксид, атома галогена, C₁-C₆-алкокси, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, C₃-C₇-циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R¹³ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил;

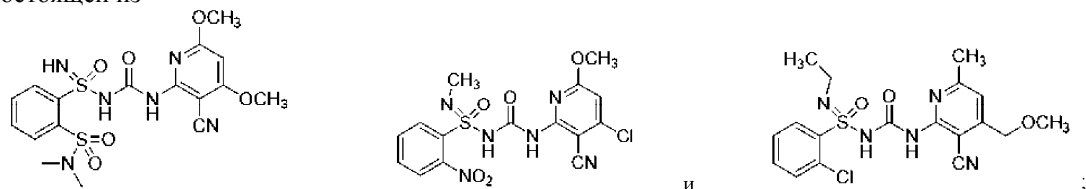
каждая из R¹¹ и R¹² в каждом случае независимо выбрана из водорода и C₁-C₆-алкила; R³ выбрана из



водорода, циано, гидроксид, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкила и , где C₁-C₂-алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо;

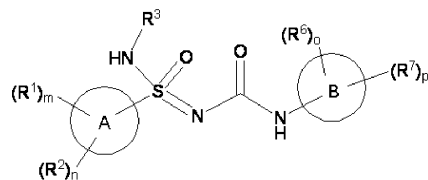
R¹⁴ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил, где каждый C₁-C₆-алкил, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1 или 2 R⁶;

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



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы AA



формула AA,

где m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3,

при этом

A представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил;

B представляет собой 5-членный гетероарил, 7-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил;

при этом

по меньшей мере одна R⁶ находится в орто-положении относительно связи, соединяющей кольцо B

с группой $\text{NH}(\text{CO})$ формулы АА;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN , NO_2 , COC_1 - C_6 -алкила, CO - C_6 - C_{10} -арила; CO (5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, OCOC_1 - C_6 -алкила, OCOC_6 - C_{10} -арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкила, $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 -алкил) $_2$, NHCOC_1 - C_6 -алкила, NHCOC_6 - C_{10} -арила, NHCO (5-10-членный-гетероарил), NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC_2 - C_6 -алкинила, NHCOCC_1 - C_6 -алкила, $\text{NH}(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CONR^8R^9 , SF_5 , SC_1 - C_6 -алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 -алкила, $\text{S}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 -алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_3 - C_7 -циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

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

где каждый C_1 - C_6 -алкил и каждый C_1 - C_6 -алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой C_3 - C_7 -циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

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

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O , N и S , где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и CONR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 -алкил и C_1 - C_6 -алкокси необязательно замещены с помощью гидрокси, галогена, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и CONR^8R^9 ;

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN , NO_2 , COC_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, OCOC_1 - C_6 -алкила, OCOC_6 - C_{10} -арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкила, $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 -алкил) $_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_{10} -циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 -алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN , оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 -алкила, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC_1 - C_6 -алкила, OCOC_6 - C_{10} -арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC_1 - C_6 -алкила, NHCOC_6 - C_{10} -арила, NHCO (5-10-членный-гетероарил), NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC_2 - C_6 -алкинила, C_6 - C_{10} -арилокси и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 -алкила; и при этом C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкокси, которыми замещена R^6 или R^7 , необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6 - C_{10} -арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с 5-7-членным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

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

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O , N и S , где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и CONR^8R^9 ;

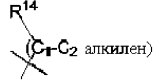
каждая из R^4 и R^5 независимо выбрана из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

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

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1 - C_6 -алкила, $(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 -алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$; где C_1 - C_6 -алкил необя-

зательно замещен с помощью одного или нескольких из гидроксигруппы, атома галогена, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_7 -циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

R^{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил; каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

R^3 выбрана из водорода, циано, гидроксигруппы, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкила и , где C_1 - C_2 -алкиленовая группа необязательно замещена с помощью оксо; и

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

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

Переменные m и n .

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления $m=0$.

В некоторых вариантах осуществления $m=1$.

В некоторых вариантах осуществления $m=2$.

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления $n=0$.

В некоторых вариантах осуществления $n=1$.

В некоторых вариантах осуществления $n=2$.

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

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

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

Кольцо A и варианты замещения в кольцо A .

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-10-членный (например, 5-6-членный) моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C_6 - C_{10} -арил (например, C_6 арил), такой как фенил.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-10-членный (например, 5-6-членный) моноциклический или бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий атом серы и необязательно один или несколько атомов азота.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой моноциклический или бициклический C_6 - C_{10} -арил.

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиафенил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2 .

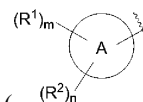
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2 .

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

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, необязательно замещенный с помощью 2 R^1 или необязательно замещенный с помощью 2 R^2 .

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой тиазолил, необязательно замещенный

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой оксазолил, m равно 0, и n равно 0 или 1.
 В некоторых вариантах осуществления А представляет собой тиазолил, m равно 0, и n равно 0 или 1.
 В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пиразолил, m равно 0, и n равно 0 или 1.
 В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пиридил, m равно 0, и n равно 0 или 1.
 В некоторых вариантах осуществления А представляет собой одно из колец, раскрытых в данном документе ниже, необязательно замещенное таким образом, как раскрыто в данном документе ниже, где в каждом случае связь, которая показана в виде связи, разорванной волнистой линией , соединяет А с фрагментом S(O)(NR³R³)=N формулы АА.



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А () представляет собой

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



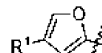
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



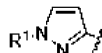
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



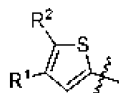
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



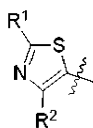
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



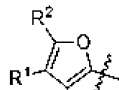
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



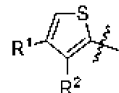
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



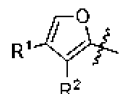
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собо



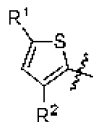
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



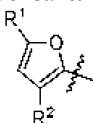
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



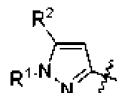
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



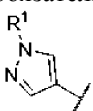
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



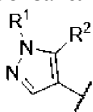
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



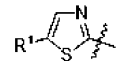
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



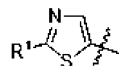
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



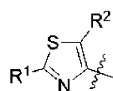
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



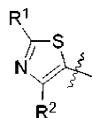
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



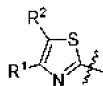
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



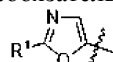
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



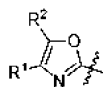
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



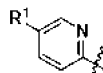
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



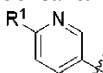
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



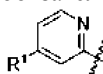
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



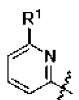
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



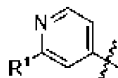
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



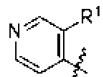
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



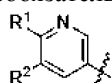
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



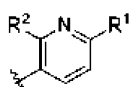
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



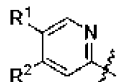
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



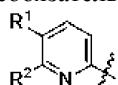
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



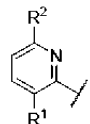
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



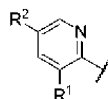
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



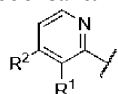
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



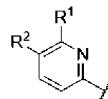
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



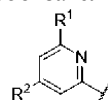
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



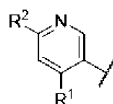
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



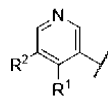
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



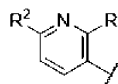
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



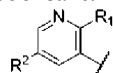
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



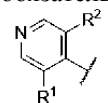
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



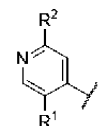
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



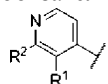
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



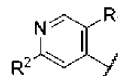
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



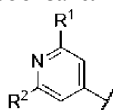
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



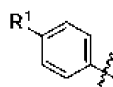
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



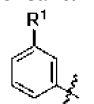
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



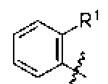
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



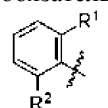
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



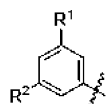
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



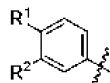
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



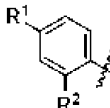
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



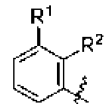
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



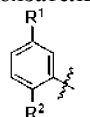
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



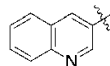
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



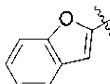
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



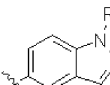
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



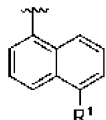
В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенное кольцо А представляет собой



Группы R^1 и R^2 .

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , $CO(C_1-C_6)$ -алкила, $CO(C_6-C_{10})$ -арила, $CO(5-10)$ -членный-гетероарил), $CO_2(C_1-C_6)$ -алкила, $CO_2(C_3-C_8)$ -иклоалкила, $OCOC_1-C_6$ -алкила, $OCOC_6-C_{10}$ -арила, $OCO(5-10)$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7)$ -членный-гетероциклоалкил), C_6-C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1-C_6 -алкила, $N(C_1-C_6)$ -алкил) $_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1-C_6 -алкила, $S(O_2)C_1-C_6$ -алкила, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1-C_6$ -алкила, C_3-C_7 -циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

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

где каждый C_1 - C_6 -алкил и каждый C_1 - C_6 -алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой C_3-C_7 -циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

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

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, незави-

симо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R¹ и R² независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO-C₆-C₁₀-арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₈-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆-алкила, N(C₁-C₆-алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆-алкила, S(O₂)C₁-C₆-алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₃-C₇-циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогена, CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆-алкила, NHCOC₆-C₁₀-арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆-алкинила;

где каждый C₁-C₆-алкил и каждый C₁-C₆-алкокси, представляющие собой заместители R¹ или R², представляющих собой C₃-C₇-циклоалкил, или представляющие собой заместители R¹ или R², представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидроксидов, атома галогена, NR⁸R⁹ или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀-арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀-арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила и OC₁-C₆-алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈-карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R¹ и R² независимо выбрана из C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO-C₆-C₁₀-арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₈-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆-алкила, N(C₁-C₆-алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆-алкила, S(O₂)C₁-C₆-алкила, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₃-C₇-циклоалкил, C₁-C₆-галогеналкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогена, CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆-алкила, NHCOC₆-C₁₀-арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆-алкинила;

где каждый C₁-C₆-алкил и каждый C₁-C₆-алкокси, представляющие собой заместители R¹ или R², представляющих собой C₃-C₇-циклоалкил, или представляющие собой заместители R¹ или R², представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидроксидов, атома галогена, NR⁸R⁹ или оксо;

при этом 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀-арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀-арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила и OC₁-C₆-алкила;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈-карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R¹ и R² независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO-C₆-C₁₀-арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO₂C₁-C₆-алкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила,

C₁₀-арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆-алкила, NHCOC₆-C₁₀-арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆-алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀-арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀-арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила и ОС₁-C₆-алкила.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R¹ и R² независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO-C₆-C₁₀-арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₈-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆-алкила, N(C₁-C₆-алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆-алкила, S(O)₂C₁-C₆-алкила, S(O)₂NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где каждый из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила является незамещенным;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R¹ и R² при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈-карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R¹ и R² независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, галогена, CN, COC₁-C₆-алкила, CO₂C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, S(O)C₁-C₆-алкила, 5-10-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси и оксо.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=0; и

R¹ выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO-C₆-C₁₀-арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₈-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆-алкила, N(C₁-C₆-алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆-алкила, S(O)₂C₁-C₆-алкила, S(O)₂NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₃-C₇-циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆-алкила, NHCOC₆-C₁₀-арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆-алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀-арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀-арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆-алкила и ОС₁-C₆-алкила.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=0; и

R¹ выбран из C₁-C₆-алкила, галогена, CN, COC₁-C₆-алкила, CO₂C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, S(O)C₁-C₆-алкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси и оксо.

В некоторых вариантах осуществления m=1; n=1; и

каждая из R¹ и R² независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO-C₆-C₁₀-арила, CO(5-10-членный-гетероарил), CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₈-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆-алкила, N(C₁-C₆-алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆-алкила, S(O)₂C₁-C₆-алкила, S(O)₂NR¹¹R¹², S(O)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₃-C₇-циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, ОСО(5-10-членный-гетероарил), ОСО(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆-алкила,

$\text{NHCOC}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$, $\text{NHCO}(5\text{-}10\text{-членный-гетероарил})$, $\text{NHCO}(3\text{-}7\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $\text{NHCOC}_2\text{-C}_6\text{-алкинила}$;

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

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

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, галогена, CN , $\text{COC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси и оксо.

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

R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют $\text{C}_4\text{-C}_8\text{-карбоциклическое}$ кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$ и CONR^8R^9 .

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

R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют $\text{C}_6\text{-карбоциклическое}$ кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$ и CONR^8R^9 .

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

R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют $\text{C}_5\text{-карбоциклическое}$ кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, $\text{COOC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$ и CONR^8R^9 .

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

R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют $\text{C}_4\text{-C}_8\text{-карбоциклическое}$ кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо является незамещенным.

Конкретные варианты осуществления, где $m=1$ и $n=0$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, необязательно замещенный одним или несколькими гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, замещенный с помощью гидрокси по атому углерода, непосредственно присоединенному к кольцу А.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гидроксиметил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, замещенный с помощью двух или более гидроксигрупп.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, замещенный с помощью двух или более гидроксигрупп, где одна из двух или более гидроксигрупп связана с атомом углерода, непосредственно присоединенным к кольцу А.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1,2-дигидроксипроп-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$, замещенный с помощью гидрокси по атому углерода, непосредственно присоединенному к кольцу А.

[illegible]

динилметил (например, 3,3-дифторпирролидин-1-илметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой азетидинилметил (например, азетидин-1-илметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный азетидинилметил (например, 3-метоксиазетидин-1-илметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой морфолинилметил (например, морфолин-4-илметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой NO_2 .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $CO-C_6$ -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $CO-C_6-C_{10}$ -арил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $CO(5-10\text{-членный-гетероарил})$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $CO_2C_1-C_6$ -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $CO_2C_3-C_8$ -циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OCOC_1-C_6$ -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OCOC_6-C_{10}$ -арил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $OCO(3-7\text{-членный-гетероциклоалкил})$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_6-C_{10} -арил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридил (например, 4-пиридил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиразолил (например, 1-пиразолил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой NH_2 .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой NHC_1-C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $N(C_1-C_6\text{-алкил})_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой SF_5 .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой SC_1-C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O_2)C_1-C_6$ -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O_2)N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O)C_1-C_6$ -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(O)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 присоединен к атому углерода арильного кольца А.

В некоторых вариантах осуществления R^1 присоединен к атому углерода гетероарильного кольца А.

В некоторых вариантах осуществления R^1 присоединен к азоту гетероарильного кольца А.

Конкретные варианты осуществления, где $m=1$ и $n=1$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидрокси-2-пропил, и R^2 представляет собой 1-гидроксиэтил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гидроксиметил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-гидроксиэтил, и R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, и R^2 представляет

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксогрупп, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкокси, и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^1 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (метиламино)метил, и R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой аминометил, и R^1 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метокси, и R^1 представляет собой (диметиламино)метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^1 и R^2 присоединена к атому углерода арильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^1 и R^2 присоединена к атому углерода гетероарильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 присоединена к атому углерода, и R^2 присоединена к атому азота гетероарильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления R^2 присоединена к атому углерода, и R^1 присоединена к атому азота гетероарильного кольца A.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигрупп, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигрупп, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 ароматическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 расположены при смежных атомах, и взятые вместе

с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, оксо-, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² являются различными.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² являются различными, и R² содержит карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² являются различными, и R² содержит 1 или 2 (например, 1) атома азота.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² являются различными, и R² содержит 1 или 2 (например, 1) атома кислорода.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² являются различными, и R² содержит атом серы.

В некоторых вариантах осуществления R² и R¹ являются различными, и R² содержит карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R² и R¹ являются различными, и R² содержит 1 или 2 (например, 1) атома азота.

В некоторых вариантах осуществления R² и R¹ являются различными, и R² содержит 1 или 2 (например, 1) атома кислорода.

В некоторых вариантах осуществления R² и R¹ являются различными, и R² содержит атом серы.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² являются одинаковыми.

В некоторых вариантах осуществления R¹ находится в пара- или мета-положении относительно R².

В некоторых вариантах осуществления R¹ находится в пара- или орто-положении относительно R².

В некоторых вариантах осуществления R¹ находится в орто- или мета-положении относительно R².

В некоторых вариантах осуществления R¹ находится в пара-положении относительно R².

В некоторых вариантах осуществления R¹ находится в мета-положении относительно R².

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

Переменные o и p.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления o=1.

В некоторых вариантах осуществления o=2.

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

В некоторых вариантах осуществления p=0.

В некоторых вариантах осуществления p=1.

В некоторых вариантах осуществления p=2.

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

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

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

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

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

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

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

Кольцо В и варианты замещения в кольце В.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил, такой как фенил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-6-членный моноциклический гете-

роарил или моноциклический C_6 арил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический или бициклический C_6 - C_{10} -арил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 7-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой фенил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1, 2 или 3 R^7 .

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиридил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1, 2 или 3 R^7 .

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой индазолил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1, 2 или 3 R^7 .

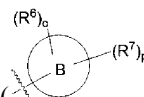
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой пиразолил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^7 .

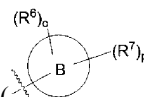
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой фенил, о равно 1 или 2, и р равно 0, 1, 2 или 3.

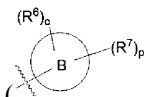
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой фенил, о равно 1, и р равно 0, 1, 2 или 3.

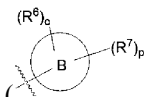
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой фенил, о равно 2, и р равно 0, 1, 2 или 3.

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



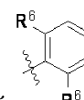
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В () представляет собой



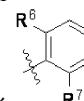
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В () представляет собой



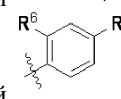
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



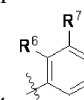
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



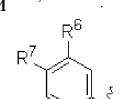
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



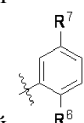
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

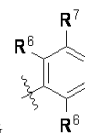


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

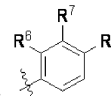


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

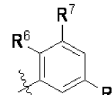




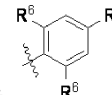
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



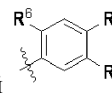
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



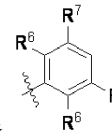
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



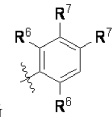
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



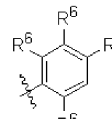
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



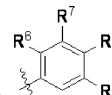
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



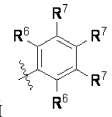
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



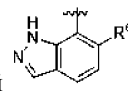
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



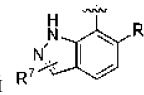
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

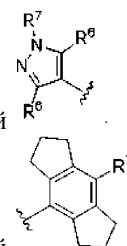


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

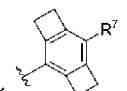


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

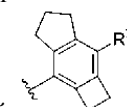
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



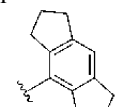
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



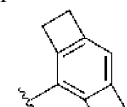
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



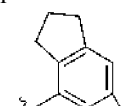
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



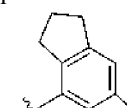
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



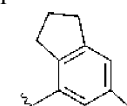
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



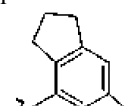
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



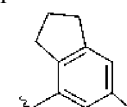
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



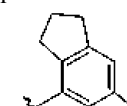
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



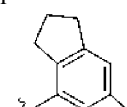
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

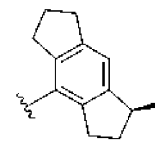


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

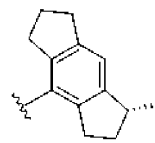


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой

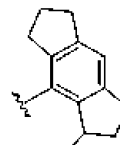
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



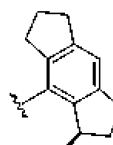
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



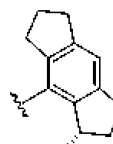
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



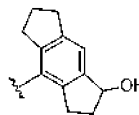
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



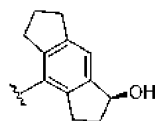
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



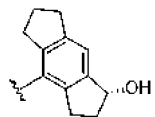
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



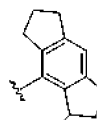
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



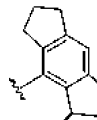
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



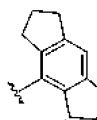
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



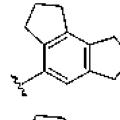
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



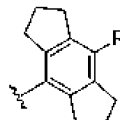
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой



Группы R^6 и R^7 .

В некоторых вариантах осуществления

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

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из

гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила,

C_6 - C_{10} -арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила; и при этом C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкокси, которыми замещены R^6 или R^7 , необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6 - C_{10} -арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с 5-7-членным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

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

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

В некоторых вариантах осуществления

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

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из

гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила,

C_6 - C_{10} -арилокси и $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила; и при этом C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкокси, которыми замещены R^6 или R^7 , необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6 - C_{10} -арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с 5-7-членным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

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

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

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, $OCOC_1$ -

симо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R⁶ и R⁷ независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₈-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆-алкила, N(C₁-C₆-алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆-алкила, S(O₂)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₃-C₇-циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, CONR⁸R⁹, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆-алкила, NHCOC₆-C₁₀-арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆-алкинила;

где 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀-арил, 5-10-членный гетероарил, NHCOC₆-C₁₀-арил, NHCO(5-10-членный-гетероарил) и NHCO(3-7-членный-гетероциклоалкил) являются незамещенными;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈-карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления

каждая из R⁶ и R⁷ независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₈-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, NH₂, NHC₁-C₆-алкила, N(C₁-C₆-алкил)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, SC₁-C₆-алкила, S(O₂)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где каждый из C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила является незамещенным;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈-карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления

R⁶ независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, CO-C₁-C₆-алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₃-C₇-циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁-C₆-алкила, NHCOC₆-C₁₀-арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂-C₆-алкинила;

и R⁷ независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, галогена, CN, COC₁-C₆-алкила, CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₆-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C₁-C₆-алкил необязательно замещен с помощью одного-двух C₁-C₆-алкокси;

или R⁶ и R⁷, взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C₄-C₇-карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, неза-

В некоторых вариантах осуществления $o=1$; $p=1$; и

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, галогена, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 -алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов или оксо,

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов или оксо.

В некоторых вариантах осуществления $o=1$ или 2; $p=1$, 2 или 3; и

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, NO_2 , COC_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкила, $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$, $CONR^8R^9$, SF_5 , SC_1 - C_6 -алкила, $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкил и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCO_2$ - C_6 -алкинила;

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

В некоторых вариантах осуществления $o=2$; $p=1$; и

каждая R^6 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CO - C_1 - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCO_2$ - C_6 -алкинила;

и R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, COC_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_6 -циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(3-7$ -членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5 , $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен с помощью одного-двух C_1 - C_6 -алкокси;

или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления $o=2$; $p=2$ или 3; и

каждая R^6 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CO - C_1 - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксидов, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила,

C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10$ -членный-гетероарил), $OCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил), $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10$ -членный-гетероарил), $NHCO(4-6$ -членный-гетероциклоалкил) и $NHCO_2$ - C_6 -алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 -

C₆-галогеналкокси, галогена, CN, COC₁-C₆-алкила, CO₂C₁-C₆-алкила, CO₂C₃-C₆-циклоалкила, OCOC₁-C₆-алкила, OCOC₆-C₁₀-арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)C₁-C₆-алкила, C₃-C₇-циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C₁-C₆-алкил необязательно замещен с помощью одного-двух C₁-C₆-алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют по меньшей мере одно C₄-C₇-карбоциклическое кольцо (например, C₄-C₆-карбоциклическое кольцо) (например, алифатическое карбоциклическое кольцо) или по меньшей мере одно 5-7-членное (например, 5-6-членное) гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

каждая из R⁶ и R⁷ независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO₂C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, CONR⁸R⁹ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси или оксо,

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C₄-C₈-карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено с помощью одного или нескольких из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

каждая из R⁶ и R⁷ независимо выбрана из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, галогена, CN, NO₂, COC₁-C₆-алкила, CO₂C₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, CONR⁸R⁹ и 3-7-членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆-алкил и 3-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси или оксо.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

одна R⁶ и одна R⁷ расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C₄-C₈-карбоциклическое кольцо или 5-8-членное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

одна R⁶ и одна R⁷ расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C₆-карбоциклическое кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления o=1 или 2; p=1, 2 или 3; и

одна R⁶ и одна R⁷ расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C₄-C₈-карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо является незамещенным.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и две пары, каждая состоящая из одной R⁶ и одной R⁷, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R⁶ и одной R⁷, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C₄-C₈-карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где каждое карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления o=2; p=2 или 3; и две пары, каждая состоящая из одной R⁶ и одной R⁷, расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R⁶ и одной R⁷, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C₆-карбоциклическое кольцо или 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁-C₆-алкила, C₆-C₁₀-арила и CONR⁸R⁹.

В некоторых вариантах осуществления $o=2$; $p=2$ или 3 ; и две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_5 карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления $o=2$; $p=2$ или 3 ; и две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 карбоциклическое кольцо, где карбоциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления $o=2$; $p=2$ или 3 ; и две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, при этом одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_4 карбоциклическое кольцо, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_5 карбоциклическое кольцо, где каждое из C_4 - и C_5 карбоциклического кольца необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления $o=2$; $p=2$ или 3 ; и две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, при этом одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует C_5 карбоциклическое кольцо, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S (например, 5-членное гетероциклическое кольцо, например, 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом), где каждое из карбоциклического и гетероциклического кольца необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксидов, галогенов, оксо-, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления $o=2$; $p=2$ или 3 ; и две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_8 карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо является незамещенным.

Конкретные варианты осуществления, где $o=1$; $p=0$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный с помощью одного или нескольких атомов галогена.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединен к атому углерода арильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединен к атому углерода гетероарильного кольца B.

В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединен к атому азота гетероарильного кольца B.

Конкретные варианты осуществления, где $o=1$ или 2 ; $p=1$, 2 или 3 .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^6 представляет собой изопропил, и по меньшей мере одна R^7 представляет собой изопропил.

бой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и по меньшей мере одна R^6 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления $o=1$; $p=2$; по меньшей мере одна R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^6 и R^7 присоединена к атому углерода арильного кольца В.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^6 и R^7 присоединена к атому углерода гетероарильного кольца В.

В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединена к атому углерода, и R^7 присоединена к атому азота гетероарильного кольца В.

В некоторых вариантах осуществления R^7 присоединена к атому углерода, и R^6 присоединена к атому азота гетероарильного кольца В.

В некоторых вариантах осуществления одна R^6 и одна R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арил и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 ароматическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное алифатическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления одна R^6 и одна R^7 расположены при смежных атомах, и взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где кольцо конденсировано с кольцом В по положениям 2 и 3 относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$.

В некоторых вариантах осуществления $o=1$; $p=2$; и одна пара состоит из одной R^6 и одной R^7 , расположенных при смежных атомах; и указанная пара из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S,

при этом кольцо конденсировано с кольцом В по положениям 2 и 3 относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NR^3(CO)$.

В некоторых вариантах осуществления $o=1$; $p=2$; и одна пара состоит из одной R^6 и одной R^7 , расположенных при смежных атомах; и указанная пара из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами,

ный с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкокси (например, метокси), необязательно замещенных одним или несколькими гидроксильными, NR^8R^9 (например, диметиламино) или C_6 - C_{10} -арилами (например, фенилом, нафтилом или метилendioксифенилом), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_6 - C_{10} -арилокси (например, фенокси), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких CN , и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, F , Cl), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА, и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими $COOC_1$ - C_6 -алкилами (например, CO_2t-Bu), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкилами (например, $S(O_2)$ метилом), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими 3-7-членными гетероциклоалкилами (например, морфолинилом), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких $CONR^8R^9$ (например, незамещенного амидо), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА.

В некоторых вариантах осуществления одна R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 -алкилами (например, метилом или пропилом, например, 2-пропилом) и одним или несколькими атомами галогена (например, F , Cl), и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА, и находится в пара-положении относительно связи, соединяющей кольцо В с группой $NH(CO)$ формулы АА.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^6 и R^7 присоединена к атому углерода арильного кольца В.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^6 и R^7 присоединена к атому углерода гетероарильного кольца В.

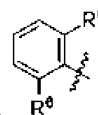
В некоторых вариантах осуществления R^6 присоединена к атому углерода, и R^7 присоединена к атому азота гетероарильного кольца В.

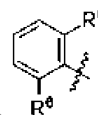
В некоторых вариантах осуществления R^7 присоединена к атому углерода, и R^6 присоединена к атому азота гетероарильного кольца В.

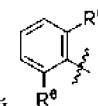
В некоторых вариантах осуществления любой из формул в данном документе, каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо или C_1 - C_6 -алкокси; C_3 - C_7 -циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкила; где C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкил дополнительно необязательно замещен одним-трем из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо или C_1 - C_6 -алкила, где C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкил дополнительно необязательно замещен одним-трем из гидрокси, атома галогена или оксо; C_1 - C_6 -галогеналкила; C_1 - C_6 -алкокси; C_1 - C_6 -галогеналкокси; галогена; CN ; CO - C_1 - C_6 -алкила; CO - C_6 - C_{10} -арила; CO (5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1 - C_6 -алкила; CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила; $OCOC_1$ - C_6 -алкила; $OCOC_6$ - C_{10} -арила; OCO (5-10-членный-гетероарил); OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} -арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; NHC_1 - C_6 -алкила; $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 ; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$ - C_6 -алкила и $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила.

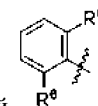
В некоторых вариантах осуществления любой из формул в данном документе R^1 выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

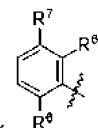
В некоторых вариантах осуществления R^2 выбрана из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метила; метокси; этокси; изопропила; 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; $COCH_3$; $COPh$; 2-метокси-2-пропила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

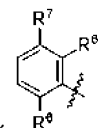


В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой , и каждая R^6 независимо выбрана из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 -алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 -алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁- C_6 -алкила, OCOC₆- C_{10} -арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 -алкила, NHCOC₆- C_{10} -арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 -алкинила.



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой , и каждая R^6 независимо выбрана из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, где C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил и C_3 - C_7 -циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN или оксо.



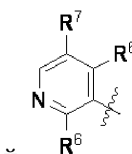
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой , где каждая R^6 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 -алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

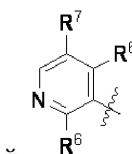
при этом C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый

из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 -алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁- C_6 -алкила, OCOC₆- C_{10} -арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 -алкила, NHCOC₆- C_{10} -арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 -алкинила;

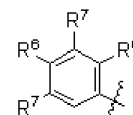
при этом R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, COC₁- C_6 -алкила, CO₂C₁- C_6 -алкила, CO₂C₃- C_6 -циклоалкила, OCOC₁- C_6 -алкила, OCOC₆- C_{10} -арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)C₁- C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен с помощью одного-двух C_1 - C_6 -алкокси;

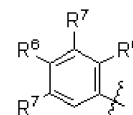
или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксид, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и CONR⁸R⁹.



В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой , где каждая R^6 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 -алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 -алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁- C_6 -алкила, OCOC₆- C_{10} -арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 -алкила, NHCOC₆- C_{10} -арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и

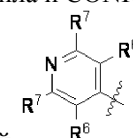


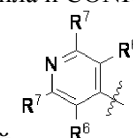
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой , где каждая R^6 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 -алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 -алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁- C_6 -алкила, OCOC₆- C_{10} -арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 -алкила, NHCOC₆- C_{10} -арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 -алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, COC₁- C_6 -алкила, CO₂C₁- C_6 -алкила, CO₂C₃- C_6 -циклоалкила, OCOC₁- C_6 -алкила, OCOC₆- C_{10} -арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)C₁- C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен с помощью одного-двух C_1 - C_6 -алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_7 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и CONR⁸R⁹.

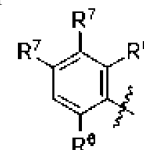


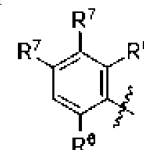
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой , где каждая R^6 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 -алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

при этом C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 -алкила, CONR⁸R⁹, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC₁- C_6 -алкила, OCOC₆- C_{10} -арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(4-6-членный-гетероциклоалкил), NHCOC₁- C_6 -алкила, NHCOC₆- C_{10} -арила, NHCO(5-10-членный-гетероарил), NHCO(4-6-членный-гетероциклоалкил) и NHCOC₂- C_6 -алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, COC₁- C_6 -алкила, CO₂C₁- C_6 -алкила, CO₂C₃- C_6 -циклоалкила, OCOC₁- C_6 -алкила, OCOC₆- C_{10} -арила, OCO(5-10-членный-гетероарил), OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)C₁- C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен с помощью одного-двух C_1 - C_6 -алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_7 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOC₁- C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и CONR⁸R⁹.

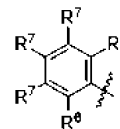


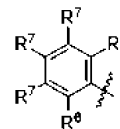
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой , где каждая R^6 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, CO- C_1 - C_6 -алкила; CONR⁸R⁹ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил обязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $OCO(4-6\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $NHCO(4-6\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, COC_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_6 -циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $OCO(3-7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5 , $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1 - C_6 -алкил обязательно замещен с помощью одного-двух C_1 - C_6 -алкокси;

или R^6 и R^7 , взятые вместе с атомами, соединяющими их, независимо образуют C_4 - C_7 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо обязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.



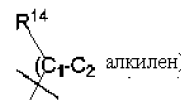
В некоторых вариантах осуществления замещенное кольцо В представляет собой , где каждая R^6 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $CO-C_1$ - C_6 -алкила; $CONR^8R^9$ и 4-6-членного гетероциклоалкила,

где C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил обязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, галогена, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, $CONR^8R^9$, 4-6-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $OCO(4-6\text{-членный-гетероциклоалкил})$, $NHCOC_1$ - C_6 -алкила, $NHCOC_6$ - C_{10} -арила, $NHCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $NHCO(4-6\text{-членный-гетероциклоалкил})$ и $NHCOC_2$ - C_6 -алкинила;

при этом каждая R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN, COC_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_6 -циклоалкила, $OCOC_1$ - C_6 -алкила, $OCOC_6$ - C_{10} -арила, $OCO(5-10\text{-членный-гетероарил})$, $OCO(3-7\text{-членный-гетероциклоалкил})$, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $CONR^8R^9$, SF_5 , $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_1 - C_6 -алкил обязательно замещен с помощью одного-двух C_1 - C_6 -алкокси;

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_7 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо обязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и $CONR^8R^9$.

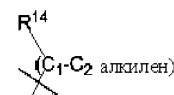
Группа R^3 .

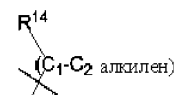


В некоторых вариантах осуществления R^3 выбрана из водорода, C_1 - C_6 -алкила и где C_1 - C_2 -алкиленовая группа обязательно замещена с помощью оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой атом водорода. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил.



В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой , где C_1 - C_2 -алкиленовая группа обязательно замещена с помощью оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}^{14}$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{14}$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{CHR}^{14}\text{CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{14}$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$.

Группа R^{14} .

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$, где каждый $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1 или 2 R^6 .

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода, 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$, где каждый $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, арил или гетероарил необязательно независимо замещен с помощью 1 или 2 R^6 .

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, необязательно независимо замещенный с помощью 1 или 2 R^6 .

В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой моноциклический или бициклический $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$, необязательно независимо замещенный с помощью 1 или 2 R^6 .

Фрагмент $\text{S}(=\text{O})(\text{NHR}^3)=\text{N}-$

В некоторых вариантах осуществления атом серы в фрагменте $\text{S}(=\text{O})(\text{NHR}^3)=\text{N}-$ характеризуется стереохимической конфигурацией (S).

В некоторых вариантах осуществления атом серы в фрагменте $\text{S}(=\text{O})(\text{NHR}^3)=\text{N}-$ характеризуется стереохимической конфигурацией (R).

Группа R^{10} .

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой этил.

Группы R^8 и R^9 .

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$; где $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкила}$ или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$; где $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$, 5-10-членного гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкила}$ или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^8 в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^9 в каждом случае представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^8 в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^9 в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^8 в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^9 в каждом случае представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^8 и R^9 в каждом случае представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они при-

соединены, образуют 5-членное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов кислорода в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько атомов азота в дополнение к атому азота, к которому они присоединены.

В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-членное кольцо.

Группа R^{13} .

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой C_6 - C_{10} -арил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой 5-10-членный гетероарил.

Группы R^{11} и R^{12} .

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае независимо выбрана из водорода и C_1 - C_6 -алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^{11} в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^{12} в каждом случае представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

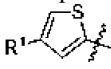
В некоторых вариантах осуществления каждая R^{11} в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^{12} в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^{11} в каждом случае представляет собой атом водорода, и каждая R^{12} в каждом случае представляет собой этил.

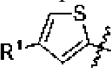
В некоторых вариантах осуществления каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждая из R^{11} и R^{12} в каждом случае представляет собой этил.

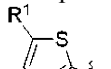
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо A представля-

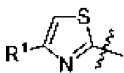
ет собой ; и R^1 выбрана из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; C_1 - C_6 -алкила замещенного с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкоксигрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкоксигрупп; C_1 - C_6 -галогеналкила; C_1 - C_6 -алкоксигрупп; C_1 - C_6 -галогеналкоксигрупп; галогена; CN; NO_2 ; SO_2 - C_6 -алкила; CO - C_6 - C_{10} -арила; CO (5-10-членный-гетероарил); CO_2 - C_1 - C_6 -алкила; CO_2 - C_3 - C_8 -циклоалкила; $OCOC$ - C_1 - C_6 -алкила; $OCOC$ - C_6 - C_{10} -арила; OCO (5-10-членный-гетероарил); OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} -арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; NHC - C_1 - C_6 -алкила; $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)$ - C_1 - C_6 -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо A представля-

ет собой ; и R^1 выбрана из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пирозолила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо A представля-

ет собой ; и R^1 выбрана из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкоксигрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или не-



ет собой ; и R¹ выбрана из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и S(O₂)CH₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо А представля-



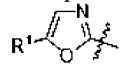
ет собой S^{R^1} ; и R^1 выбрана из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигрупп; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигрупп; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 ; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкила; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигрупп; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкоксигрупп; галогена; CN ; NO_2 ; $\text{COC}_1\text{-C}_6$ -алкила; $\text{CO-C}_6\text{-C}_{10}$ -арила; $\text{CO(5-10-членный-гетероарил)}$; $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила; $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкила; $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ -алкила; $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ -арила; $\text{OCO(5-10-членный-гетероарил)}$; $\text{OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$; $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ -алкила; $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-алкил)}_2$; CONR^8R^9 ; SF_5 и $\text{S(O)}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо А представля-



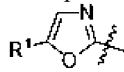
ет собой $S(O_2)CH_3$; и R^1 выбрана из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пирозолила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо А представля-



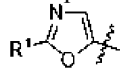
ет собой R^1 ; и R^1 выбрана из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкоксигрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкоксигрупп; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 ; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 ; C_1 - C_6 -галогеналкила; C_1 - C_6 -алкоксигрупп; C_1 - C_6 -галогеналкоксигрупп; галогена; CN ; NO_2 ; COC_1 - C_6 -алкила; CO - C_6 - C_{10} -арила; CO (5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1 - C_6 -алкила; CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила; $OCOC_1$ - C_6 -алкила; $OCOC_6$ - C_{10} -арила; OCO (5-10-членный-гетероарил); OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} -арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; NHC_1 - C_6 -алкила; $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 и $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо А представля-

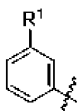


ет собой ; и R¹ выбрана из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила и S(O)₂CH₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо А представля-

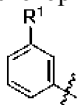


ет собой R^1 и R^2 выбрана из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксигрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксигрупп; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких алкоксигрупп; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или не-



ет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$; и R^1 выбрана из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкила}$, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкила}$, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, замещенного с помощью одного или нескольких $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$ групп; $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкила}$, замещенного с помощью одного или нескольких $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$ групп; $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 групп; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 групп; $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкила}$; $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$; $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкокси}$; галогена; CN ; NO_2 ; $\text{COC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$; $\text{CO-C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$; $\text{CO(5-10-членный-гетероарил)}$; $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$; $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкила}$; $\text{OCOC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$; $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$; $\text{OCO(5-10-членный-гетероарил)}$; $\text{OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$; $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арила}$; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; $\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$; $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-алкил)}_2$; CONR^8R^9 ; SF_5 и $\text{S(O)}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо А представля-



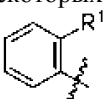
ет собой ; и R¹ выбрана из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пирозолила и S(O₂)CH₃.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо А представля-



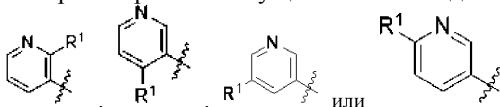
ет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких алкоксигрупп; $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких алкоксигрупп; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 -групп; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 -групп; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкила; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси; $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкокси; галогена; CN ; NO_2 ; $\text{COC}_1\text{-C}_6$ -алкила; $\text{CO-C}_6\text{-C}_{10}$ -алкила; $\text{CO(5-10-членный-гетероарил)}$; $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила; $\text{CO}_2\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкила; $\text{OCOC}_1\text{-C}_6$ -алкила; $\text{OCOC}_6\text{-C}_{10}$ -арила; $\text{OCOC(5-10-членный-гетероарил)}$; $\text{OCOC(3-7-членный-гетероциклоалкил)}$; $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ -алкила; $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-алкил)}_2$; CONR^8R^9 ; SF_5 и $\text{S(O)}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо А представля-



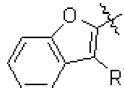
ет собой ; и R^1 выбрана из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолина; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH_3 ; COCH_2CH_3 ; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пирозолила и $\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо А представля-



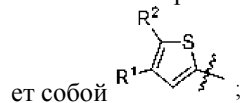
ет собой ,  или ; и R¹ выбрана из C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C₃-C₇-циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких гидроксигрупп; C₁-C₆-алкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; C₃-C₇-циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксогрупп; C₁-C₆-алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C₁-C₆-алкоксигрупп; C₃-C₇-циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C₁-C₆-алкоксигрупп; C₁-C₆-алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR⁸R⁹; 3-7-членного гетероциклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR⁸R⁹; C₁-C₆-галогеналкила; C₁-C₆-алкокси; C₁-C₆-галогеналкокси; галогена; CN; NO₂; COC₁-C₆-алкила; CO-C₆-C₁₀-арила; CO(5-10-членный-гетероарил); CO₂C₁-C₆-алкила; CO₂C₃-C₈-циклоалкила; OCOC₁-C₆-

или нескольких оксо; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких оксо; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкокси; C_3 - C_7 -циклоалкила, замещенного с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкокси; C_1 - C_6 -галогеналкила; C_1 - C_6 -алкокси; C_1 - C_6 -галогеналкокси; галогена; CN; NO_2 ; COC_1 - C_6 -алкила; CO - C_6 - C_{10} -арила; CO (5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1 - C_6 -алкила; CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила; $OCOC_1$ - C_6 -алкила; $OCOC_6$ - C_{10} -арила; OCO (5-10-членный-гетероарил); OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} -арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; NHC_1 - C_6 -алкила; $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$; $CONR^8R^9$; SF_5 ; C_1 - C_6 -алкила, замещенного с помощью одного или нескольких NR^8R^9 и $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила;



замещенное кольцо А представляет собой ; и R^1 выбрана из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2-метокси-2-пропила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; (диметиламино)метила и $S(O_2)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо А представля-



и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой SF_5 ;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксогрупп, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкокси, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой SF_5 .

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклобутил, и R^1 представляет собой метил;
 R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклопентил, и R^1 представляет собой метил;
 R^2 представляет собой 1-гидрокси-1-циклогексил, и R^1 представляет собой метил;
 R^2 представляет собой морфолинил, и R^1 представляет собой метил;
 R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой метил;
 R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой фтор;
 R^2 представляет собой 1,3-диоксолан-2-ил, и R^1 представляет собой хлор;
 R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^1 представляет собой метил;
 R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или
 R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо А представля-

ет собой

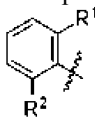
[illegible]

R^2 представляет собой (диметиламино)метил, и R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой COCH_3 , и R^1 представляет собой метил; или

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо А представля-



ет собой $\mathbb{R}^2$;

и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R² представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^2 представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^2 представляет собой SF_5 ;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R¹ представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R² представляет собой C₁-C₆-алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C₁-C₆-алкокси, и R² представляет собой C₁-C₆-алкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

R² представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R¹ представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R² представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R¹ представляет собой SF₅.

R² представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксильных групп, и R¹ представляет собой S(O₂)C₁-C₆-алкил;

R² представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R¹ представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^1 представляет собой галоген;

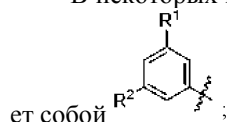
R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо-, и R^1 представляет собой метил; или

R² представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C₁-C₆-алкокси, и R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо А представля-

R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо А представля-



и R^1 и R^2 представляют собой одну из следующих комбинаций:

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R² представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп;

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксидов, и R² представляет собой C₆-C₁₀-арил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^2 представляет собой SF_5 ;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R¹ представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R² представляет собой C₁-C₆-алкил;

R^1 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^2 представляет собой галоген;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо, и R^2 представляет собой метил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C_1 - C_6 -алкокси, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^2 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^1 представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

R^2 представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^1 представляет собой SF_5 .

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксил, и R^1 представляет собой $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью или нескольких гидроксил, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидрокси, и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких гидроксигрупп, и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких NR^8R^9 , и R^1 представляет собой галоген;

R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких оксо-, и R^1 представляет собой метил; или

R² представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный с помощью одного или нескольких C₁-C₆-алкокси, и R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо А представля-

[illegible]

R^2 представляет собой $COCH_3$, и R^1 представляет собой метил; или

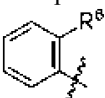
R^2 представляет собой 2-метокси-2-пропил, и R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



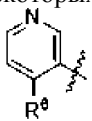
ет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{--C}_6$ -алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, $\text{C}_1\text{--C}_6$ -алкокси, $\text{C}_1\text{--C}_6$ -алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, $\text{C}_3\text{--C}_7$ -циклоалкила, галогена и циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



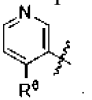
ет собой R^6 выбрана из изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



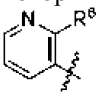
ет собой R^9 ; и R^6 выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_3 - C_7 -циклоалкила, галогена и циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



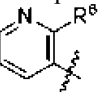
ет собой R^5 ; и R^6 выбрана из изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



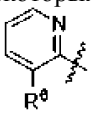
ет собой R^5 и R^6 выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_3 - C_7 -циклоалкила, галогена и циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



ет собой R^6 ; и R^6 выбрана из изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



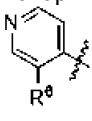
ет собой R^5 ; и R^6 выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_3 - C_7 -циклоалкила, галогена и циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



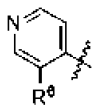
ет собой R^6 ; и R^6 выбрана из изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



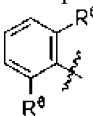
ет собой R^a ; и R^b выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси, замещенного одним или несколькими атомами галогена, C_3 - C_7 -циклоалкила, галогена и циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



ет собой ; и R^6 выбрана из изопропила, этила, метила, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, галогена, хлора и фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-

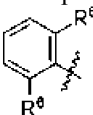


ет собой ;

и две R^6 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и другая R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (ii) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и другая R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;
- (iii) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и другая R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (iv) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и другая R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (v) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и другая R^6 представляет собой галоген;
- (vi) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и другая R^6 представляет собой циано;
- (vii) одна R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и другая R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (viii) одна R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и другая R^6 представляет собой галоген;
- (ix) одна R^6 представляет собой циклопропил, и другая R^6 представляет собой галоген;
- (x) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и другая R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xi) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и другая R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;
- (xii) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и другая R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xiii) одна R^6 представляет собой галоген, и другая R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;
- (xiv) одна R^6 представляет собой галоген, и другая R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;
- (xv) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и другая R^6 представляет собой галоген;
- (xvi) одна R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и другая R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-

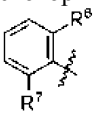


ет собой ;

и две R^6 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой метил;
- (ii) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой н-пропил;
- (iii) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой изопропил;
- (iv) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой трифторметил;
- (v) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой циклопропил;
- (vi) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой хлор;
- (vii) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой фтор;
- (viii) одна R^6 представляет собой этил; и другая R^6 представляет собой фтор;
- (ix) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой циано;
- (x) одна R^6 представляет собой циклопропил; и другая R^6 представляет собой циклопропил;
- (xi) одна R^6 представляет собой циклопропил; и другая R^6 представляет собой хлор;
- (xii) одна R^6 представляет собой циклопропил; и другая R^6 представляет собой фтор;
- (xiii) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой метокси;
- (xiv) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой метокси; или
- (xv) одна R^6 представляет собой изопропил; и другая R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-

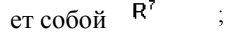


ет собой ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

- В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-

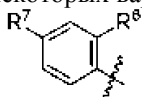


(i) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой м

- пропил; и R⁷ представляет собой метокси;

(xviii) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой хлор;
(xix) R⁷ представляет собой этил; и R⁶ представляет собой фтор;
(xx) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой циано;
(xxi) R⁷ представляет собой циклопропил; и R⁶ представляет собой циклопропил;
(xxii) R⁷ представляет собой циклопропил; и R⁶ представляет собой хлор;
(xxiii) R⁷ представляет собой циклопропил; и R⁶ представляет собой фтор;
(xxiv) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой метокси;
(xxv) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой трифторметокси;
(xxvi) R⁷ представляет собой хлор; и R⁶ представляет собой трифторметил; или
(xxvii) R⁷ представляет собой хлор; и R⁶ представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



ет собой

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

(iii) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил;

(v) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой галоген;

(vi) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой циано;

(vii) R⁶ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, и R⁷ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкокси;

(xii) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(хiii) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;

(xv) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкокси; и R⁷ представляет собой галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;

(xx) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой галоген;

(xxi) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой галоген;

(xxii) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой циано;

(xxiii) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;

(xxiv) R⁷ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, и R⁶ представляет собой галоген;

(xxv) R⁷ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, и R⁶ представляет собой галоген;

(xxvi) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкокси,

необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкокси;

(xxviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

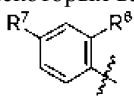
(xxix) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;

(xxx) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;

(xxxii) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкокси; и R⁶ представляет собой галоген; или

(xxxii) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкокси; и R⁶ представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



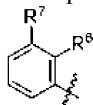
ет собой

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой метил;

- (ii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой изопропил;
- (iii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой трифторметил;
- (iv) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой циклопропил;
- (v) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой хлор;
- (vi) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой фтор;
- (vii) R⁶ представляет собой этил; и R⁷ представляет собой фтор;
- (viii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой циано;
- (ix) R⁶ представляет собой циклопропил; и R⁷ представляет собой циклопропил;
- (x) R⁶ представляет собой циклопропил; и R⁷ представляет собой хлор;
- (xi) R⁶ представляет собой циклопропил; и R⁷ представляет собой фтор;
- (xii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой метокси;
- (xiii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой трифторметокси;
- (xiv) R⁶ представляет собой хлор; и R⁷ представляет собой трифторметил;
- (xv) R⁶ представляет собой хлор; и R⁷ представляет собой трифторметокси;
- (xvi) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой метил;
- (xvii) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой трифторметил;
- (xviii) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой циклопропил;
- (xix) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой хлор;
- (xx) R⁷ представляет собой этил; и R⁶ представляет собой фтор;
- (xxi) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой циано;
- (xxii) R⁷ представляет собой циклопропил; и R⁶ представляет собой циклопропил;
- (xxiii) R⁷ представляет собой циклопропил; и R⁶ представляет собой хлор;
- (xxiv) R⁷ представляет собой циклопропил; и R⁶ представляет собой фтор;
- (xxv) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой метокси;
- (xxvi) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой трифторметокси;
- (xxvii) R⁷ представляет собой хлор; и R⁶ представляет собой трифторметил; или
- (xxviii) R⁷ представляет собой хлор; и R⁶ представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-

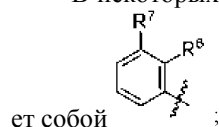


ет собой

- и R⁶ и R⁷ представляют собой одну из следующих комбинаций:
- (i) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 - (ii) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил;
 - (iii) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 - (iv) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил;
 - (v) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой галоген;
 - (vi) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой циано;
 - (vii) R⁶ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, и R⁷ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил;
 - (viii) R⁶ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, и R⁷ представляет собой галоген;
 - (ix) R⁶ представляет собой циклопропил, и R⁷ представляет собой галоген;
 - (x) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 - (xi) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкокси;
 - (xii) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 - (xiii) R⁶ представляет собой галоген, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-галогеналкил;
 - (xiv) R⁶ представляет собой галоген, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-галогеналкокси;
 - (xv) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкокси, и R⁷ представляет собой галоген;
 - (xvi) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкокси, и R⁷ представляет собой хлор;
 - (xvii) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 - (xviii) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 - (xix) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил;
 - (xx) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой галоген;
 - (xxi) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой галоген;
 - (xxii) R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой циано;
 - (xxiii) R⁷ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, и R⁶ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил;

- (xxiv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;
 (xxv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;
 (xxvi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 (xxvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;
 (xxviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 (xxix) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;
 (xxx) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;
 (xxxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой галоген; или
 (xxxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор;
 (xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила; или
 (xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила.

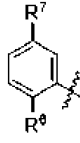
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



- и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:
 (i) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;
 (ii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;
 (iii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;
 (iv) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;
 (v) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;
 (vi) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;
 (vii) R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;
 (viii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;
 (ix) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;
 (x) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;
 (xi) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;
 (xii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;
 (xiii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;
 (xiv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;
 (xv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;
 (xvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;
 (xvii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;
 (xviii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;
 (xix) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;
 (xx) R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;
 (xxi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;
 (xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;
 (xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;
 (xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;
 (xxv) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;
 (xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;
 (xxvii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил;
 (xxviii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси;
 (xxix) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 -алифатическое карбоциклическое кольцо;
 (xxx) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 -алифатическое карбоциклическое кольцо;
 (xxxi) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо;
 (xxxii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S;
 (xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; или

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-

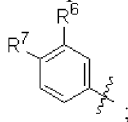


ет собой ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (ii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;
- (iii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (iv) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (v) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой галоген;
- (vi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой циано;
- (vii) R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (viii) R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;
- (ix) R^6 представляет собой циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;
- (x) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;
- (xii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xiii) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;
- (xiv) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;
- (xv) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, и R^7 представляет собой галоген;
- (xvi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, и R^7 представляет собой хлор;
- (xvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (xviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (xix) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (xx) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой галоген;
- (xxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой галоген;
- (xxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой циано;
- (xxiii) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (xxiv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;
- (xxv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;
- (xxvi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xxvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;
- (xxviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xxix) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;
- (xxx) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;
- (xxxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, и R^6 представляет собой галоген; или
- (xxxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



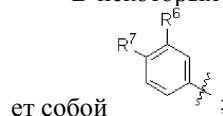
ет собой ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (ii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;
- (iii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (iv) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;

- (v) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой галоген;
 (vi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой циано;
 (vii) R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
 (viii) R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;
 (ix) R^6 представляет собой циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;
 (x) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 (xi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;
 (xii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 (xiii) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;
 (xiv) R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;
 (xv) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^7 представляет собой галоген;
 (xvi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^7 представляет собой хлор;
 (xvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 (xviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 (xix) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
 (xx) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой галоген;
 (xxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой галоген;
 (xxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой циано;
 (xxiii) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
 (xxiv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;
 (xxv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;
 (xxvi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 (xxvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;
 (xxviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 (xxix) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;
 (xxx) R^7 представляет собой галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;
 (xxxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой галоген;
 (xxxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор;
 (xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила; или
 (xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-

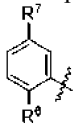


и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;
 (ii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;
 (iii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;
 (iv) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;
 (v) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;
 (vi) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;
 (vii) R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;
 (viii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;
 (ix) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;
 (x) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;
 (xi) R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;
 (xii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;
 (xiii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;
 (xiv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;
 (xv) R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;

- (xvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;
 (xvii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;
 (xviii) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;
 (xix) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;
 (xx) R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;
 (xxi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;
 (xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;
 (xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;
 (xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;
 (xxv) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;
 (xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;
 (xxvii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил;
 (xxviii) R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси;
 (xxix) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 алифатическое карбоциклическое кольцо;
 (xxx) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо;
 (xxxi) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 алифатическое карбоциклическое кольцо;
 (xxxii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S;
 (xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; или
 (xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо.

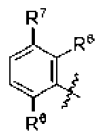
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



ет собой

- и R⁶ и R⁷ представляют собой одну из следующих комбинаций:
- (i) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой метил;
 - (ii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой изопропил;
 - (iii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой трифторметил;
 - (iv) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой циклопропил;
 - (v) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой хлор;
 - (vi) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой фтор;
 - (vii) R⁶ представляет собой этил; и R⁷ представляет собой фтор;
 - (viii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой циано;
 - (ix) R⁶ представляет собой циклопропил; и R⁷ представляет собой циклопропил;
 - (x) R⁶ представляет собой циклопропил; и R⁷ представляет собой хлор;
 - (xi) R⁶ представляет собой циклопропил; и R⁷ представляет собой фтор;
 - (xii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой метокси;
 - (xiii) R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой трифторметокси;
 - (xiv) R⁶ представляет собой хлор; и R⁷ представляет собой трифторметил;
 - (xv) R⁶ представляет собой хлор; и R⁷ представляет собой трифторметокси;
 - (xvi) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой метил;
 - (xvii) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой трифторметил;
 - (xviii) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой циклопропил;
 - (xix) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой хлор;
 - (xx) R⁷ представляет собой этил; и R⁶ представляет собой фтор;
 - (xxi) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой циано;
 - (xxii) R⁷ представляет собой циклопропил; и R⁶ представляет собой циклопропил;
 - (xxiii) R⁷ представляет собой циклопропил; и R⁶ представляет собой хлор;
 - (xxiv) R⁷ представляет собой циклопропил; и R⁶ представляет собой фтор;
 - (xxv) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой метокси;
 - (xxvi) R⁷ представляет собой изопропил; и R⁶ представляет собой трифторметокси;
 - (xxvii) R⁷ представляет собой хлор; и R⁶ представляет собой трифторметил; или
 - (xxviii) R⁷ представляет собой хлор; и R⁶ представляет собой трифторметокси.

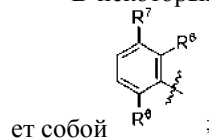
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА



- замещенное кольцо В представляет собой ;
и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:
- (i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, обязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 - (ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;
 - (iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 - (iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
 - (v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой галоген;
 - (vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой циано;
 - (vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
 - (viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;
 - (ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;
 - (x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, обязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 - (xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;
 - (xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 - (xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;
 - (xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;
 - (xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, и R^7 представляет собой галоген;
 - (xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, и R^7 представляет собой хлор;
 - (xvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, обязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 - (xviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 - (xix) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;
 - (xx) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 - (xxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 - (xxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой циано;
 - (xxiii) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;
 - (xxiv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 - (xxv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 - (xxvi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, обязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 - (xxvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси;
 - (xxviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 - (xxix) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;
 - (xxx) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкокси;
 - (xxxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 - (xxxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, и R^6 представляет собой хлор;
 - (xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо;
 - (xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, обязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксильной, оксо или C_1 - C_6 -алкила; и одна R^6 представляет собой галоген или циано; или
 - (xxxv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-

членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксигруппы, оксо- или C₁-C₆-алкила; и одна R⁶ представляет собой галоген или циано.

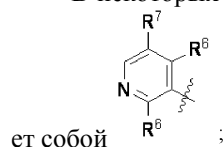
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



и R⁶ и R⁷ представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) каждая R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой метил;
- (ii) каждая R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой изопропил;
- (iii) каждая R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой трифторметил;
- (iv) каждая R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой циклопропил;
- (v) каждая R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой хлор;
- (vi) каждая R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой фтор;
- (vii) каждая R⁶ представляет собой этил; и R⁷ представляет собой фтор;
- (viii) каждая R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой циано;
- (ix) каждая R⁶ представляет собой циклопропил; и R⁷ представляет собой циклопропил;
- (x) каждая R⁶ представляет собой циклопропил; и R⁷ представляет собой хлор;
- (xi) каждая R⁶ представляет собой циклопропил; и R⁷ представляет собой фтор;
- (xii) каждая R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой метокси;
- (xiii) каждая R⁶ представляет собой изопропил; и R⁷ представляет собой трифторметокси;
- (xiv) каждая R⁶ представляет собой хлор; и R⁷ представляет собой трифторметил;
- (xv) каждая R⁶ представляет собой хлор; и R⁷ представляет собой трифторметокси;
- (xvi) R⁷ представляет собой изопропил; и каждая R⁶ представляет собой метил;
- (xvii) R⁷ представляет собой изопропил; и каждая R⁶ представляет собой трифторметил;
- (xviii) R⁷ представляет собой изопропил; и каждая R⁶ представляет собой циклопропил;
- (xix) R⁷ представляет собой изопропил; и каждая R⁶ представляет собой хлор;
- (xx) R⁷ представляет собой этил; и каждая R⁶ представляет собой фтор;
- (xxi) R⁷ представляет собой изопропил; и каждая R⁶ представляет собой циано;
- (xxii) R⁷ представляет собой циклопропил; и каждая R⁶ представляет собой циклопропил;
- (xxiii) R⁷ представляет собой циклопропил; и каждая R⁶ представляет собой хлор;
- (xxiv) R⁷ представляет собой циклопропил; и каждая R⁶ представляет собой фтор;
- (xxv) R⁷ представляет собой изопропил; и каждая R⁶ представляет собой метокси;
- (xxvi) R⁷ представляет собой изопропил; и каждая R⁶ представляет собой трифторметокси;
- (xxvii) R⁷ представляет собой хлор; и каждая R⁶ представляет собой трифторметил;
- (xxviii) R⁷ представляет собой хлор; и каждая R⁶ представляет собой трифторметокси;
- (xxix) одна R⁶ представляет собой изопропил; другая R⁶ представляет собой трифторметил; и R⁷ представляет собой хлор;
- (xxx) R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C₄алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R⁶ представляет собой фтор, хлор или циано;
- (xxxi) R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C₅алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R⁶ представляет собой фтор, хлор или циано;
- (xxxii) R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C₆алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R⁶ представляет собой фтор, хлор или циано;
- (xxxiii) R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R⁶ представляет собой фтор, хлор или циано; или
- (xxxiv) R⁶ и R⁷ при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R⁶ представляет собой фтор, хлор или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-

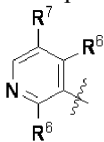


и R⁶ и R⁷ представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) каждая R⁶ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (ii) каждая R⁶ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил;

- (iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой галоген;
- (vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой циано;
- (vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;
- (ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;
- (x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;
- (xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;
- (xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;
- (xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, и R^7 представляет собой галоген;
- (xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, и R^7 представляет собой хлор;
- (xvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (xviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (xix) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (xx) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- (xxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- (xxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой циано;
- (xxiii) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (xxiv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- (xxv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- (xxvi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xxvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси;
- (xxviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xxix) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;
- (xxx) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкокси;
- (xxxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- или
- (xxxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



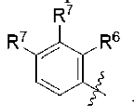
ет собой ;

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метил;
- (ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой изопропил;
- (iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметил;
- (iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;
- (v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой хлор;
- (vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой фтор;
- (vii) каждая R^6 представляет собой этил; и R^7 представляет собой фтор;

- (viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой циано;
(ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой циклопропил;
(x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой хлор;
(xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и R^7 представляет собой фтор;
(xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;
(xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой трифторметокси;
(xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметил;
(xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и R^7 представляет собой трифторметокси;
(xvi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;
(xvii) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
(xviii) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
(xix) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
(xx) R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
(xxi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;
(xxii) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
(xxiii) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
(xxiv) R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
(xxv) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;
(xxvi) R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
(xxvii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
(xxviii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси; или
(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и R^7 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



ет собой

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, обязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (ii) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил;
- (iii) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (iv) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₃-C₇-циклоалкил;
- (v) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо галоген;
- (vi) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и R⁷ представляет собой циано;
- (vii) R⁶ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₃-C₇-циклоалкил;
- (viii) R⁶ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо галоген;
- (ix) R⁶ представляет собой циклопропил, и каждая R⁷ представляет собой независимо галоген;
- (x) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкокси, обязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xi) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкокси;
- (xii) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xiii) R⁶ представляет собой галоген, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-галогеналкил;
- (xiv) R⁶ представляет собой галоген, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-галогеналкокси;
- (xv) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкокси; и каждая R⁷ представляет собой независимо галоген;
- (xvi) R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкокси; и R⁷ представляет собой хлор;
- (xvii) каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, обязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (xviii) каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (xix) каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил;
- (xx) каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой галоген;
- (xxi) каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой галоген;
- (xxii) каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и R⁶ представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил.

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой галоген;

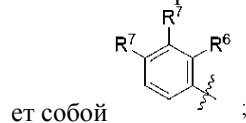
(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила; или

(xxxv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-



и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций: (i) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил; (ii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил; (iii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и R^7 представляет собой метокси;

(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

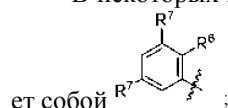
(xxx) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxxi) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxxii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано; или

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-



и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил;

(iii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;

(v) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;

(viii) R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси;

(xii) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) R^6 представляет собой галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;

(xiv) R^6 представляет собой галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкокси;

(xv) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1-C_6 -галогеналкокси;

(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1-C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой галоген;

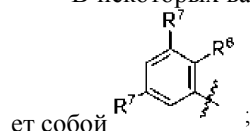
(xxxiii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1-C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4-C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1-C_6 -алкила; или

(xxxiv) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1-C_6 -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-



и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxix) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

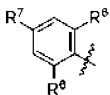
(xxx) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxxi) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано;

(xxxii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано; или

(xxxiii) R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^7 представляет собой фтор, хлор или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-

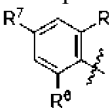


ет собой

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- [illegible]

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



ет собой

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^6 представляет собой галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;

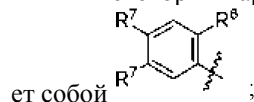
(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и R^6 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой галоген;

или

(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(v) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(viii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;

(ix) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

(x) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(xi) R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(xii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;

(xiii) R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xiv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(xv) R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;

(xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метил;

(xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметил;

(xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xx) каждая R^7 представляет собой этил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой циано;

(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой циклопропил;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой хлор;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой метокси;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и R^6 представляет собой трифторметокси;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметил; или

(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-

мо C_1 - C_6 -галогеналкокси;

(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

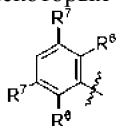
(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_8 -алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила;

(xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила; или

(xxxvii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



ет собой

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;
- (ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;
- (iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;
- (iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;
- (v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
- (vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;
- (ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;
- (x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
- (xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;
- (xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
- (xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;
- (xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
- (xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;
- (xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
- (xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
- (xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
- (xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
- (xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;
- (xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
- (xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
- (xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
- (xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;
- (xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
- (xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
- (xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
- (xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
- (xxx) каждая R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано;

(xxxі) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxіі) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила;

(xxxііі) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила;

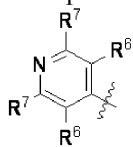
(xxxіv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_6 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила;

(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила;

(xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила; или

(xxxvii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах; одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила; и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-



ет собой

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой неза-

висимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;

(xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкокси;

(xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^7 представляет собой хлор;

(xvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xix) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;

(xx) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой циано;

(xxiii) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;

(xxiv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

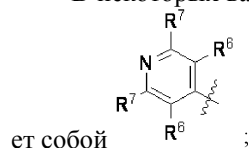
(xxxii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_8 -алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксильной, оксо или C_1 - C_6 -алкила; или

(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксильной, оксо или C_1 - C_6 -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представляет



и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;

(ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;

(iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;

(iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;

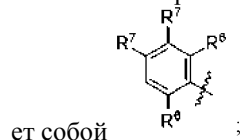
(v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

(vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

(vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;

- (viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;
- (ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;
- (x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
- (xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;
- (xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
- (xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;
- (xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
- (xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;
- (xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
- (xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
- (xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
- (xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
- (xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;
- (xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
- (xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
- (xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
- (xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;
- (xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
- (xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
- (xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
- (xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
- (xxx) каждая R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано; или
- (xxxi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксид, оксо или метила;
- (xxxii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксид, оксо или метила;
- (xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксид, оксо или метила;
- (xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксид, оксо или метила;
- (xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксид, оксо или метила; или
- (xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-

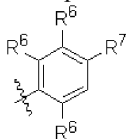


и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил;
- (iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

- (vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;
- (ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;
- (x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
- (xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;
- (xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
- (xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;
- (xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
- (xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;
- (xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
- (xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
- (xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
- (xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
- (xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;
- (xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
- (xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
- (xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
- (xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;
- (xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
- (xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
- (xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
- (xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и R^7 представляет собой хлор; или
- (xxx) R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы АА замещенное кольцо В представля-



ет собой

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

каждая R⁶ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

каждая R⁶ представляет собой независимое C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимое C₁-C₆-алкил;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

каждая R⁶ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой циано;

каждая R⁶ представляет собой независимо C₃-C₇-циклоалкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₃-C₇-циклоалкил;

каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

каждая R⁶ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

каждая R⁶ представляет собой независимо C₁-C₆-алкил, и каждая R⁷ представляет собой независимо C₁-C₆-алкокси;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

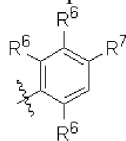
каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкокси;

каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^7 представляет собой незави-

симо галоген;
 каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^7 представляет собой хлор;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой циано;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
 каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;
 каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкокси;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
 каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^6 представляет собой хлор;
 R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксильной, оксо или C_1 - C_6 -алкила; и одна R^6 представляет собой галоген или циано; или
 R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксильной, оксо или C_1 - C_6 -алкила; и одна R^6 представляет собой галоген или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



ет собой

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;
 каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;
 каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;
 каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;
 каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
 каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
 каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
 каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;
 каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;
 каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
 каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
 каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;
 каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
 каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;
 каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
 каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;

каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
 каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
 каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
 каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
 каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;
 каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
 каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
 каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
 каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;
 каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
 каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
 каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
 одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и каждая R^7 представляет собой хлор;

каждая R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано;

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_4 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано;

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано;

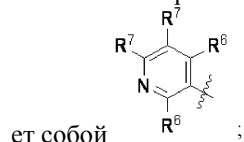
R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_6 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано;

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано;

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано; или

R^6 и R^7 при смежных атомах, взятые вместе с атомами, соединяющими их, образуют C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^6 представляет собой хлор, фтор или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-



и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и каждая R^7 представляет собой независимо галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

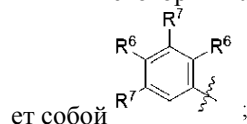
(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси;

(xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;

(xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;
(xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
(xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
(xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;
(xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
(xxvii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
(xxviii) каждая R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
(xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и каждая R^7 представляет собой хлор; или
(xxx) каждая R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-



и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- [illegible]

независимо галоген;

(xxv) каждая R^7 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

(xxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxvii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси;

(xxviii) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xxix) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;

(xxx) каждая R^7 представляет собой независимо галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкокси;

(xxxi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;

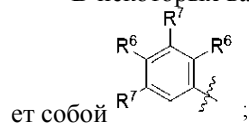
(xxxvi) каждая R^7 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор;

(xxxvii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила;

(xxxii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила; или

(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-



и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- (i) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метил;
- (ii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой изопропил;
- (iii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;
- (iv) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;
- (v) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
- (vi) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (vii) каждая R^6 представляет собой этил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (viii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой циано;
- (ix) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой циклопропил;
- (x) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой хлор;
- (xi) каждая R^6 представляет собой циклопропил; и каждая R^7 представляет собой фтор;
- (xii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой метокси;
- (xiii) каждая R^6 представляет собой изопропил; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
- (xiv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметил;
- (xv) каждая R^6 представляет собой хлор; и каждая R^7 представляет собой трифторметокси;
- (xvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метил;
- (xvii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
- (xviii) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
- (xix) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
- (xx) каждая R^7 представляет собой этил; и каждая R^6 представляет собой фтор;
- (xxi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой циано;
- (xxii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой циклопропил;
- (xxiii) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой хлор;
- (xxiv) каждая R^7 представляет собой циклопропил; и каждая R^6 представляет собой фтор;

(xxv) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой метокси;
 (xxvi) каждая R^7 представляет собой изопропил; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
 (xxvii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметил;
 (xxviii) R^7 представляет собой хлор; и каждая R^6 представляет собой трифторметокси;
 (xxix) одна R^6 представляет собой изопропил; другая R^6 представляет собой трифторметил; и R^7 представляет собой хлор;

(xxx) R^6 представляет собой изопропил; одна R^7 представляет собой фтор; и другая R^7 представляет собой циано; две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо;

(xxxi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила;

(xxxii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила;

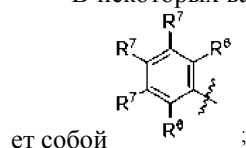
(xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_6 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила;

(xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила;

(xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила; или

(xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или метила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо B представля-



и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

(i) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(ii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

(iii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(iv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;

(v) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой галоген;

(vi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой циано;

(vii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил;

(viii) каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил, и R^7 представляет собой галоген;

(ix) каждая R^6 представляет собой независимо циклопропил, и R^7 представляет собой галоген;

(x) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;

(xi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси;

- (xii) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xiii) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;
- (xiv) каждая R^6 представляет собой независимо галоген, и R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси;
- (xv) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^7 представляет собой галоген;
- (xvi) каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси; и R^7 представляет собой хлор;
- (xvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (xviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;
- (xix) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (xx) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- (xxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- (xxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и R^6 представляет собой циано;
- (xxiii) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_3 - C_7 -циклоалкил;
- (xxiv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- (xxv) R^7 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- (xxvi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xxvii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси;
- (xxviii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -алкокси, замещенную одним или несколькими атомами галогена;
- (xxix) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкил;
- (xxx) R^7 представляет собой галоген, и каждая R^6 представляет собой независимо C_1 - C_6 -галогеналкокси;
- (xxxi) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и каждая R^6 представляет собой независимо галоген;
- (xxxii) R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси; и R^6 представляет собой хлор;
- (xxxiii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_8 -алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой галоген;
- (xxxiv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_8 -алифатическое карбоциклическое кольцо; и одна R^7 представляет собой циано;
- (xxxv) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила; и одна R^7 представляет собой галоген или циано;
- (xxxvi) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, и каждая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила; и одна R^7 представляет собой галоген или циано; или
- (xxxvii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_4 - C_6 -алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила; и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксидов, оксо или C_1 - C_6 -алкила; и одна R^7 представляет собой галоген или циано.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA замещенное кольцо В представля-

и R^6 и R^7 представляют собой одну из следующих комбинаций:

- 129 -

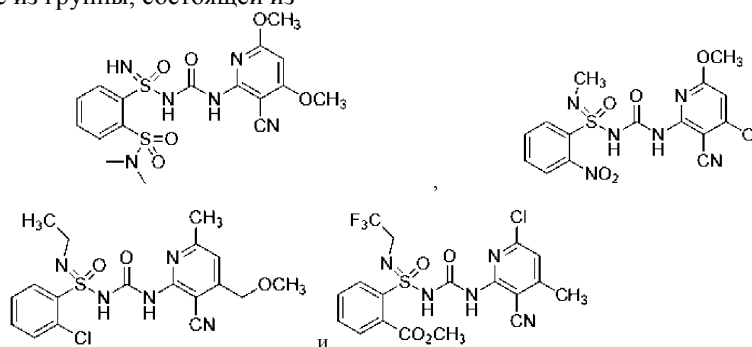
гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксигруппы, оксо или метила; и одна R^7 представляет собой фтор или хлор; или

(xxxvii) две пары, каждая состоящая из одной R^6 и одной R^7 , расположены при смежных атомах, одна пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, независимо выбранный из O, N и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено с помощью одного или нескольких из гидроксигруппы, оксо или метила, и другая пара, состоящая из одной R^6 и одной R^7 , взятых вместе с атомами, соединяющими их, образует C_5 алифатическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или нескольких из гидроксигруппы, оксо или метила; и одна R^7 представляет собой фтор или хлор.

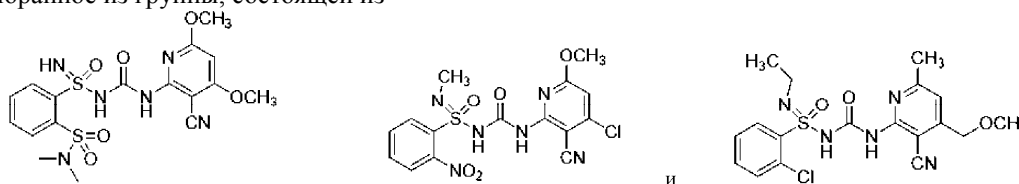
Дополнительные признаки вариантов осуществления, представленных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA (например, формулы AA-1, формулы AA-2, формулы AA-3, формулы AA-4 или формулы AA-5) R^6 не представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы AA не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



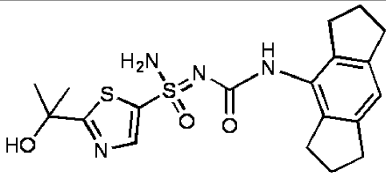
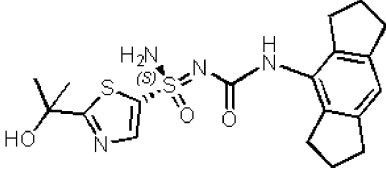
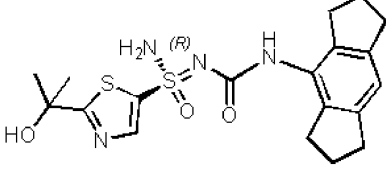
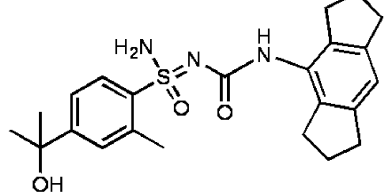
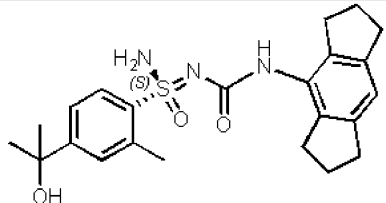
В некоторых вариантах осуществления соединения согласно любой из формул, представленных в данном документе, не представляет собой соединение, раскрытое в EP 0173498, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

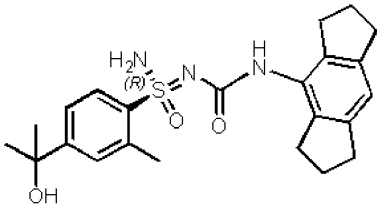
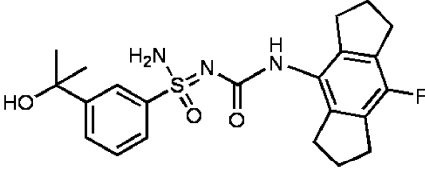
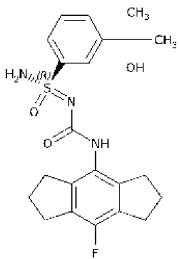
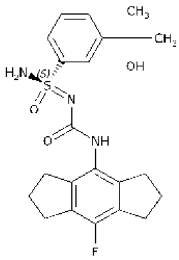
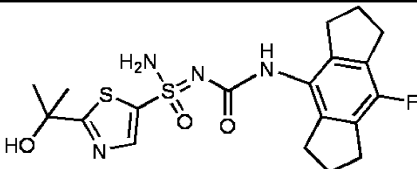
В некоторых вариантах осуществления соединения согласно любой из формул, представленных в данном документе, не представляет собой соединение, раскрытое в US 4666506, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

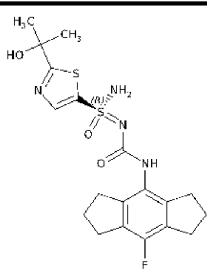
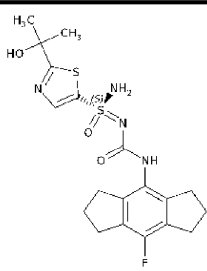
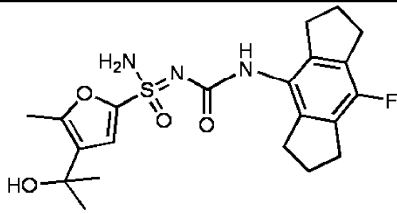
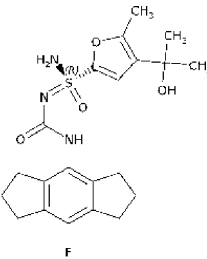
Следует понимать, что комбинация переменных в формулах, представленных в данном документе, является такой, что соединения являются устойчивыми.

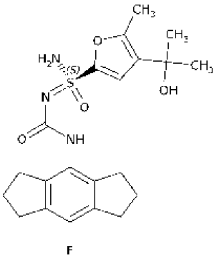
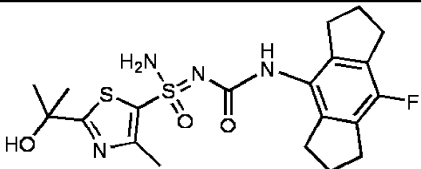
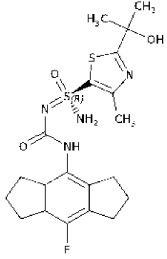
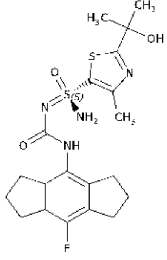
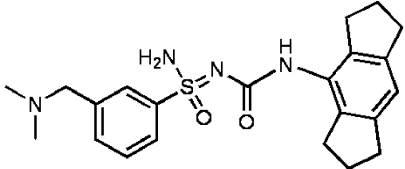
В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из соединений из табл. 1.

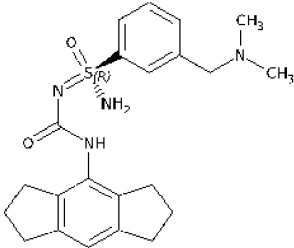
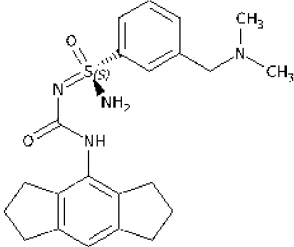
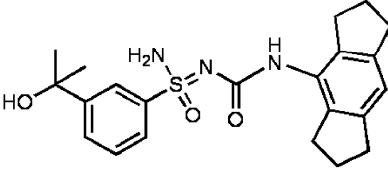
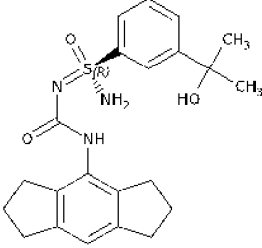
Таблица 1

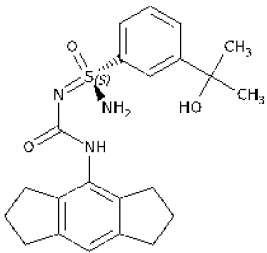
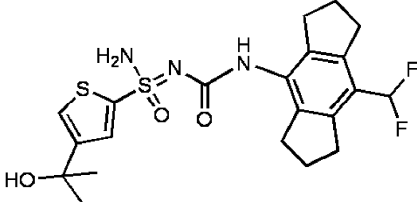
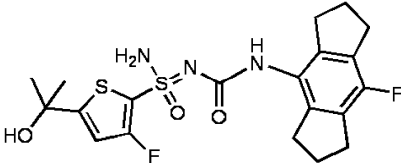
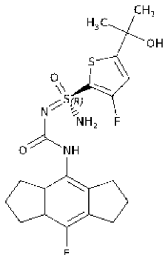
Соединение	Структура
101'	
101	
102	
103'	
103	

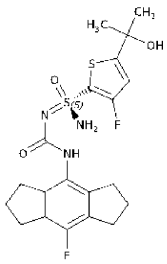
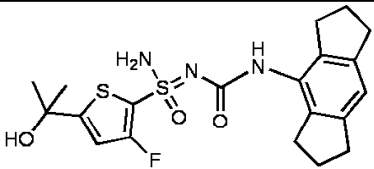
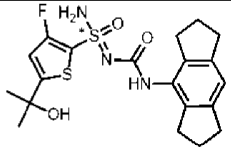
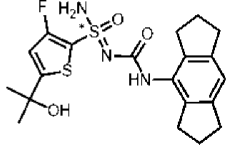
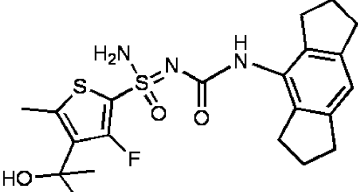
104	
105	
105a	
105b	
106	

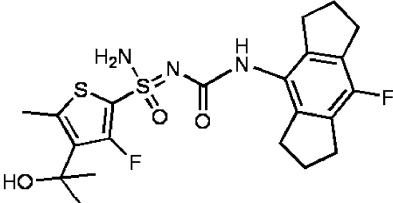
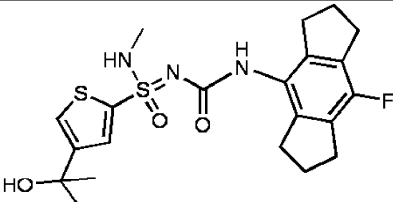
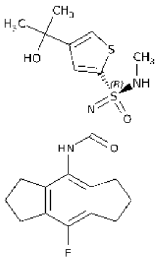
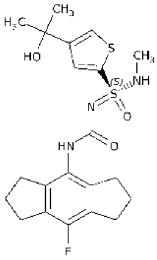
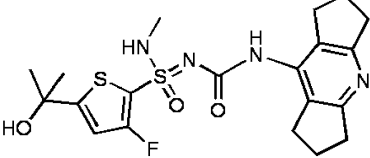
106a	 <chem>CC(O)C1=NC=C(S1)S(=O)(=O)NC(=O)Nc2c3ccccc3c(F)c4ccccc24</chem>
106b	 <chem>CC(O)C1=NC=C(S1)S(=O)(=O)NC(=O)Nc2c3ccccc3c(F)c4ccccc24</chem>
107	 <chem>CC(O)(C)c1cc(oc1)S(=O)(=O)NC(=O)Nc2c3ccccc3c(F)c4ccccc24</chem>
107a	 <chem>CC(O)(C)c1cc(oc1)S(=O)(=O)NC(=O)Nc2c3ccccc3c(F)c4ccccc24</chem>

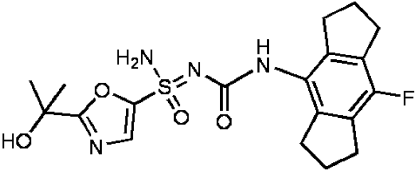
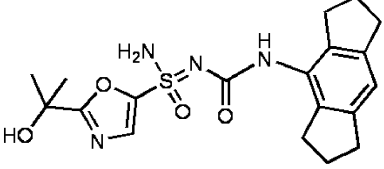
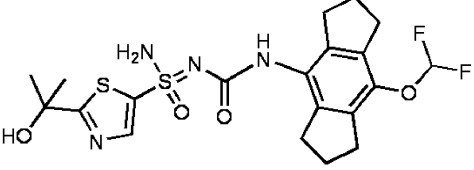
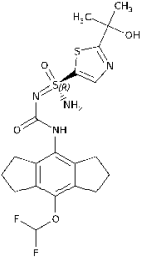
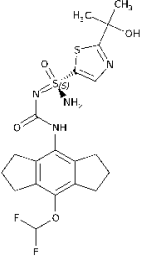
107b	 F
108	
108a	
108b	
109	

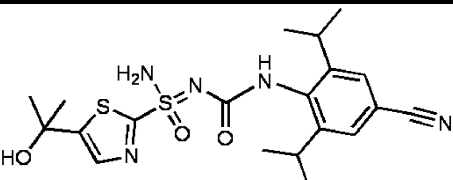
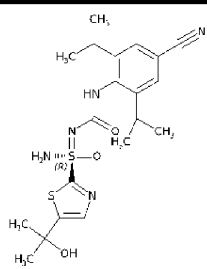
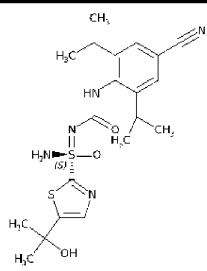
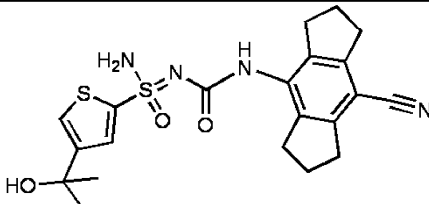
109a	
109b	
110	
110a	

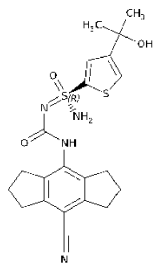
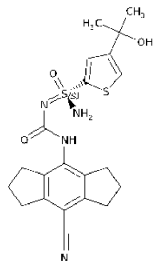
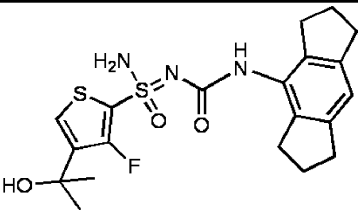
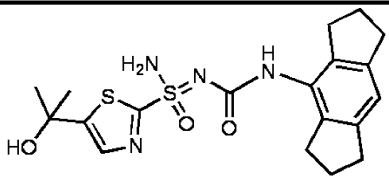
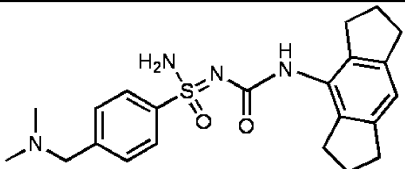
110b	
111	
112	
112a	

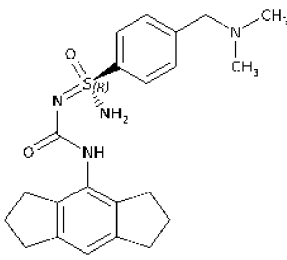
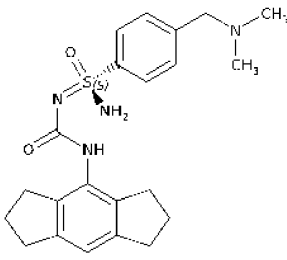
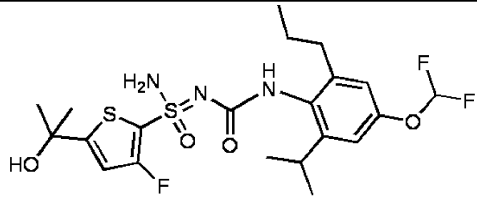
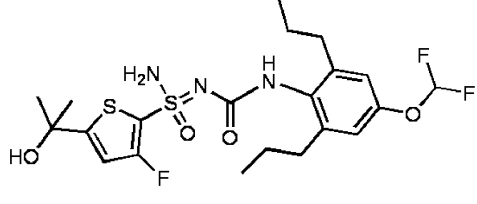
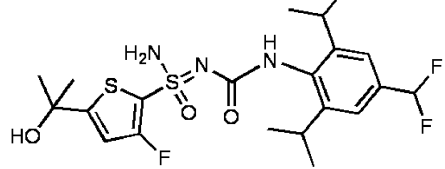
112b	
113	
113a	
113b	
114	

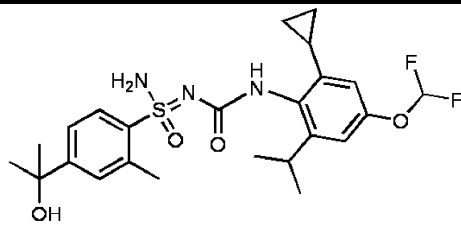
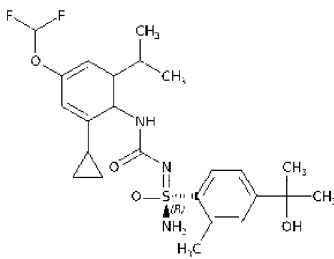
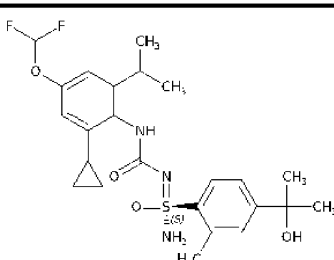
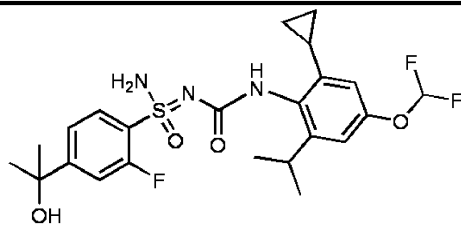
115	
116	
116a	
116b	
117	

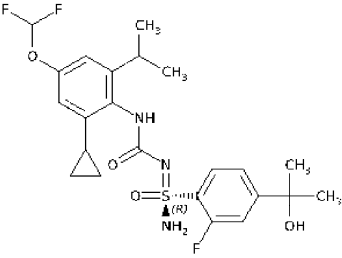
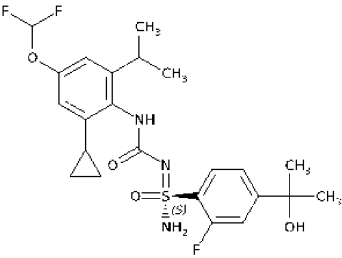
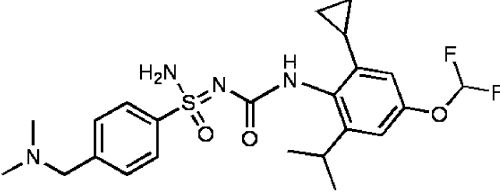
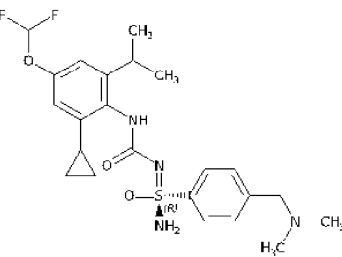
118	
119	
120	
120a	
120b	

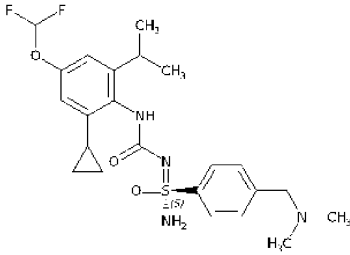
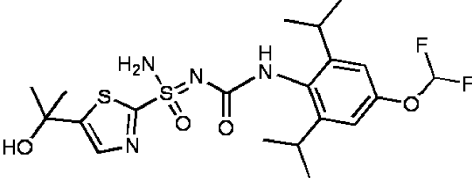
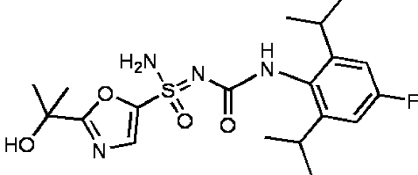
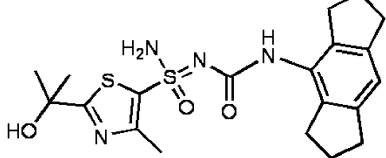
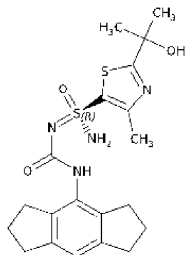
121	
121a	
121b	
122	

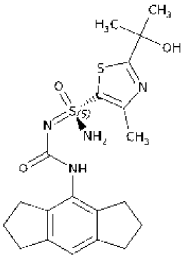
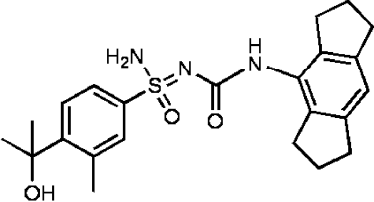
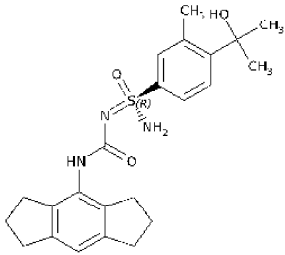
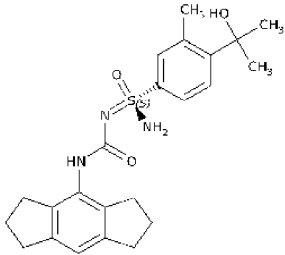
122a	
122b	
123	
124	
125	

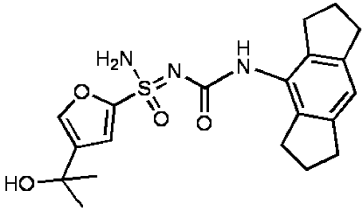
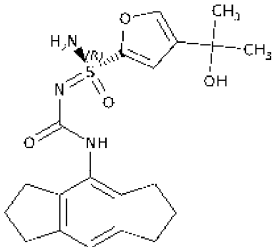
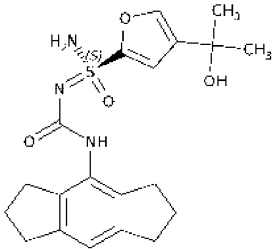
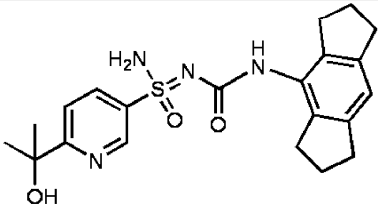
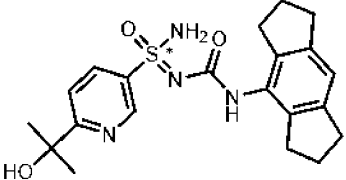
125a	
125b	
126	
127	
128	

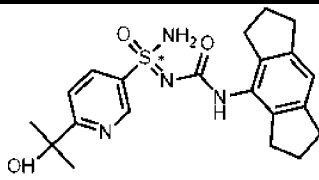
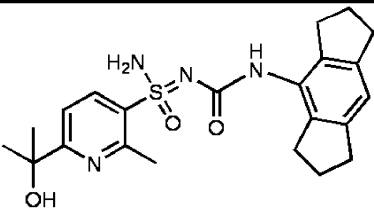
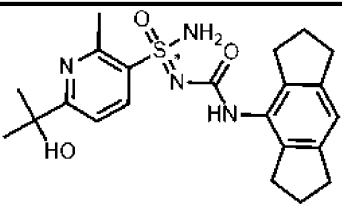
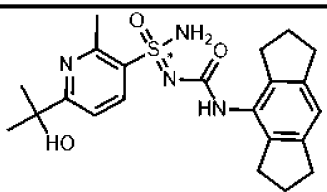
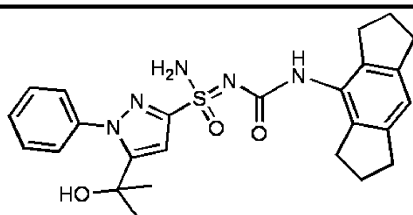
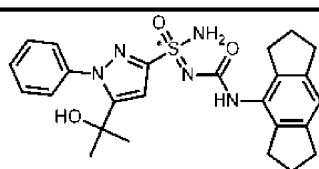
129	
129a	
129b	
130	

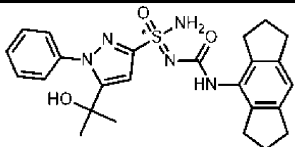
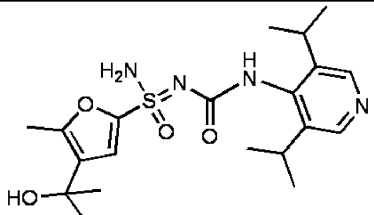
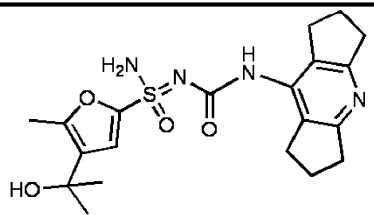
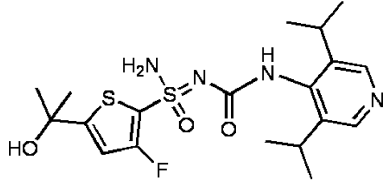
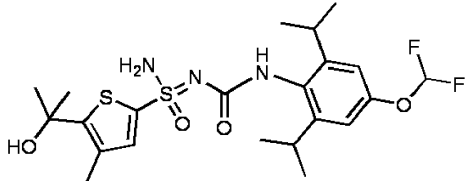
130a	
130b	
131	
131a	

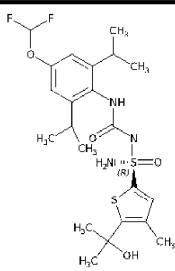
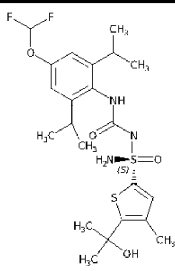
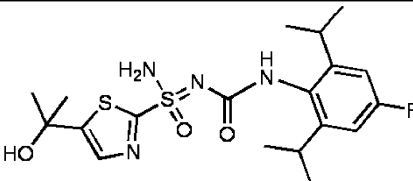
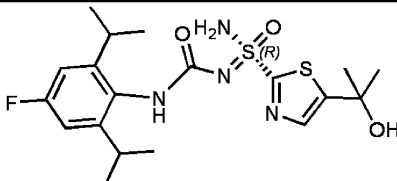
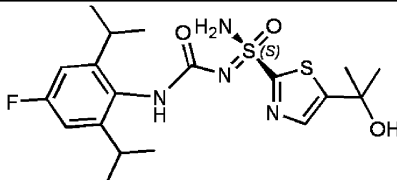
131b	
132	
133	
134	
134a	

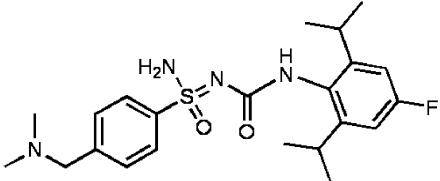
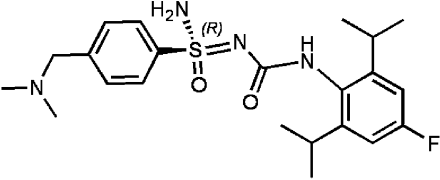
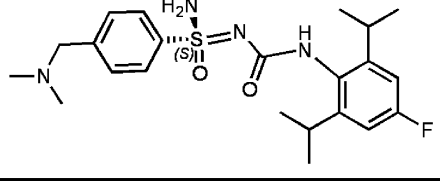
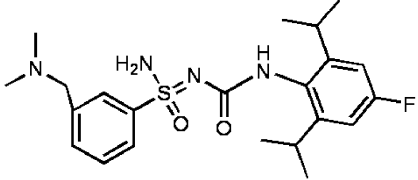
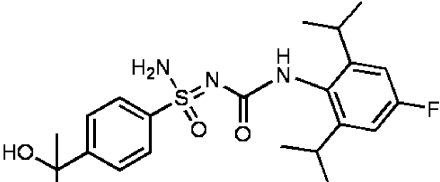
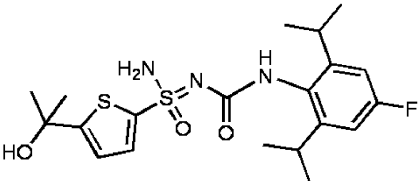
134b	
135	
135a	
135b	

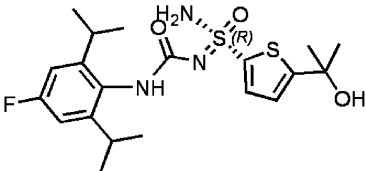
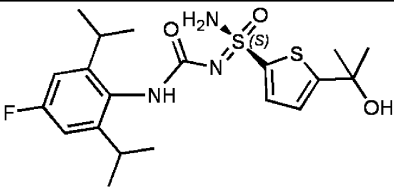
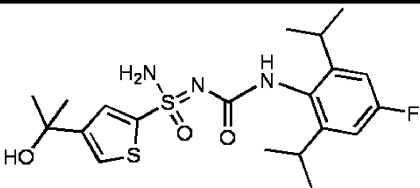
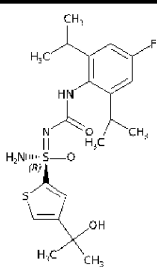
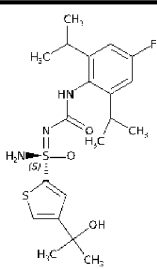
136	
136a	
136b	
137	
137a	

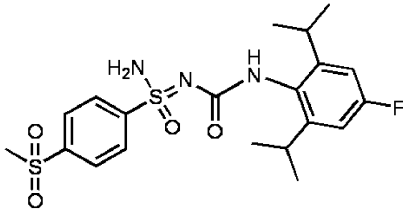
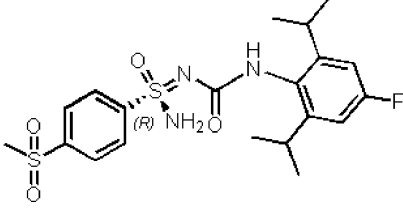
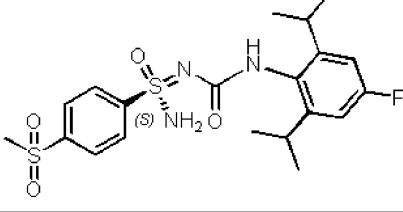
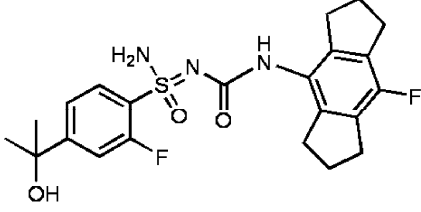
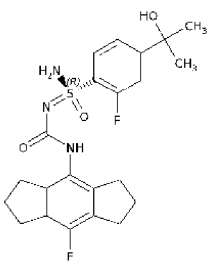
137b	
138	
138a	
138b	
139	
139a	

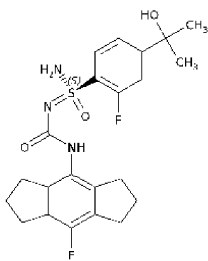
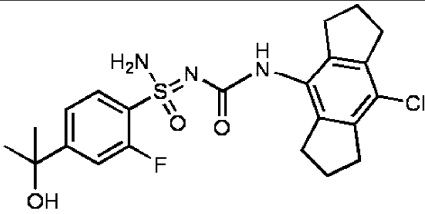
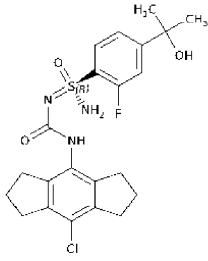
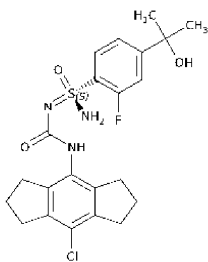
139b	
140	
141	
142	
143	

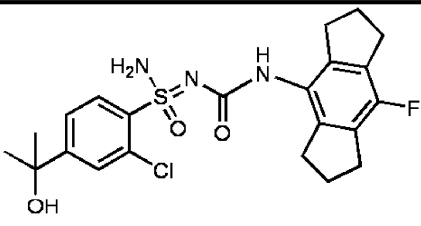
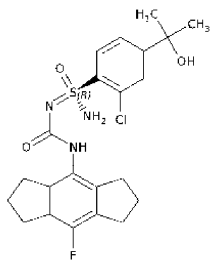
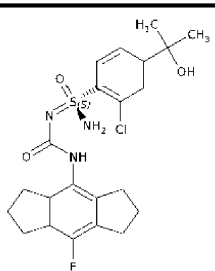
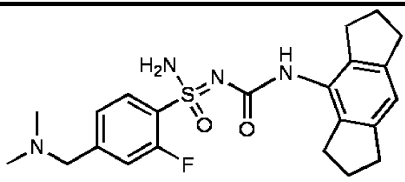
143a	
143b	
144	
144a	
144b	

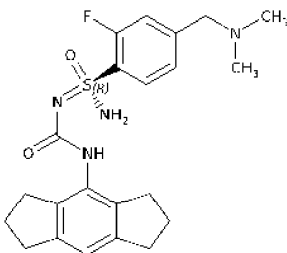
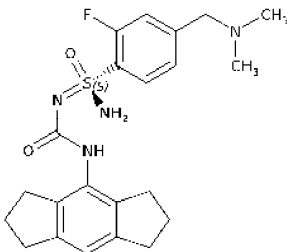
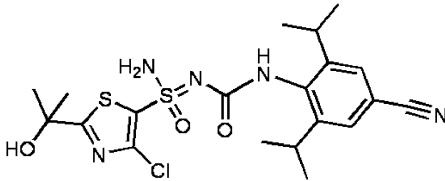
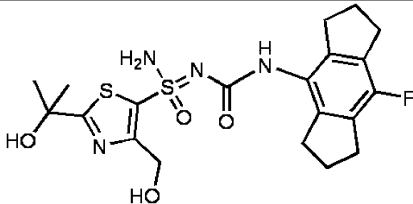
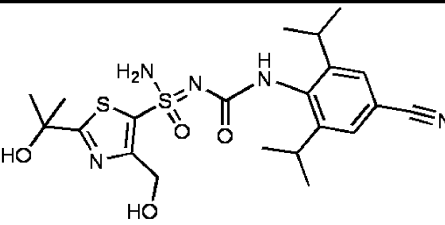
145	
145a	
145b	
146	
147	
148	

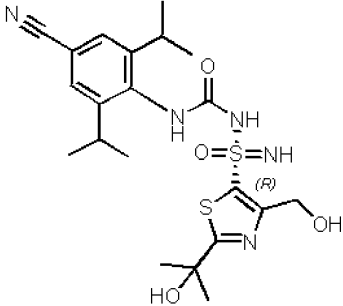
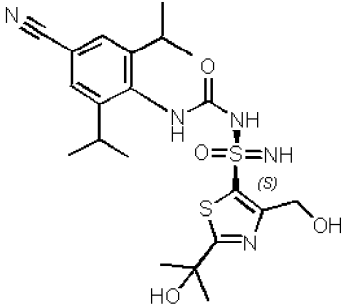
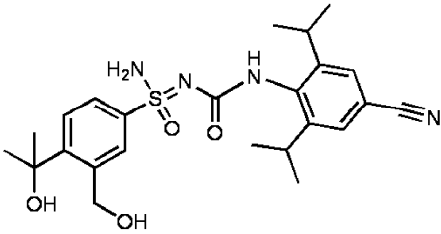
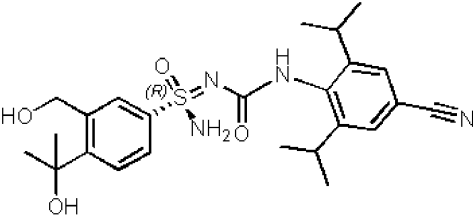
148a	
148b	
149	
149a	
149b	

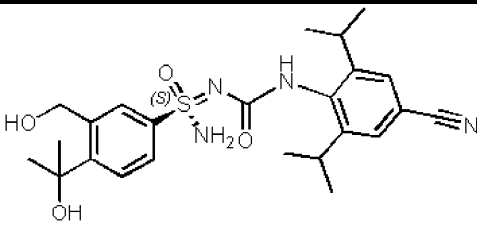
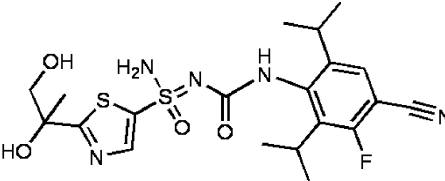
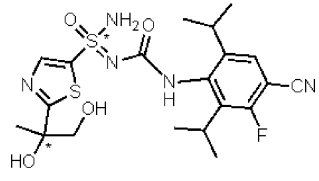
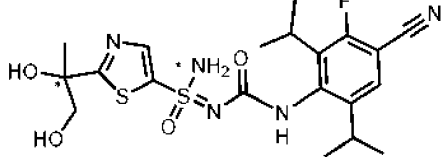
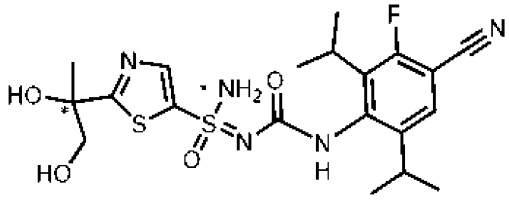
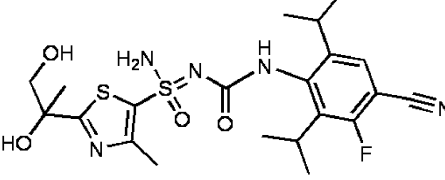
150	
151a'	
151b'	
151	
151a	

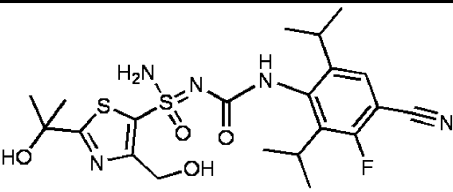
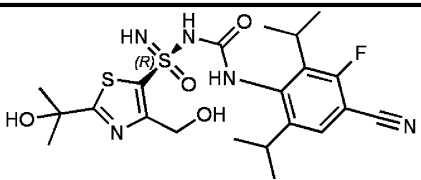
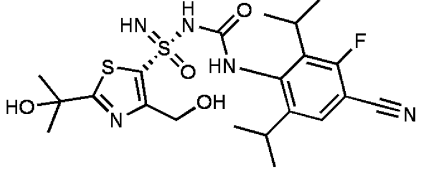
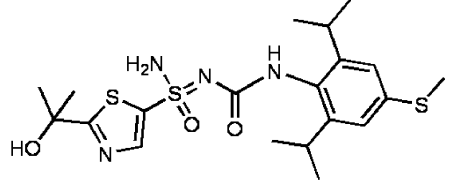
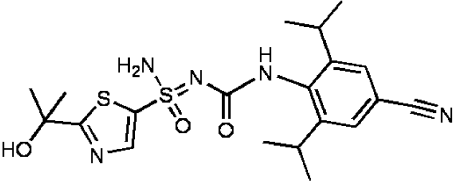
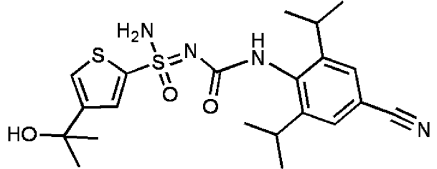
151b	
152	
152a	
152b	

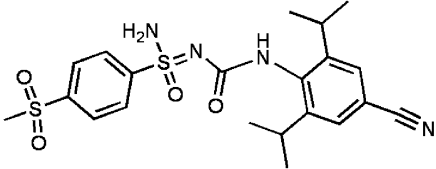
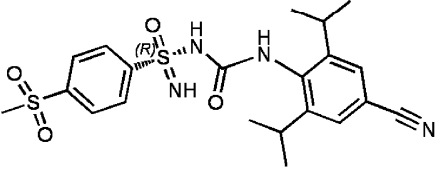
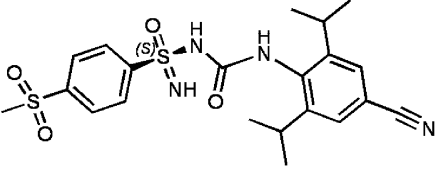
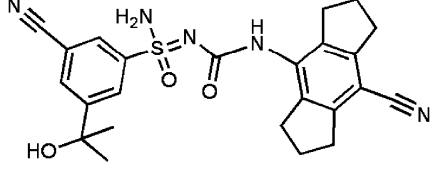
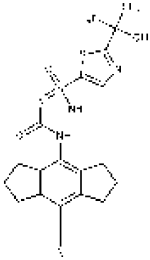
153	
153a	
153b	
154	

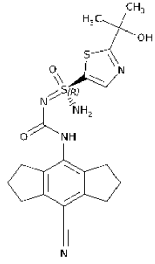
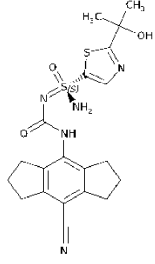
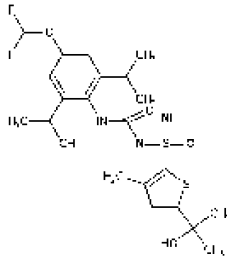
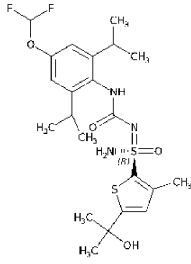
154a	
154b	
155	
156	
157	

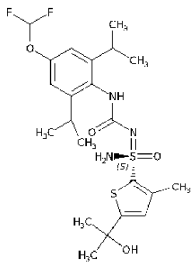
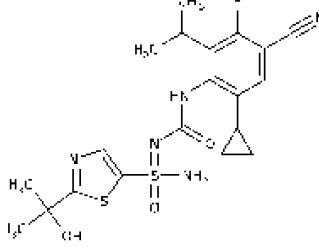
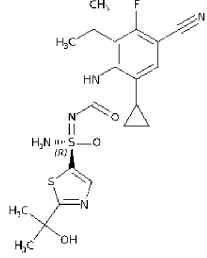
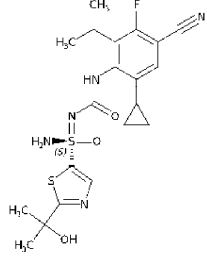
157a	
157b	
158	
158a	

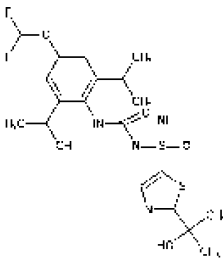
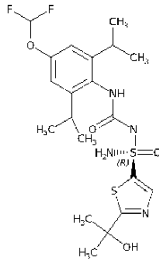
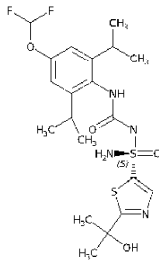
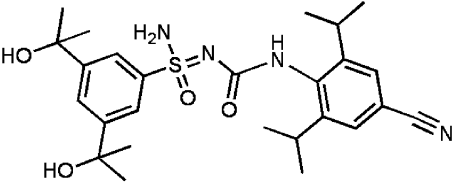
158b	
159	
159a	
159ba	
159ab	
160	

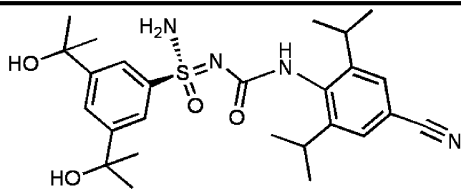
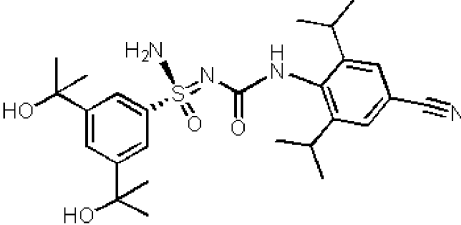
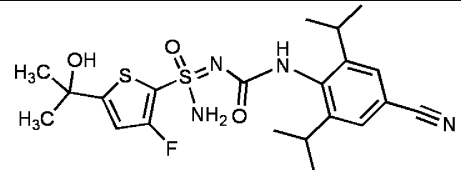
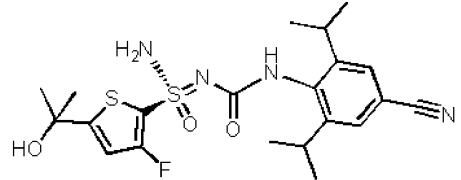
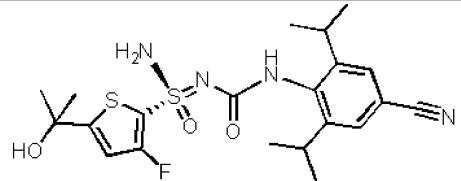
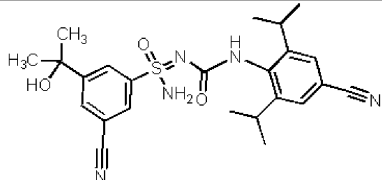
161	
161a	
161b	
162	
163	
164	

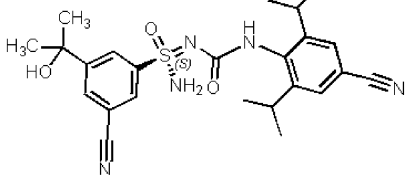
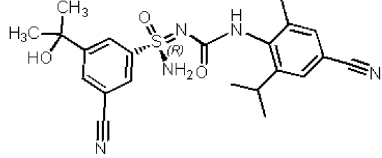
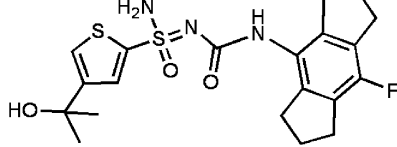
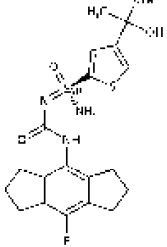
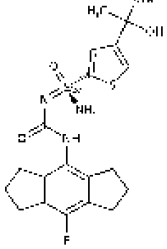
165	
165a	
165b	
166	
167	

167a	
167b	
168	
168a	

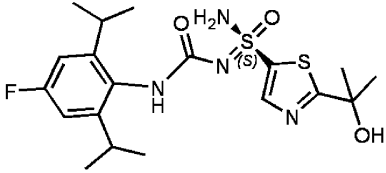
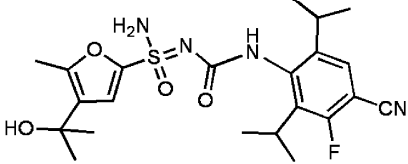
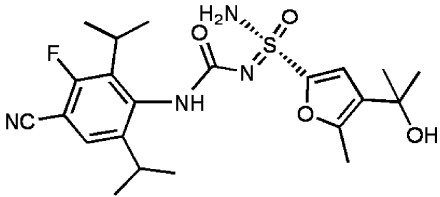
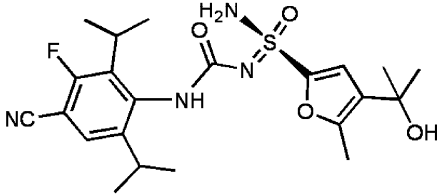
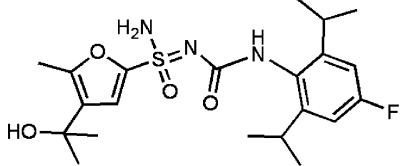
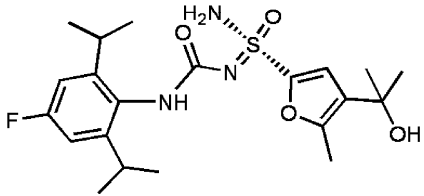
168b	
170	
170a	
170b	

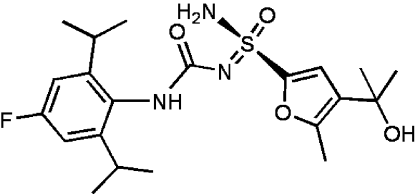
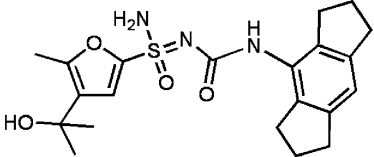
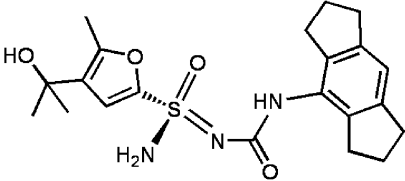
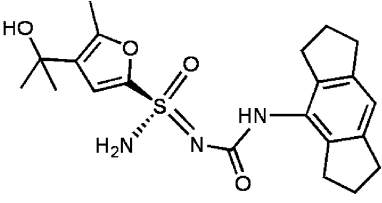
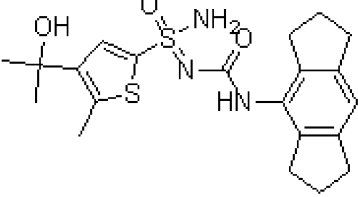
171	
171a	
171b	
172	

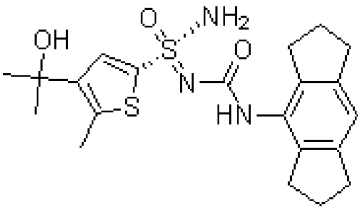
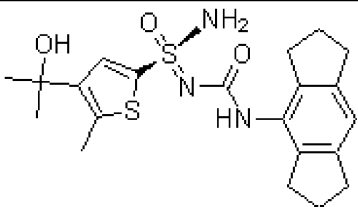
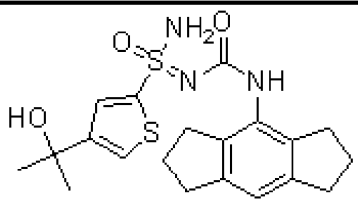
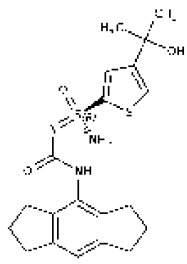
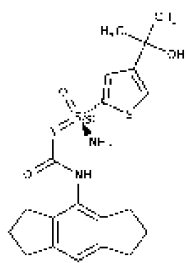
172a	
172b	
173	
173a	
173b	
174	

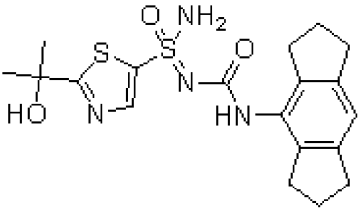
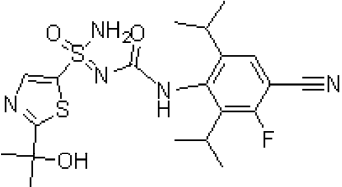
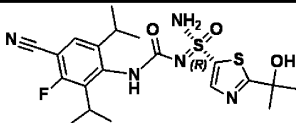
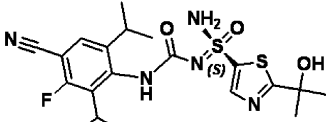
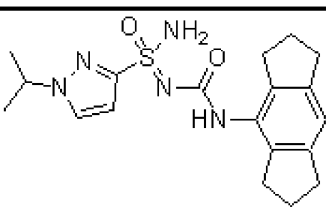
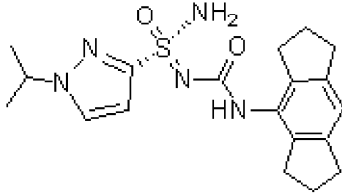
174a	
174b	
176	
176a	
176b	

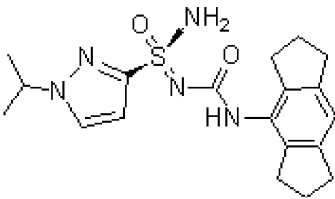
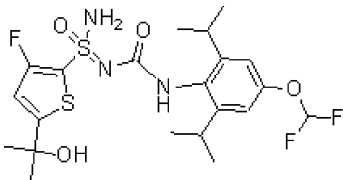
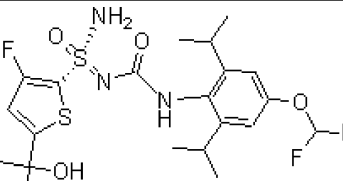
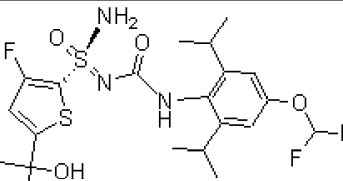
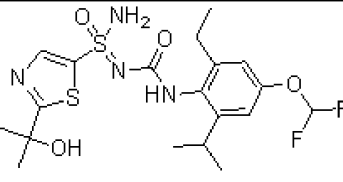
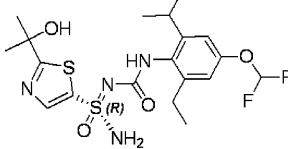
177	
177a	
177b	
178	
178a	

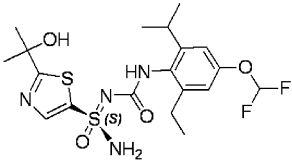
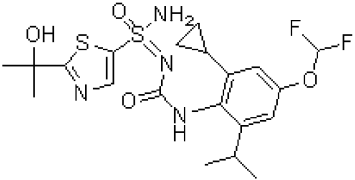
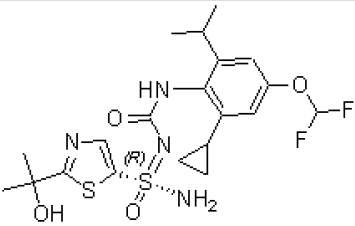
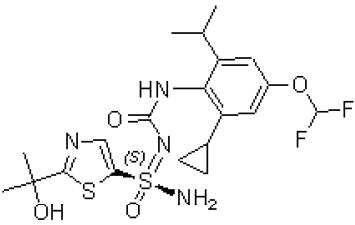
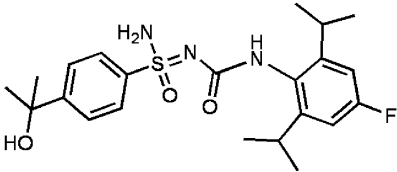
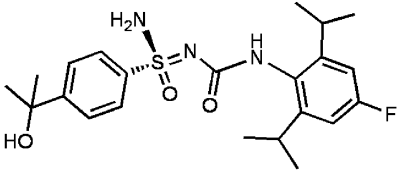
178b	
179	
179a	
179b	
180	
180a	

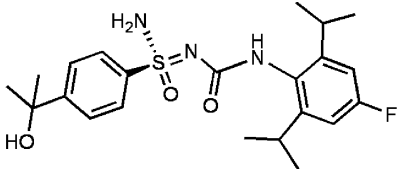
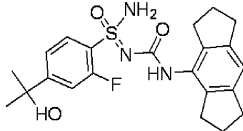
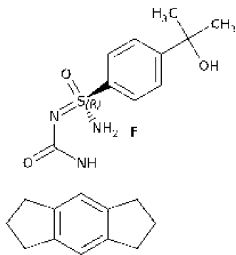
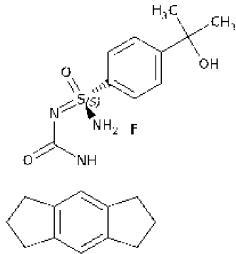
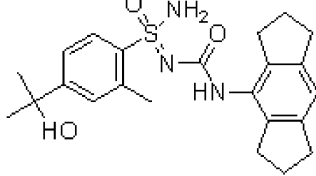
180b	
181	
181a	
181b	
182	

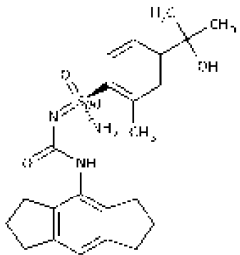
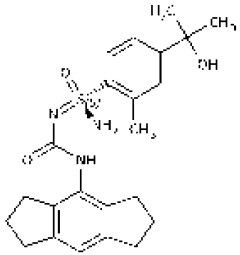
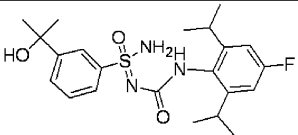
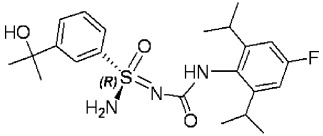
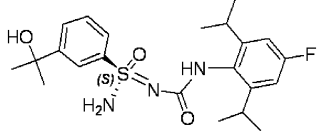
182a	
182b	
183	
183a	
183b	

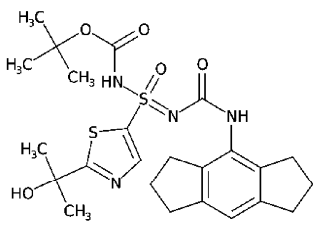
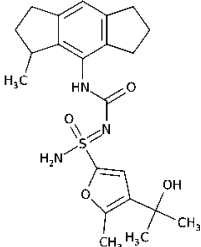
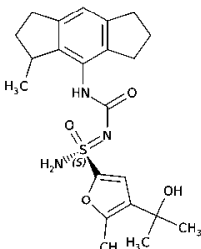
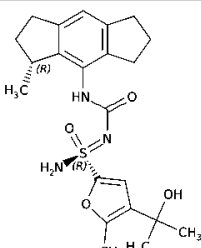
184	
185	
185a	
185b	
186	
186a	

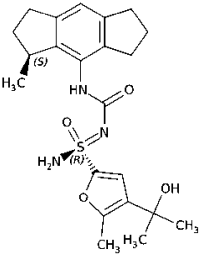
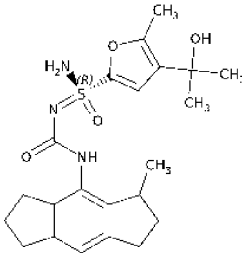
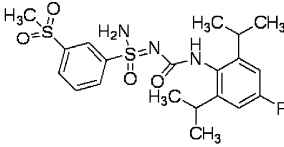
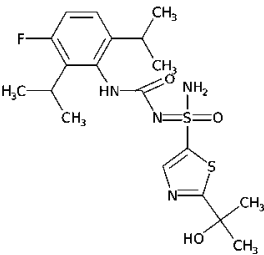
186b	
187	
187a	
187b	
188	
188a	

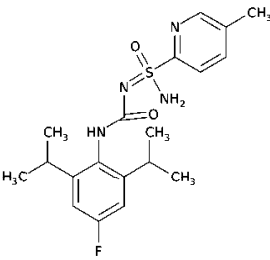
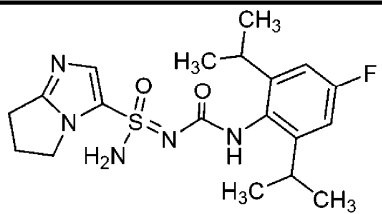
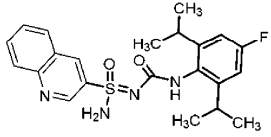
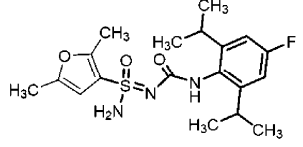
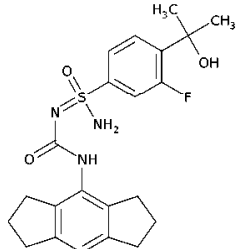
188b	
189	
189a	
189b	
190	
190a	

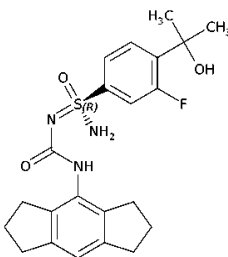
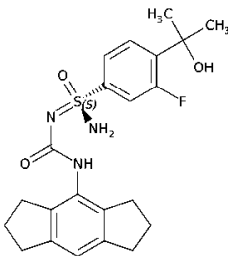
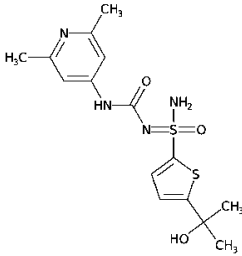
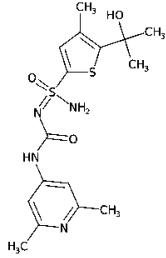
190b	
191	
191a	
191b	
192	

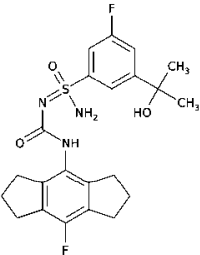
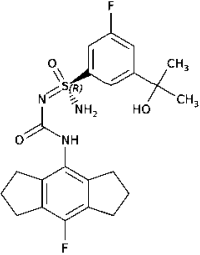
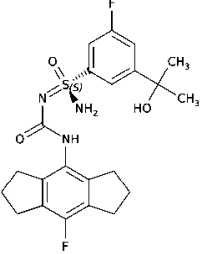
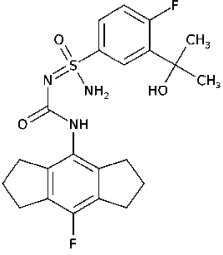
192a	
192b	
193	
193a	
193b	

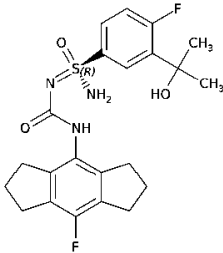
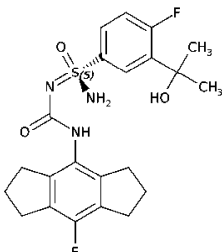
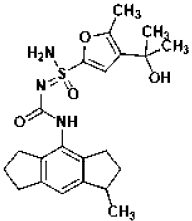
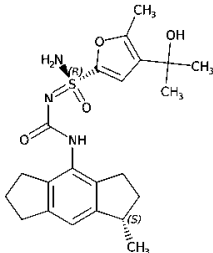
194	
195	
195a	
195ba	

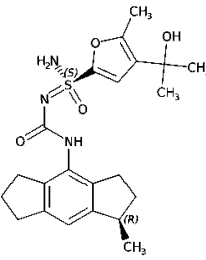
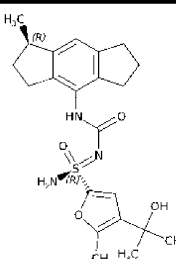
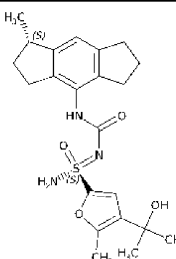
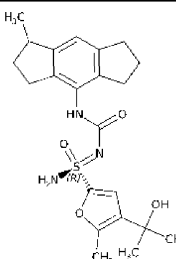
195bb	
195e	
196	
197	

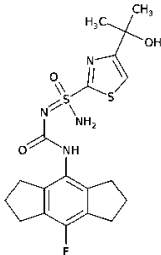
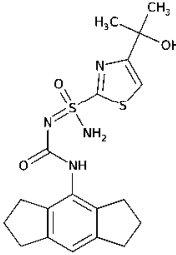
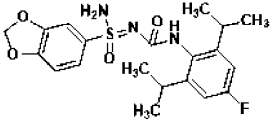
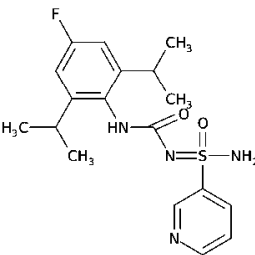
198	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1C(F)=CC=C1C(C)C)NC(=O)NS(=O)(=O)c2ccc(C)cn2</chem>
199	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1C(F)=CC=C1C(C)C)NC(=O)NS(=O)(=O)c2ccncc2</chem>
200	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1C(F)=CC=C1C(C)C)NC(=O)NS(=O)(=O)c2ccncc2</chem>
201	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1C(F)=CC=C1C(C)C)NC(=O)NS(=O)(=O)c2ccncc2</chem>
202	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1C(F)=CC=C1O)NC(=O)NS(=O)(=O)c2ccncc2</chem>

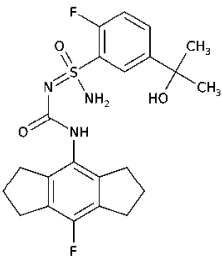
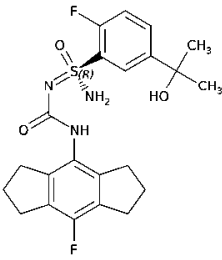
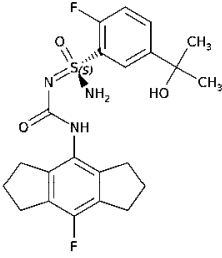
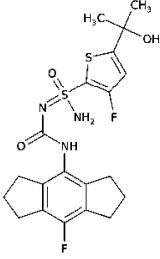
202a	
202b	
203	
204	

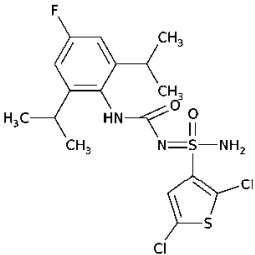
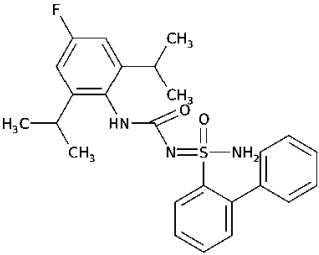
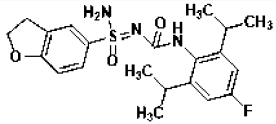
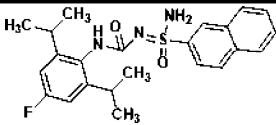
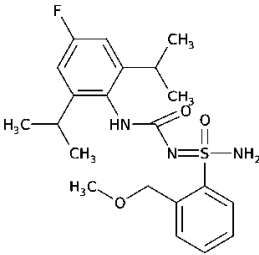
205	
205a	
205b	
206	

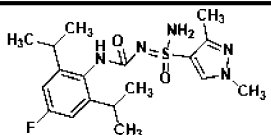
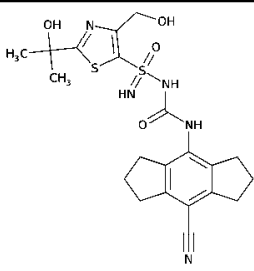
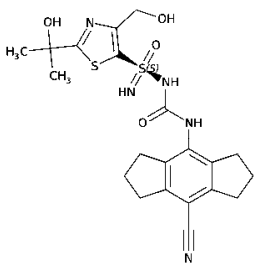
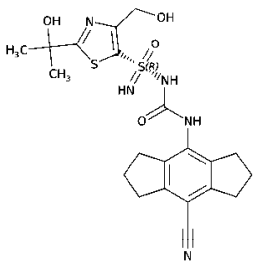
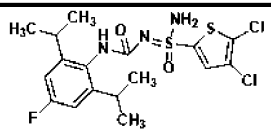
206a	
206b	
207	
207a	

207b	
207bb	
207aa	
207c	

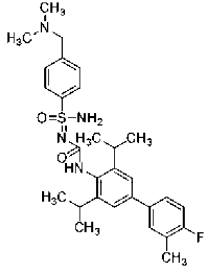
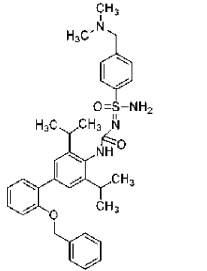
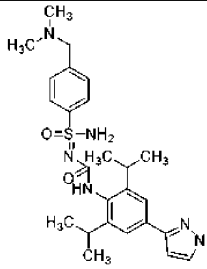
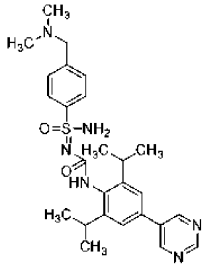
208	
209	
210	
211	

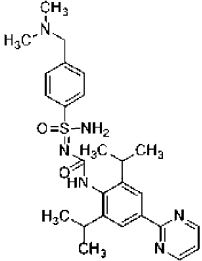
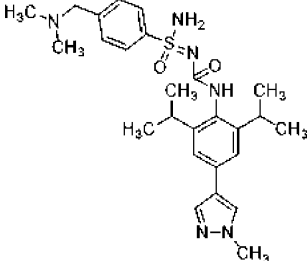
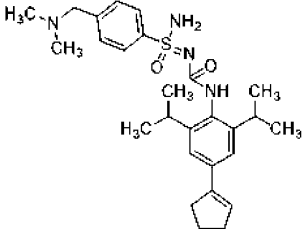
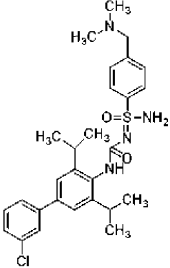
212	
212a	
212b	
213	

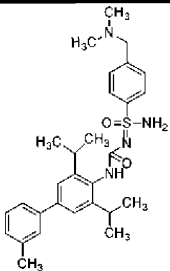
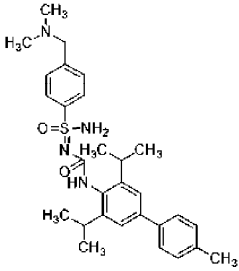
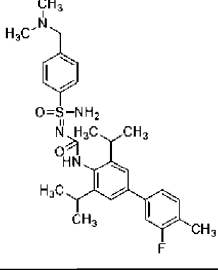
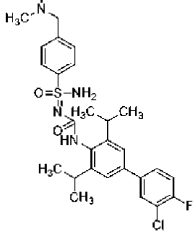
214	
215	
216	
217	
218	

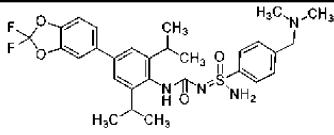
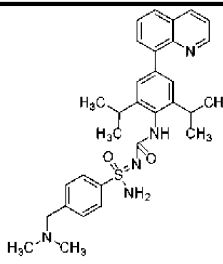
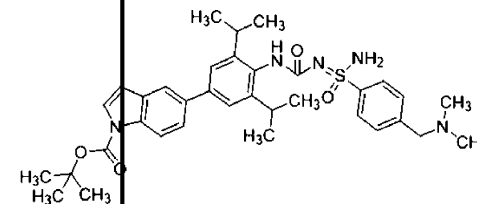
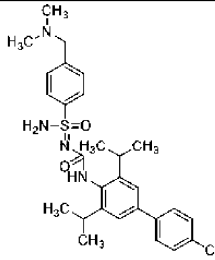
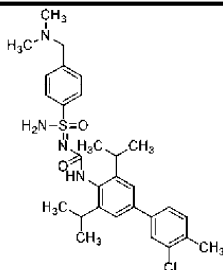
219	
220	
220a	
220b	
221	

223	
223a	
223b	
225	
225a	
225b	

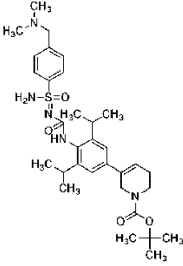
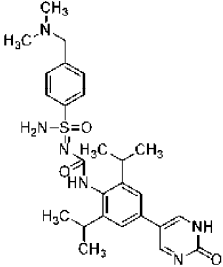
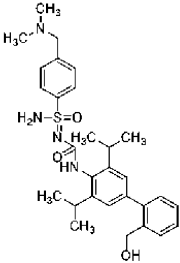
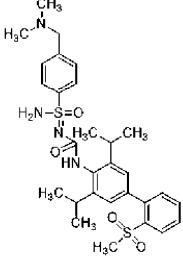
226	
227	
228	
229	

230	
231	
232	
233	

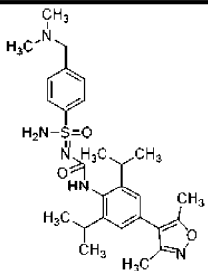
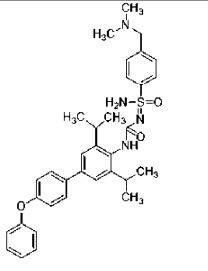
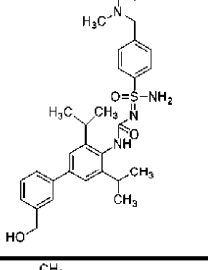
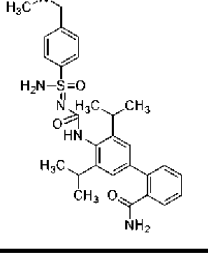
234	
235	
236	
237	

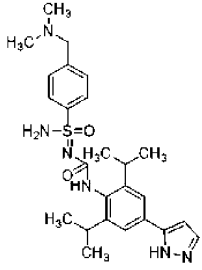
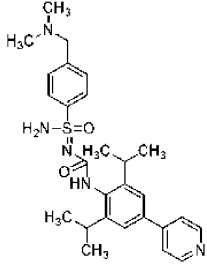
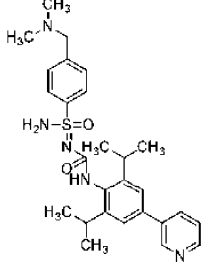
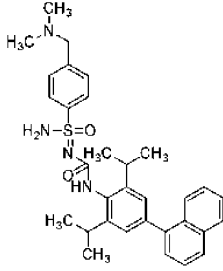
238	
239	
240	
241	
242	

243	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2cc(C)c(C)cc2-c3cc(C)c(C)cc3</chem>
244	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2cc(C)c(C)cc2-c3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>
245	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2cc(C)c(C)cc2-c3cc(F)c(Cl)cc3</chem>
246	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2cc(C)c(C)cc2-c3cc(OC)ccc3</chem>

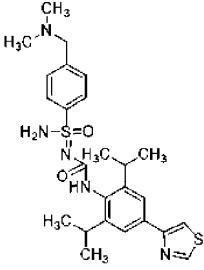
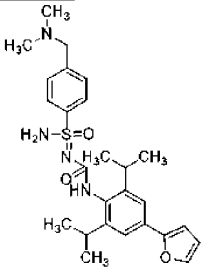
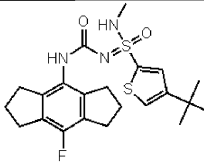
247	
248	
249	
250	

251	
252	
253	
254	

255	
256	
257	
258	

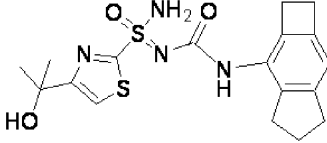
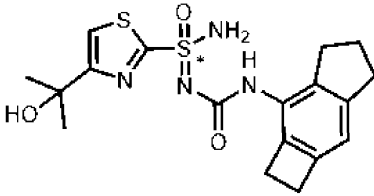
259	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c(C)c(C)cc2c3cc[nH]3</chem>
260	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c(C)c(C)cc2c3ccncc3</chem>
261	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c(C)c(C)cc2c3ccncc3</chem>
262	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c(C)c(C)cc2c3cccc4ccccc34</chem>

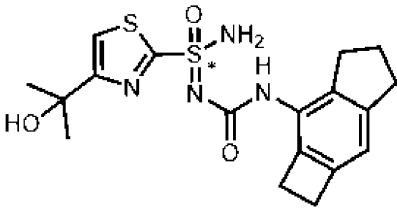
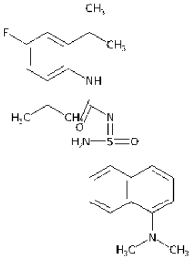
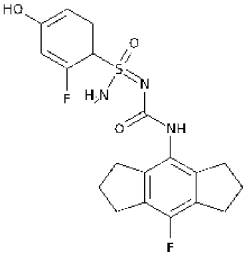
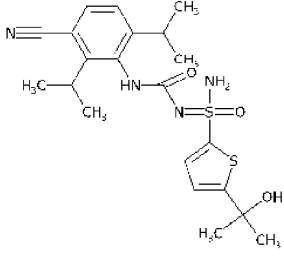
263	
264	
265	
266	
267	

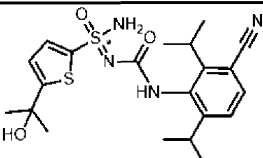
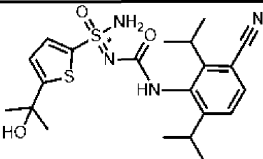
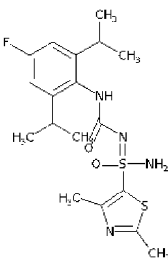
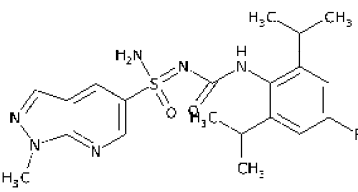
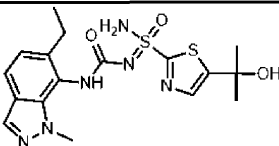
268	
269	
270	

и их фармацевтически приемлемых солей.

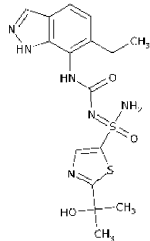
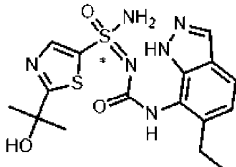
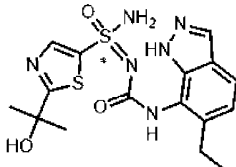
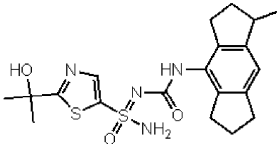
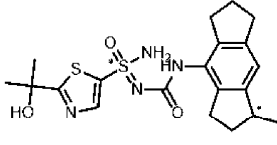
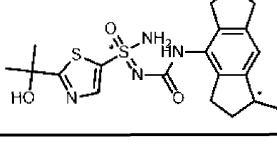
В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из соединений из следующей таблицы:

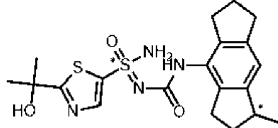
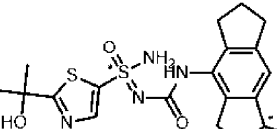
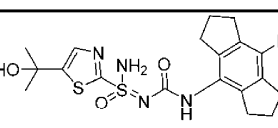
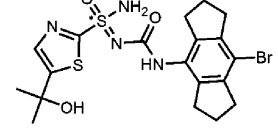
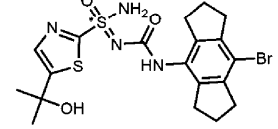
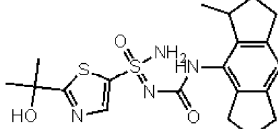
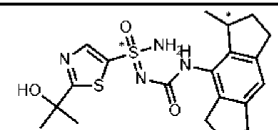
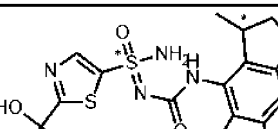
303	
303a	

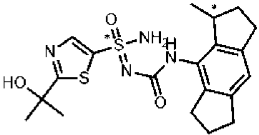
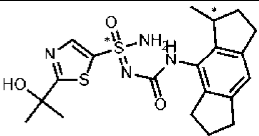
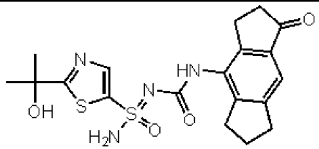
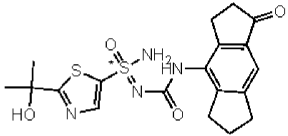
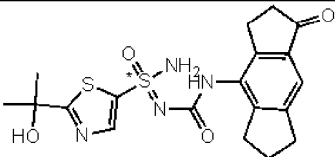
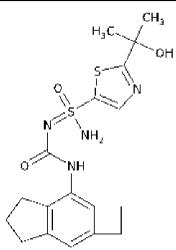
303b	
306	
307	
308	

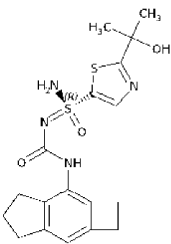
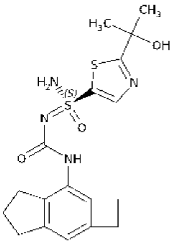
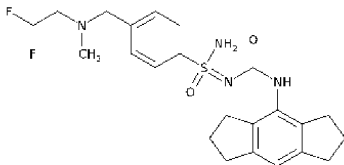
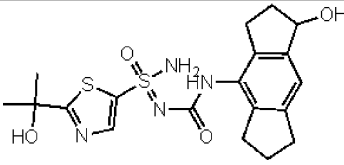
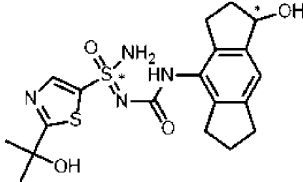
308a	
308b	
309	
310	
311	

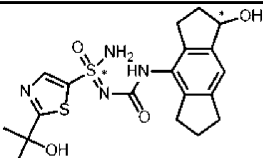
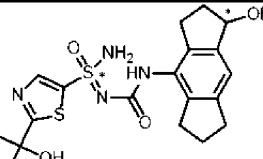
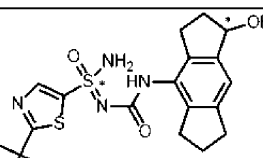
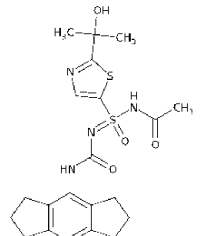
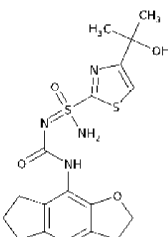
312	
313	
314	
315	
315b	
315a	

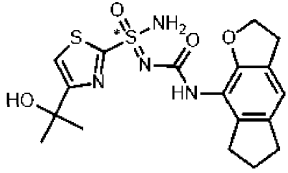
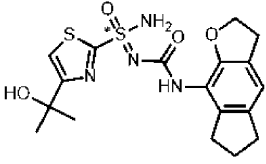
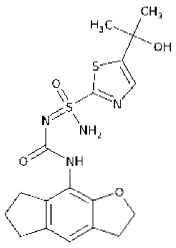
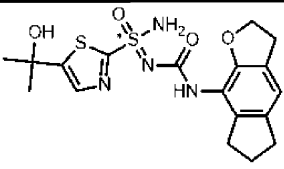
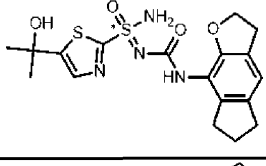
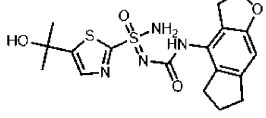
316	
316a	
316b	
317	
317ab	
317aa	

317bb	
317ba	
318	
318a	
318b	
319	
319ab	
319ba	

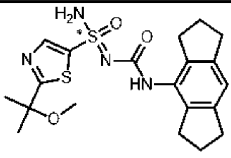
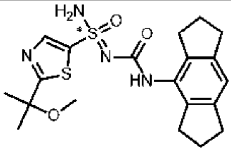
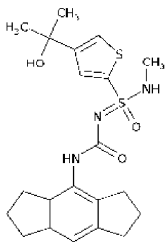
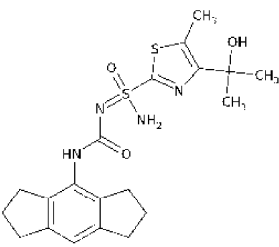
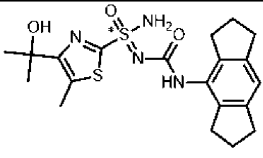
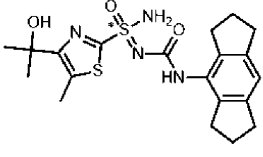
319aa	
319bb	
320	
320a	
320b	
321	

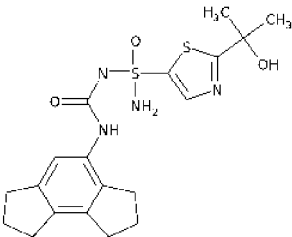
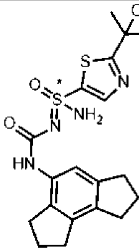
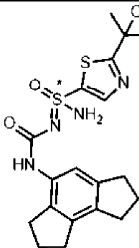
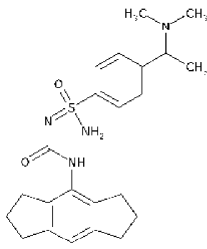
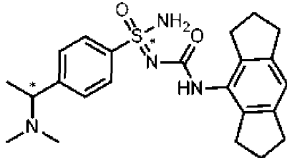
321b	
321a	
322	
323	
323ab	

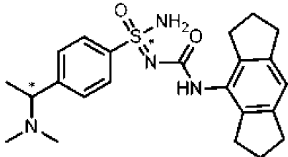
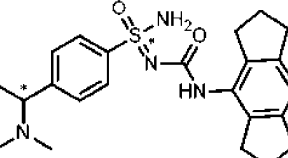
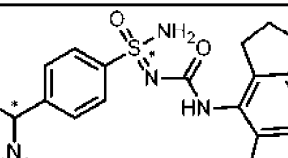
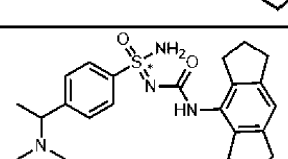
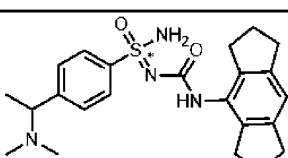
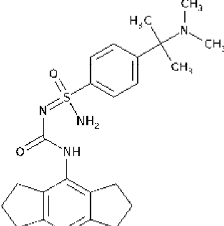
323aa	
323bb	
323ba	
324	
325	

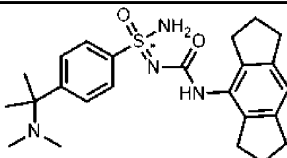
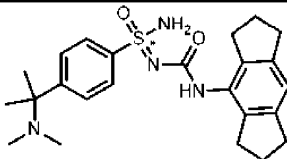
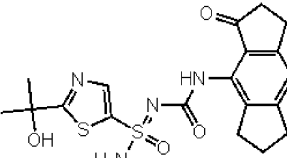
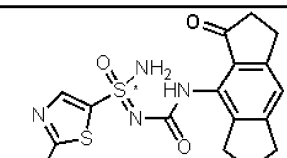
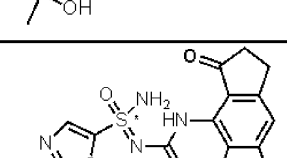
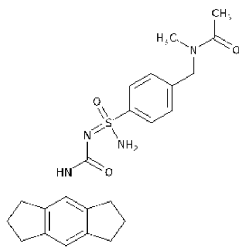
325a	
325b	
326	
326b	
326a	
327	

328b	
328a	
329	
329a	
329b	
330	

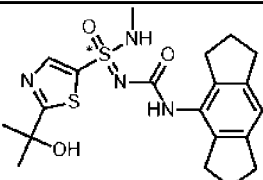
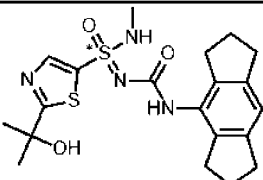
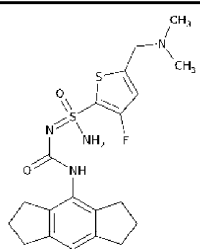
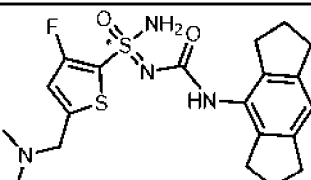
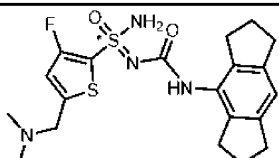
330a	
330b	
331	
332	
332a	
332b	

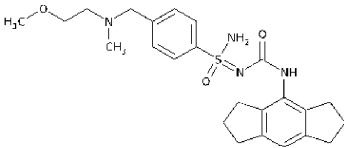
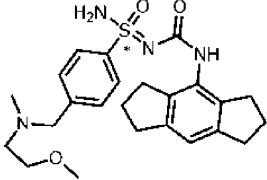
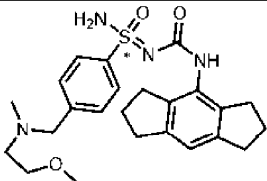
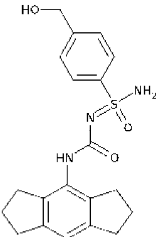
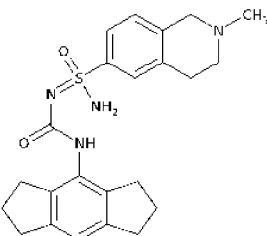
333	
333a	
333b	
334	
334ba	

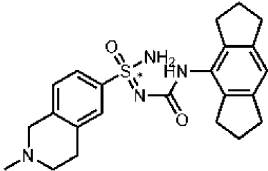
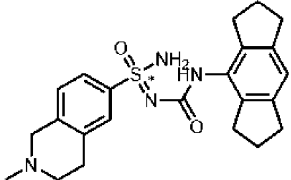
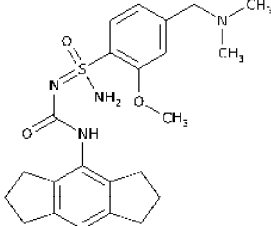
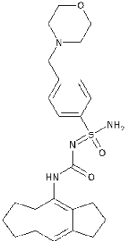
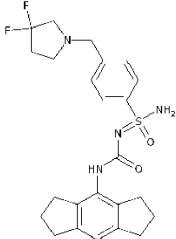
334bb	
334aa	
334ab	
334b	
334a	
335	

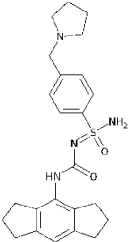
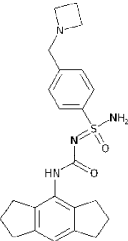
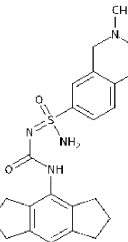
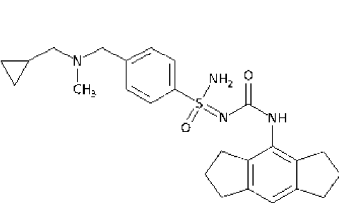
335b	
335a	
336	
336a	
336b	
337	

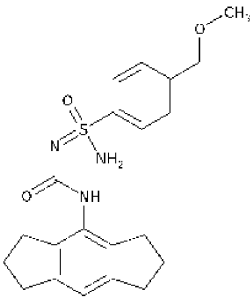
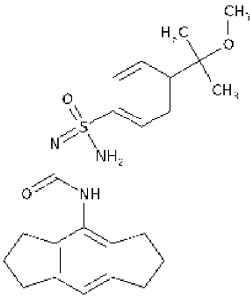
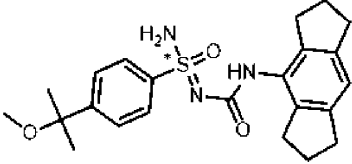
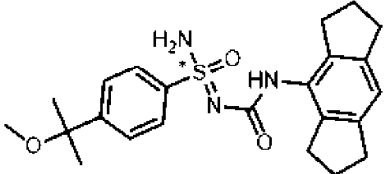
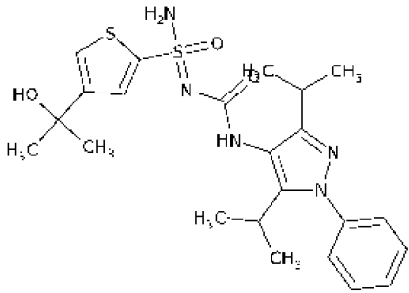
337a	
337b	
338	
338a	
338b	
339	

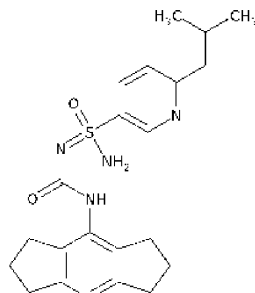
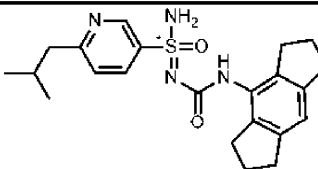
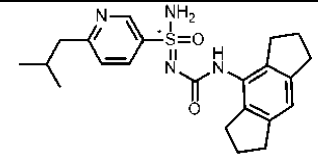
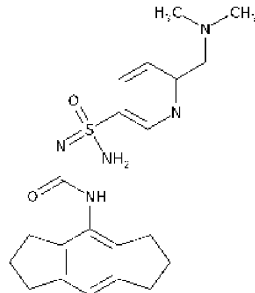
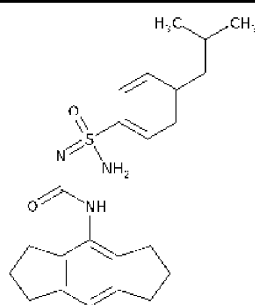
339a	
339b	
340	
340a	
340b	

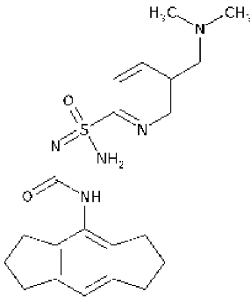
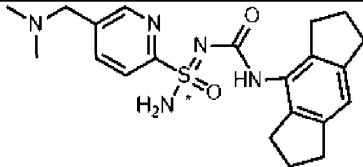
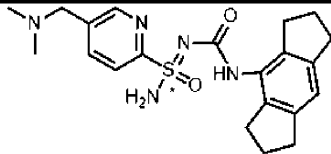
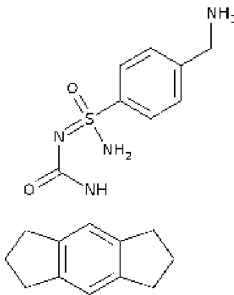
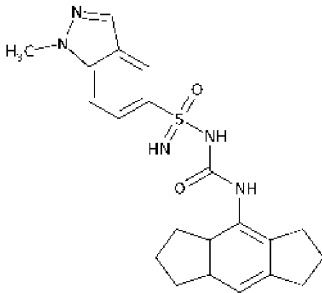
341	
341b	
341a	
342	
343	

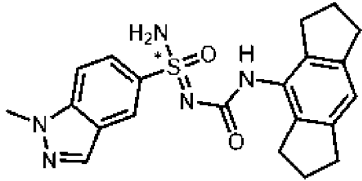
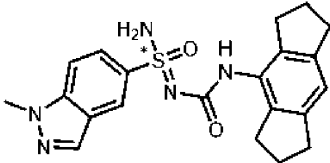
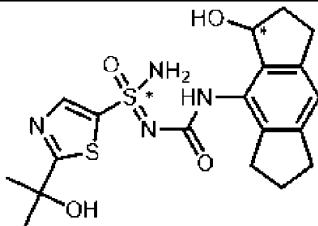
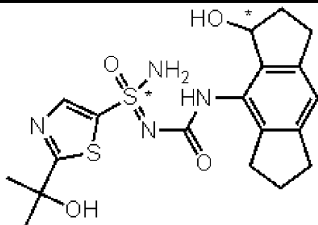
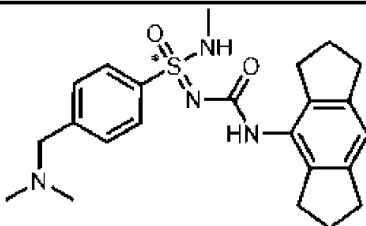
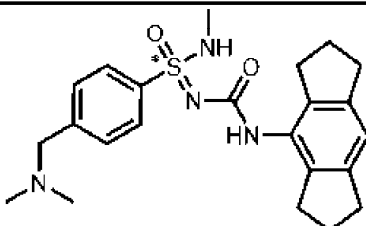
343a	
343b	
344	
345	
346	

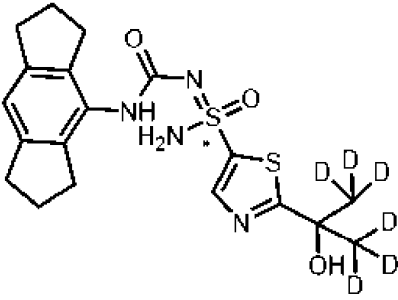
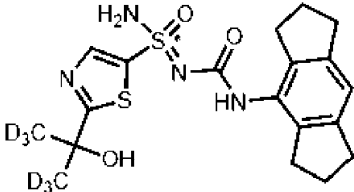
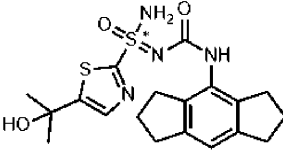
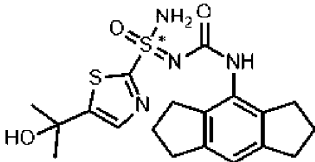
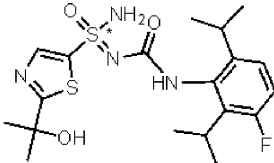
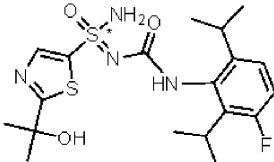
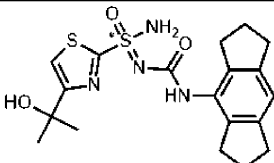
347	
348	
349	
350	

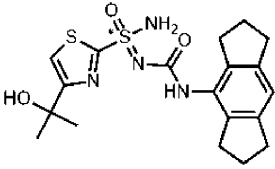
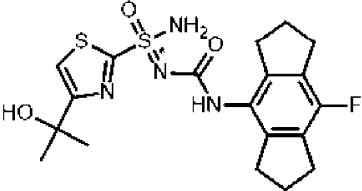
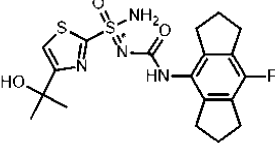
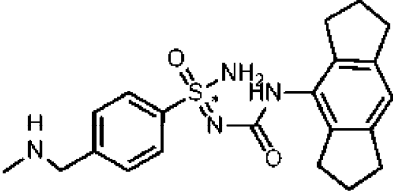
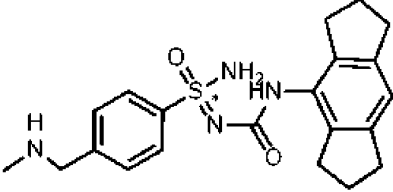
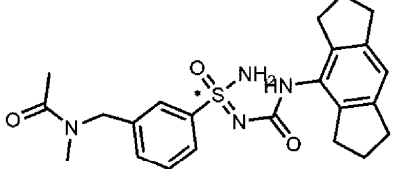
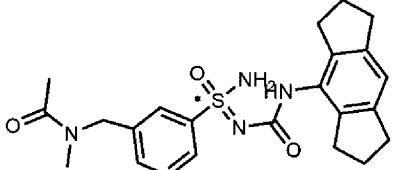
351	
352	
352b	
352a	
353	

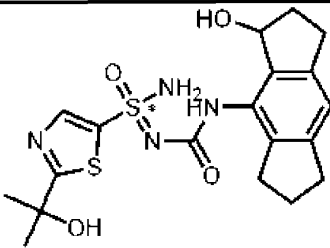
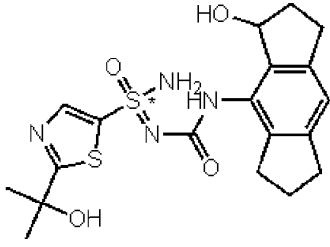
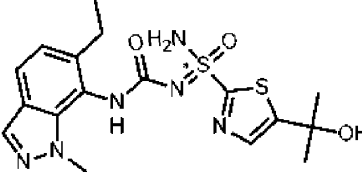
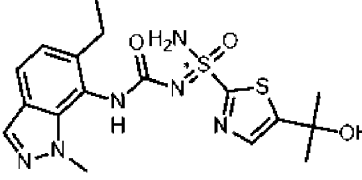
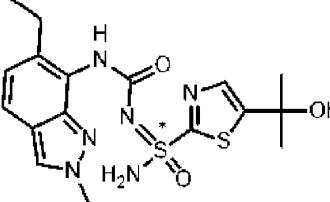
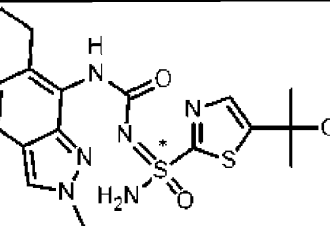
354	
354a	
354b	
355	
356	

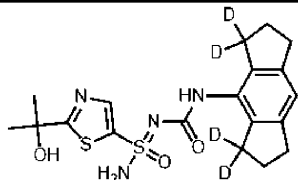
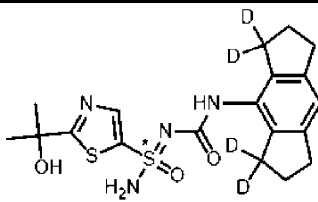
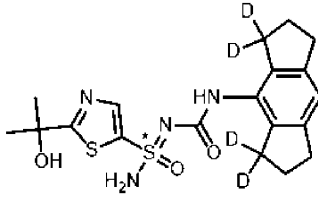
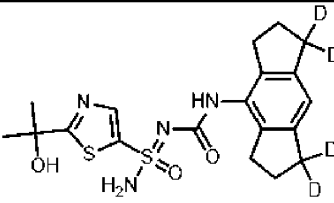
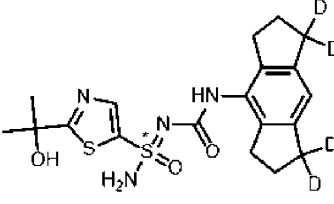
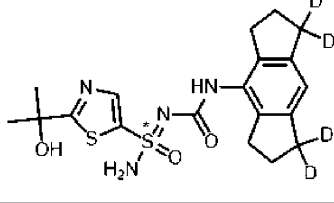
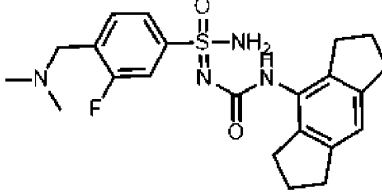
357	
357a	
357b	
358	
359	

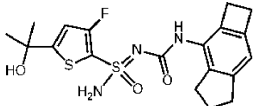
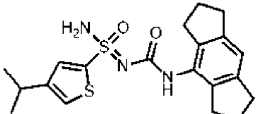
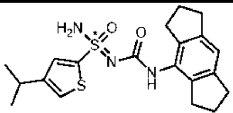
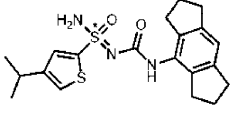
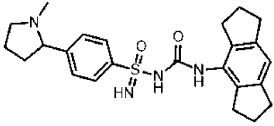
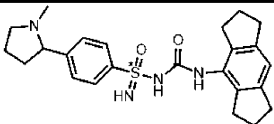
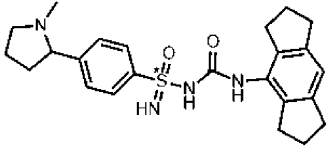
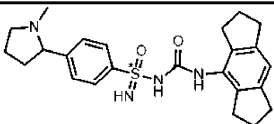
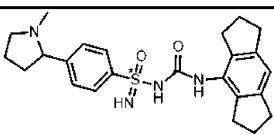
359a	
359b	
360ba	
360bb	
361b	
361a	

363b	
363a	
364a	
364b	
365a	
365b	
366a	

366b	
367a	
367b	
369a	
369b	
371a	
371b	

372a	
372b	
373a	
373b	
374a	
374b	

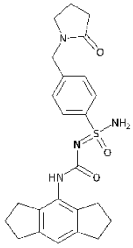
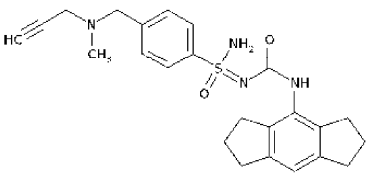
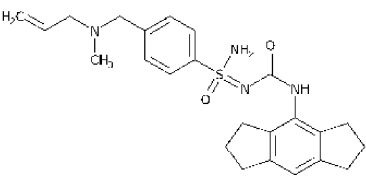
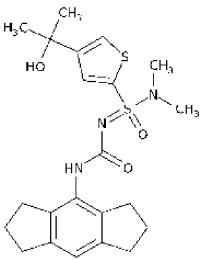
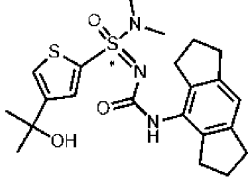
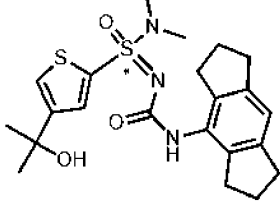
375	
375a	
375b	
376	
376a	
376b	
377	

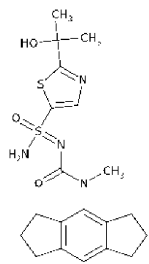
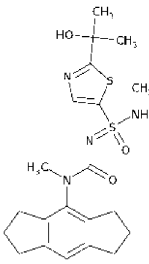
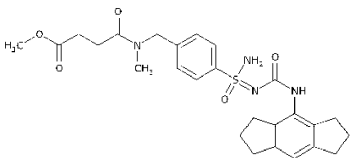
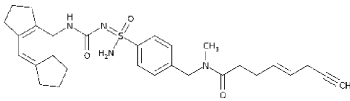
378	
379	
379a	
379b	
380	
380a	
380b	
380c	
380d	

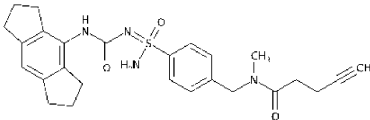
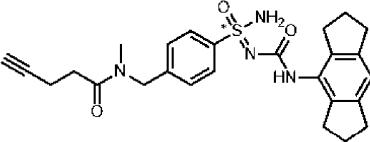
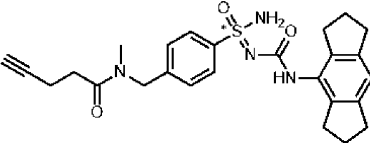
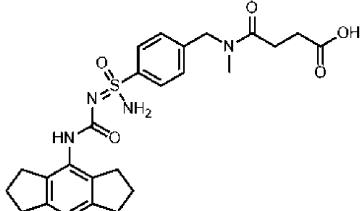
382	
382a	
382b	
383	
383a	
383b	
384a	
384b	
387a	
387b	

и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение, которое выбрано из группы, состоящей из соединений из следующей таблицы:

401	
402	
403	
404	
404a	
404b	

405	
406	
407	
408	

409	
409a	
409b	
410	

Фармацевтические композиции и введение

Общая информация.

В некоторых вариантах осуществления химическое соединение (например, соединение, которое оказывает модулирующее действие (например, антагонистическое) в отношении NLRP3, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл на его основе, и/или комбинированное лекарственное средство на его основе) вводят в виде фармацевтической композиции, которая содержит химическое соединение, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и необязательно одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления химические соединения можно вводить в комбинации с одним или несколькими традиционными фармацевтическими вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают без ограничения иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDSS), такие как d-α-токоферолполиэтиленгликоль-1000-сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как виды Tween, полуксамеры или другие подобные полимерные матрицы для доставки, белки сыворотки крови, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, Tris, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена и ланолин. Циклодекстрины, такие как α-, β- и γ-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксикалициклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропил-β-циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные можно также применять для обеспечения улучшения доставки соединений, описанных в данном документе. Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие химическое соединение, описанное в данном документе, в диапазоне от 0,005 до 100%, при этом баланс обеспечивают с помощью нетоксичного вспомогательного вещества. Рассматриваемые композиции могут содержать 0,001-100% химического соединения, представленного в данном документе; в одном варианте осуществления - 0,1-95%, в другом варианте осуществления - 75-85%, в дополнительном варианте осуществления - 20-80%. Конкретные способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области техники; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, Лондон, Великобритания. 2012).

Пути введения и компоненты композиции.

В некоторых вариантах осуществления химические соединения, описанные в данном документе, или фармацевтическую композицию на их основе можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, с помощью любого приемлемого пути введения. Приемлемые пути введения включают без ограничения трансбуккальный, кожный, эндоцервикальный, внутривагинальный, внутритрахеальный, энтеральный, эпидуральный, интерстициальный, внутривнутрибрюшной, внутриартериальный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, интрацеребральный, интрацестернальный, интракороноарный, внутрикожный, внутрипротоковый, интрадуоденальный, интрадуральный, внутриэпидермальный, внутрипищеводный, внутрижелудочный, интрагингивальный, интраилеальный, внутрилимфатический, интрамедуллярный, интраменингеальный, внутримышечный, интраовариальный, внутривнутрибрюшинный, интрапростатический, внутрилегочный, внутрисинусный, интраспинальный, внутрисуставный, интратестикулярный, интратекальный, интратубулярный, внутриопухолевый, внутриматочный, внутрисосудистый, внутривенный, назальный, назогастральный, пероральный, парентеральный, чрескожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляция), подкожный, подъязычный, подслизистый, местный, трансдермальный, чресслизистый, транстрахеальный, мочеточниковый, уретральный и вагинальный. В определенных вариантах осуществления предпочтительным путем введения является парентеральный (например, внутриопухолевый).

Композиции могут быть составлены для парентерального введения, например составлены для инъекции внутривенным, внутримышечным, подкожным или даже внутривнутрибрюшинным путями. Как правило, такие композиции могут быть получены в виде инъекционных препаратов, находящихся в виде либо жидких растворов, либо суспензий; также могут быть получены твердые формы, подходящие для применения для получения растворов или суспензий при добавлении жидкости до осуществления инъекции; и препараты можно также переводить в состояние эмульсии. Получение таких составов будет известно специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии; составы, содержащие кунжутное масло, арахисовое масло или водный раствор пропиленгликоля; и стерильные порошки для получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко инъектировать. Она также должна быть стабильной при условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Носитель также может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрывающего средства, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может обеспечиваться с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тиомерсала и т.п. Во многих случаях предпочтительным будет включение в композицию изотонических средств, например, Сахаров или хлорида натрия. Длительное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить посредством применения в композициях средств, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы получают посредством включения активных соединений в требуемом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются методики вакуумной сушки и лиофилизации, при которых на выходе получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный необходимый ингредиент из их раствора, ранее подвергнутого стерилизующей фильтрации.

Внутриопухолевые инъекции рассматриваются, например, в Lammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HEMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" *Neoplasia*. 2006, 10, 788-795.

В определенных вариантах осуществления химические соединения, описанные в данном документе, или фармацевтическая композиция на их основе являются подходящими для локального местного введения в пищеварительный тракт или ЖКТ, например, ректального введения. Композиции для ректального введения включают без ограничения клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, желеобразные суппозитории и клизмы (например, удерживающие клизмы).

Фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, применяемые в композициях для ректального введения в виде геля, крема, клизмы или ректального суппозитория, включают без ограничения любые один или несколько из глицеридов кокосового масла, синтетических полимеров, таких как поливинилпирролидон, PEG (как например мази на основе PEG), глицерина, глицинизированного желатина,

гидрогенизированных растительных масел, полоксамеров, смесей полиэтиленгликолей с разными молекулярными массами и сложных эфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля, вазелина, безводного ланолина, жира печени акулы, сахарината натрия, ментола, масла сладкого миндаля, сорбита, бензоата натрия, anoxid SBN, эфирного масла ванили, аэрозоля, парабенов в феноксиэтаноле, натрия метил-п-оксибензоата, натрия пропил-п-оксибензоата, диэтиламина, карбомеров, карбопола, метилоксибензоата, макрогола цетостеарилового эфира, кокоилкаприлокапрата, изопропилового спирта, пропиленгликоля, жидкого парафина, ксантановой камеди, карбокси-метабисульфита, натрия эдетата, натрия бензоата, метабисульфита калия, экстракт семян грейпфрута, метилсульфонилметана (MSM), молочной кислоты, глицина, витаминов, таких как витамин А и Е, и ацетата калия.

В определенных вариантах осуществления суппозитории могут быть получены путем смешивания химических соединений, описанных в данном документе, с подходящими вспомогательными веществами или носителями, не вызывающими раздражения, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и, следовательно, плавятся в прямой кишке и высвобождают активное соединение. В других вариантах осуществления композиции для ректального введения находятся в форме клизмы.

В других вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или фармацевтическая композиция на их основе являются подходящими для локальной доставки в пищеварительный тракт или ЖКТ путем перорального введения (например, твердые или жидкие лекарственные формы).

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах химическое соединение смешано с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как виды крахмала, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажняющими средствами, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа могут также применяться в качестве наполнителей в желатиновых капсулах для заполнения мягкими и твердыми веществами с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

В одном варианте осуществления композиции будут принимать вид стандартной лекарственной формы, такой как пилюля или таблетка, и, таким образом, композиция может содержать наряду с химическим соединением, представленным в данном документе, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальция фосфат или т.п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или т.п.; и связующее вещество, такое как крахмал, аравийская камедь, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы или т.п. В случае другой твердой лекарственной формы порошок, сфера, раствор или суспензия (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах, видах PEG, полоксамере 124 или триглицеридах) инкапсулированы в капсулу (капсулу на основе желатина или целлюлозы). Также рассматриваются стандартные лекарственные формы, в которых одно или несколько химических соединений, представленных в данном документе, или дополнительных активных средств физически разделены; например, капсулы с гранулами (или таблетки в капсуле) каждого лекарственного средства; двухслойные таблетки; желатиновые капсулы с двумя компартментами и т.д. Также рассматриваются лекарственные формы для перорального применения, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, или с отсроченным высвобождением.

Другие физиологически приемлемые соединения включают смачивающие средства, эмульгирующие средства, диспергирующие средства или консерванты, которые особенно применимы для предотвращения роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты широко известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

В определенных вариантах осуществления вспомогательные вещества являются стерильными и в целом не содержат нежелательных веществ. Такие композиции можно стерилизовать с помощью традиционных, хорошо известных методик стерилизации. В случае различных вспомогательных веществ лекарственной формы для перорального приема, такой как таблетки и капсулы, стерильность не требуется. Обычно достаточно стандарта USP/NF.

В определенных вариантах осуществления твердые лекарственные формы для перорального применения могут дополнительно включать один или несколько компонентов, которые за счет химических и/или структурных свойств создают для композиции благоприятные условия в отношении доставки химического соединения в желудок или нижние отделы ЖКТ; например, восходящий отдел толстой кишки,

и/или поперечную ободочную кишку, и/или дистальные отделы толстой кишки, и/или тонкую кишку. Иллюстративные методики составления описаны в, например, Filipiński, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 776-802, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примеры включают методики направленной доставки в верхние отделы ЖКТ, например, "пилюли-гармошки" (Intec Pharma), плавающие капсулы и материалы, способные прилипать к слизистым оболочкам.

Другие примеры включают методики направленной доставки в нижние отделы ЖКТ. Для направленной доставки в различные участки кишечника доступно несколько видов покрытия и вспомогательных веществ, восприимчивых к условиям кишечника/pH. Такие материалы как правило представляют собой полимеры, которые предназначены для растворения или разрушения при конкретных диапазонах значений pH, выбранных исходя из участка ЖКТ, в котором требуется высвобождение лекарственного средства. Такие материалы также функционируют для обеспечения защиты кислото-неустойчивых лекарственных средств от желудочного сока или ограничения воздействия в случаях, где активный ингредиент может оказывать раздражающее действие на верхние отделы ЖКТ (например, модификации гидроксипропилметилцеллюлозы фталата, Coateric (поливинилацетат фталат), ацетилцеллюлоза фталат, гидроксипропилметилацетилцеллюлоза сукцинат, модификации Eudragit (сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) и Marcoat). Другие методики включают лекарственные формы, которые реагируют на локальную флору в ЖКТ, регулирующую давлением капсулу для доставки в толстую кишку и Pulsincap.

Композиции для введения в глаз могут содержать без ограничения один или несколько из любых следующих элементов: загустители (например, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, плуроник (триблок-сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, хлорид бензалкония, EDTA, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабилизированный оксихлорокомплекс; Allergan, Inc.)).

Композиции для местного применения могут включать мази и кремы. Мази представляют собой мягкие лекарственные формы, как правило, на основе вазелинового масла или других продуктов нефтепереработки. Кремы, содержащие выбранное активное средство, представляют собой, как правило, вязкую жидкость или полутвердые эмульсии, часто либо типа "масло в воде", либо типа "вода в масле". Основы для крема являются как правило водосмываемыми и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая "внутренней" фазой, обычно состоит из вазелинового масла и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает масляную фазу по объему и обычно содержит увлажняющее средство. Эмульгатор в составе в виде крема обычно представляет собой неионогенное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Как и в случае других носителей или сред-носителей, основа для мази должна быть инертной, устойчивой, нераздражающей и несенсибилизирующей.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут включать одно или несколько из следующего: липиды, многослойные везикулы со шшивками между бислоями, биоразлагаемые наночастицы или микрочастицы на основе сополимера D, L-молочной и гликолевой кислот [PLGA] или на основе полиангидрида и нанопористые частицы, на которые нанесены липидные бислои.

Составы в виде раствора для клизмы.

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, предоставляются в "готовой к применению" форме.

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, предоставляются в одном или нескольких наборах или упаковках. В определенных вариантах осуществления набор или упаковка содержит два или более отдельно содержащихся/упакованных компонентов, например два компонента, которые при смешивании друг с другом обеспечивают получение необходимого состава (например, в виде суспензии). В некоторых из этих вариантов осуществления двухкомпонентная система содержит первый компонент и второй компонент, в которой (i) первый компонент (например, содержащийся в саше) содержит химическое соединение (описанное в любом месте в данном документе) и необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, полученного с применением влажного гранулирования); и (ii) второй компонент (например, содержащийся во флаконе или бутылке) содержит одну или несколько жидкостей и необязательно одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, образующих вместе жидкий носитель. Перед применением (например, непосредственно перед применением) содержимое (i) и (ii) объединяют с образованием необходимого состава в виде раствора для клизмы, например в виде суспензии. В других вариантах осуществления каждый из компонентов (i) и (ii) предоставляется в собственном отдельном наборе или упаковке.

В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или нескольких жидкостей представляет собой воду или физиологически приемлемый растворитель или смесь воды и одного или нескольких физиологически приемлемых растворителей. Обычно такие растворители включают без ограничения глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль. В определенных вариантах осуществления каждая из одной или нескольких жидкостей представляет собой воду. В других вариантах осуществления каждая из одной или нескольких жидкостей представляет собой масло, например природные и/или синтетические масла, которые обычно применяются в фармацевтических препаратах.

Дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества и носители, которые можно применять в фармацевтических продуктах, описанных в данном документе, перечислены в различных справочниках (например, D. E. Bugay and W. P. Findlay (Eds) *Pharmaceutical excipients* (Marcel Dekker, Нью-Йорк, 1999), E-M Hoepfner, A. Reng and P. C. Schmidt (Eds) *Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas* (Edition Cantor, Мюнхен, 2002) и H. P. Fielder (Ed) *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete* (Edition Cantor, Аулендорф, 1989)).

В некоторых вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из загустителей, средств для повышения вязкости, объемообразующих средств, мукоадгезивных средств, средств, способствующих всасыванию, буферов, консервантов, разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, разрыхлителей, наполнителей, солюбилизующих средств, средств для модификации pH, консервантов, стабилизаторов, антиоксидантов, увлажняющих или эмульгирующих средств, суспендирующих средств, пигментов, красящих веществ, изотонических средств, хелатирующих средств, эмульгаторов и диагностических средств.

В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из загустителей, средств для повышения вязкости, мукоадгезивных средств, буферов, консервантов, разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, разрыхлителей и наполнителей.

В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из загустителей, средств для повышения вязкости, объемообразующих средств, мукоадгезивных средств, буферов, консервантов и наполнителей.

В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть независимо выбрано из разбавителей, связующих веществ, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, и разрыхлителей.

Примеры загустителей, средств для повышения вязкости и мукоадгезивных средств включают без ограничения камеди, например ксантановую камедь, гуаровую камедь, камедь бобов рожкового дерева, трагакантовые камеди, камедь карайи, камедь гхатти, камедь *Opuntia fulgida*, камедь семян подорожника и гуммиарабик; полимеры на основе поликарбоневой кислоты (содержащие ее), такие как поли(акриловая, малеиновая, итаконовая, цитраконовая, гидроксипропилметакриловая или метакриловая) кислоты, которые содержат группы, образующие прочные водородные связи, или их производные, такие как соли и сложные эфиры; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилэтилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли; глины, такие как монтмориллонитовые глины, например Veegun, аттапульгитовая глина; полисахариды, такие как декстран, пектин, амилопектин, агар, маннан или полигалактоновая кислота, или крахмалы, такие как гидроксипропиловый крахмал или карбоксиметилловый крахмал; полипептиды, такие как казеин, глютен, желатин, фибриновый клей; хитозан, например лактат или глутамат или карбоксиметилхитин; гликозаминогликаны, такие как гиалуроновая кислота; металлы или водорастворимые соли альгиновой кислоты, такие как альгинат натрия или альгинат магния; склероглюкан; адгезивные вещества, содержащие оксид висмута или оксид алюминия; атроколлаген; полимеры на основе поливинила, такие как полимеры карбоксивинила; поливинилпирролидон (повидон); поливиниловый спирт; поливинилацетаты, поливинилметилловые эфиры, поливинилхлориды, поливинилиден и/или т.п.; поликарбоксированные виниловые полимеры, такие как полиакриловая кислота, указанная выше; полисилоксаны; полиэфиры; полиэтиленоксиды и гликоли; полиалкокси и полиакриламиды и их производные и соли. Предпочтительные примеры могут включать производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилэтилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли (например, метилцеллюлоза); и полимеры на основе поливинила, такие как поливинилпирролидон (повидон).

Примеры консервантов включают без ограничения хлорид бензалкония, хлорид бензоксония, хлорид бензетония, цетримид, хлорид сепазония, хлорид цетилпиридиния, бромид домифена (Bradosol®), тиомерсал, нитрат фенилртути, ацетат фенилртути, борат фенилртути, метилпарабен, пропилпарабен,

хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, хлоргексидин, полигексаметиленбигуанид, перборат натрия, имидазолидинилмочевину, сорбиновую кислоту, Purite®, Polyquart® и тетрагидрат пербората натрия и т.п.

В определенных вариантах осуществления консервант представляет собой парабен или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления парабен представляет собой алкилзамещенный 4-гидроксibenзоат или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир. В определенных вариантах осуществления алкил представляет собой C₁-C₄-алкил. В определенных вариантах осуществления консервант представляет собой метил-4-гидроксibenзоат (метилпарабен) или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, пропил-4-гидроксibenзоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир или их комбинацию.

Примеры буферов включают без ограничения буферную систему на основе фосфата (натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат, двухосновный фосфат натрия, безводный одноосновный фосфат натрия), буферную систему на основе бикарбоната и буферную систему на основе бисульфата.

Примеры разрыхлителей включают без ограничения кармеллозу кальция, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-HPC), кармеллозу, кроскармеллозу натрия, частично прежелатинизированный крахмал, сухой крахмал, карбоксиметилкрахмал натрия, кросповидон, полисорбат 80 (полиоксизтилен сорбитан олеат), крахмал, натрия крахмала гликолят, гидроксипропилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, глины, целлюлозу, альгинин, камеди или перекрестно сшитые полимеры, такие как перекрестно сшитый PVP (Polyplasdone XL от GAF Chemical Corp). В определенных вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кросповидон.

Примеры веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ (ингибиторов агрегации) включают без ограничения тальк, стеарат магния, стеарат кальция, коллоидный диоксид кремния, стеариновую кислоту, водный раствор диоксида кремния, синтетический силикат магния, мелкозернистый диоксид кремния, крахмал, лаурилсульфат натрия, борную кислоту, оксид магния, воски, гидрогенизированное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, стеариновую кислоту, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль и минеральное масло. В определенных вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению/смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, тальк и/или коллоидный диоксид кремния, например стеарат магния и/или тальк.

Примеры разбавителей, также называемых "наполнителями" или "объемообразующими средствами" включают без ограничения дикальцийфосфат дигидрат, сульфат кальция, лактозу (например, моногидрат лактозы), сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, хлорид натрия, сухой крахмал, гидролизованные виды крахмала, прежелатинизированный крахмал, диоксид кремния, оксид титана, алюмосиликат магния и порошкообразный сахар. В определенных вариантах осуществления разбавитель представляет собой лактозу (например, моногидрат лактозы).

Примеры связующих веществ включают без ограничения крахмал, прежелатинизированный крахмал, желатин, сахара (в том числе сахарозу, глюкозу, декстрозу, лактозу и сорбит), полиэтиленгликоль, воски, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант, альгинат натрия, целлюлозу, в том числе гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, этилцеллюлозу и Veegum, и синтетические полимеры, такие как сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры на основе метакриловой кислоты, сополимеры на основе метилметакрилата, сополимеры на основе аминоалкилметакрилата, полиакриловая кислота/полиметакриловая кислота и поливинилпирролидон (повидон). В определенных вариантах осуществления связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон).

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, содержат воду и одно или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

один или несколько (например, один, два или три) загустителей, средств для повышения вязкости, связующих веществ и/или мукоадгезивных средств (например, целлюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли (например, метилцеллюлоза); и полимеры на основе поливинила, такие как поливинилпирролидон (повидон));

один или несколько (например, один или два, например два) консервантов, таких как парабен, например метил-4-гидроксibenзоат (метилпарабен), или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, пропил-4-гидроксibenзоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, или их комбинация;

один или несколько (например, один или два, например два) буферов, таких как буферная система на основе фосфата (например, натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат);

одно или несколько (например, одно или два, например два) веществ, способствующих скольжению, и/или смазывающих веществ, таких как стеарат магния и/или тальк;

один или несколько (например, один или два, например один) разрыхлителей, таких как кросповидон; и

один или несколько (например, один или два, например один) разбавителей, таких как лактоза (на-

пример, моногидрат лактозы).

В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы АА или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, содержат воду, метилцеллюлозу, повидон, метилпарабен, пропилпарабен, натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат, кросповидон, моногидрат лактозы, стеарат магния и тальк. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы АА или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы, содержащие химические соединения, описанные в данном документе, поставляются в одном или нескольких наборах или упаковках. В определенных вариантах осуществления набор или упаковка содержит два отдельно содержащихся/упакованных компонента, которые при смешивании друг с другом обеспечивают получение необходимого состава (например, в виде суспензии). В некоторых из этих вариантов осуществления двухкомпонентная система содержит первый компонент и второй компонент, в которой (i) первый компонент (например, содержащийся в саше) содержит химическое соединение (описанное в любом месте в данном документе) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, например, объединенные друг с другом в виде твердого препарата, полученного с применением влажного гранулирования); и (ii) второй компонент (например, содержащийся во флаконе или бутылке) содержит одну или несколько жидкостей и одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, образующих вместе жидкий носитель. В других вариантах осуществления каждый из компонентов (i) и (ii) предоставляется в собственном отдельном наборе или упаковке.

В некоторых из этих вариантов осуществления компонент (i) содержит химическое соединение (например, соединение формулы АА или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе; например, соединение формулы АА) и один или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

(a) одно или несколько (например, одно) связующих веществ (например, полимер на основе поливинила, такой как поливинилпирролидон (повидон));

(b) одно или несколько (например, одно или два, например два) веществ, способствующих скольжению, и/или смазывающих веществ, таких как стеарат магния и/или тальк;

(c) один или несколько (например, один или два, например один) разрыхлителей, таких как кросповидон; и

(d) один или несколько (например, один или два, например один) разбавителей, таких как лактоза (например, моногидрат лактозы).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 40 весовых процентов до приблизительно 80 весовых процентов (например, от приблизительно 50 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов, от приблизительно 55 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов; от приблизительно 60 весовых процентов до приблизительно 65 весовых процентов; например, приблизительно 62,1 весовой процент) химического соединения (например, соединения формулы АА или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата и/или сокристалла на его основе).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 4,5 весового процента, от приблизительно 2 весовых процентов до приблизительно 3,5 весового процента; например, приблизительно 2,76 весового процента) связующего вещества (например, повидона).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; приблизительно 2 весовых процента, например, приблизительно 1,9 весового процента) разрыхлителя (например, кросповидона).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 10 весовых процентов до приблизительно 50 весовых процентов (например, от приблизительно 20 весовых процентов до приблизительно 40 весовых процентов, от приблизительно 25 весовых процентов до приблизительно 35 весовых процентов; например, приблизительно 31,03 весового процента) разбавителя (например, лактозы, например, моногидрата лактозы).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов) веществ, способствующих скольжению, и/или смазывающих веществ.

В определенных вариантах осуществления (например, если компонент (i) содержит одно или несколько смазывающих веществ, таких как стеарат магния), компонент (i) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 1 весового процента; от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,27 весового процента) смазывающего вещества (например, стеарата магния).

В определенных вариантах осуществления (если компонент (i) содержит одно или несколько смазывающих веществ, таких как тальк), компонент (i) содержит от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 2,5 весового процента; от приблизительно 1,8 весового процента до приблизительно 2,2 весового процента; приблизительно 1,93 весового процента) смазывающего вещества (например, талька).

В некоторых из этих вариантов осуществления присутствует каждый из вышеуказанных (a), (b), (c) и (d).

В определенных вариантах осуществления компонент (i) предусматривает ингредиенты, показанные в табл. А, и в показанных количествах.

Таблица А

Ингредиент	Весовой процент
Соединение формулы АА	От 40 весовых процентов до приблизительно 80 весовых процентов (например, от приблизительно 50 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов, от приблизительно 55 весовых процентов до приблизительно 70 весовых процентов; от приблизительно 60 весовых процентов до приблизительно 65 весовых процентов; например, приблизительно 62,1 весового процента)
Кросповидон (Kollidon CL)	От 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; приблизительно 1,93 весового процента)
Моногидрат лактозы (Pharmatose 200M)	От приблизительно 10 весовых процентов до приблизительно 50 весовых процентов (например, от приблизительно 20 весовых процентов до приблизительно 40 весовых процентов, от приблизительно 25 весовых процентов до приблизительно 35 весовых процентов; например, приблизительно 31,03 весового процента)
Повидон (Kollidon K30)	От приблизительно 0,5 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 1,5 весового процента до приблизительно 4,5 весового процента, от приблизительно 2 весовых процентов до приблизительно 3,5 весового процента)

	процента; например, приблизительно 2,76 весаого процента
Тальк	От 0,5 весаого процента до приблизительно 5 весаых процентов (например, от приблизительно 0,5 весаого процента до приблизительно 3 весаых процентов, от приблизительно 1 весаого процента до приблизительно 3 весаых процентов; от приблизительно 1,5 весаого процента до приблизительно 2,5 весаого процента; от приблизительно 1,8 весаого процента до приблизительно 2,2 весаого процента; например, приблизительно 1,93 весаого процента
Стеарат магния	От приблизительно 0,05 весаого процента до приблизительно 1 весаого процента (например, от приблизительно 0,05 весаого процента до приблизительно 1 весаого процента; от приблизительно 0,1 весаого процента до приблизительно 1 весаого процента; от приблизительно 0,1 весаого процента до приблизительно 0,5 весаого процента; например, приблизительно 0,27 весаого процента

В определенных вариантах осуществления компонент (i) предусматривает ингредиенты, показанные в таблице В, и в показанных количествах.

Таблица В

Ингредиент	Весовой процент
Соединение формулы AA	Приблизительно 62,1 весаого процента
Кросповидон (Kollidon CL)	Приблизительно 1,93 весаого процента
Моногидрат лактозы (Pharmatose 200M)	Приблизительно 31,03 весаого процента
Повидон (Kollidon K30)	Приблизительно 2,76 весаого процента
Тальк	Приблизительно 1,93 весаого процента
Стеарат магния	Приблизительно 0,27 весаого процента

В определенных вариантах осуществления компонент (i) составлен в виде твердого препарата, полученного с применением влажного гранулирования. В некоторых из этих вариантов осуществления внутреннюю фазу ингредиентов (химическое соединение, разрыхлитель и разбавитель) объединяют и смешивают в грануляторе с высоким усилием сдвига. Связующее вещество (например, повидон) растворяют в воде с образованием раствора для гранулирования. Данный раствор добавляют к смеси внутренней фазы, что приводит к формированию гранул. Не ограничиваясь какой-либо теорией полагают, что формированию гранул способствует взаимодействие полимерного связующего вещества с материалами внутренней фазы. Когда гранулят образован и высушен, к сухому грануляту добавляют внешнюю фазу (например, одно или несколько смазывающих веществ, не являющихся внутренними компонентами высушенного гранулята). Полагают, что добавление смазывающего вещества к грануляту является важным для обеспечения текучести гранулята, в частности для упаковки.

В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления компонент (ii) содержит воду и одно или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

(a') один или несколько (например, один, два; например два) загустителей, средств для повышения вязкости, связующих веществ и/или мукоадгезивных средств (например, целлюлоза или сложные или простые эфиры целлюлозы или их производные или соли (например, метилцеллюлоза); и полимеры на основе поливинила, такие как поливинилпирролидон (повидон);

(b') один или несколько (один или два, например два) консервантов, таких как парабен, например метил-4-гидроксibenзоат (метилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, пропил-4-гидроксibenзоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир или их комбинация; и

(c') один или несколько (один или два, например два) буферов, таких как буферная система на осно-

ве фосфата (например, натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия фосфат додекагидрат);

В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления компонент (ii) содержит воду и одно или несколько (например, все) из следующих вспомогательных веществ:

(a'') первый загуститель, средство для повышения вязкости, связующее вещество и/или мукоадгезивное средство (например, целлюлоза или сложный или простой эфир целлюлозы или их производное или соль (например, метилцеллюлоза));

(a''') второй загуститель, средство для повышения вязкости, связующее вещество и/или мукоадгезивное средство (например, полимер на основе поливинила, такой как поливинилпирролидон (повидон));

(b'') первый консервант, такой как парабен, например пропил-4-гидроксibenзоат (пропилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир;

(b''') второй консервант, такой как парабен, например метил-4-гидроксibenзоат (метилпарабен) или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир;

(c'') первый буфер, такой как буферная система на основе фосфата (например, динатрия фосфат додекагидрат);

(c''') второй буфер, такой как буферная система на основе фосфата (например, натрия дигидрофосфат дигидрат).

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов; например, приблизительно 1,4 весового процента) (a'').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 2 весовых процентов; например, приблизительно 1,0 весового процента) (a''').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,1 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,05 весового процента; например, приблизительно 0,02 весового процента) (b'').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,20 весового процента) (b''').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента) (c'').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,3 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента) (c''').

В некоторых из этих вариантов осуществления присутствует каждый из (a'') - (c''').

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит воду (вплоть до 100%) и ингредиенты, показанные в табл. С, и в показанных количествах.

Таблица С

Ингредиент	Весовой процент
Метилцеллюлоза (Methocel A15C premium)	От 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 3

	весовых процентов; например, приблизительно 1,4 весового процента
Повидон (Kollidon K30)	От 0,05 весового процента до приблизительно 5 весовых процентов (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 3 весовых процентов, от приблизительно 0,1 весового процента до приблизительно 2 весовых процентов; например, приблизительно 1,0 весового процента
Пропил-4-гидроксibenзоат	От приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,1 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,05 весового процента; например, приблизительно 0,02 весового процента)
Метил-4-гидроксibenзоат	От приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,20 весового процента)
Динатрия фосфат додекагидрат	От приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 1 весового процента (например, от приблизительно 0,05 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового процента)
Натрия дигидрофосфат дигидрат	От приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,5 весового процента (например, от приблизительно 0,005 весового процента до приблизительно 0,3 весового процента; например, приблизительно 0,15 весового
	процента)

В определенных вариантах осуществления компонент (ii) содержит воду (вплоть до 100%) и ингредиенты, показанные в табл. D, и в показанных количествах.

Таблица D

Ингредиент	Весовой процент
Метилцеллюлоза (Methocel A15C premium)	Приблизительно 1,4 весового процента
Повидон (Kollidon K30)	Приблизительно 1,0 весового процента
Пропил-4-гидроксibenзоат	Приблизительно 0,02 весового процента
Метил-4-гидроксibenзоат	Приблизительно 0,20 весового процента
Динатрия фосфат додекагидрат	Приблизительно 0,15 весового процента
Натрия дигидрофосфат дигидрат	Приблизительно 0,15 весового процента

"Готовые к применению" клизмы обычно предоставляются в герметично закрытом одноразовом контейнере "для однократного применения" из пластика или стекла. Те, которые изготовлены из полимерного материала, предпочтительно характеризуются эластичностью, достаточной для обеспечения удобства применения пациентом без посторонней помощи. Типичные пластиковые контейнеры могут быть изготовлены из полиэтилена. Эти контейнеры могут содержать наконечник для непосредственного введения в прямую кишку. Такие контейнеры могут также содержать трубку между контейнером и наконечником. Наконечник предпочтительно предоставляется с защитной крышкой, которую удаляют перед применением. Необязательно на наконечнике имеется смазывающее вещество для обеспечения улучшения в отношении соблюдения пациентом схемы лечения.

В некоторых вариантах осуществления состав в виде раствора для клизмы (например, суспензию) наливают в бутылку для доставки после его получения в отдельном контейнере. В определенных вариантах осуществления бутылка представляет собой пластиковую бутылку (например, гибкую для обеспечения доставки путем сжимания бутылки), которая может представлять собой полиэтиленовую бутылку (например, белого цвета). В некоторых вариантах осуществления бутылка представляет собой однокамерную бутылку, которая содержит суспензию или раствор. В других вариантах осуществления бутылка представляет собой многокамерную бутылку, где каждая камера содержит отдельную смесь или раствор. В еще других вариантах осуществления бутылка может дополнительно содержать наконечник или ректальный катетер для непосредственного введения в прямую кишку. В некоторых вариантах осуществления состав в виде раствора для клизмы можно доставлять в устройстве, показанном на фиг. 3А-3С, которое предусматривает пластиковую бутылку, хрупкую капсулу и ректальный катетер и одноходовую упаковку.

Дозировки.

Дозировки можно изменять в зависимости от требования пациента, тяжести состояния, подлежащего лечению, и конкретного применяемого соединения. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации может быть осуществлено специалистом в данной области техники. Общую суточную дозировку можно разделять и вводить частями в течение дня или с помощью средств, обеспечивающих непрерывную доставку.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе вводят при дозировке от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг (например, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг; от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг).

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2500 мг (например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 200 мг; например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 1000 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 750 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 600 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 500 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 400 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 300 мг; от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг; например, от приблизительно 50 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 750 мг, от приби-

[illegible]

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно 50 мг до приблизительно 250 мг (например, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200; например, приблизительно 150 мг) химического соединения в от приблизительно 10 мл до приблизительно 100 мл (например, от приблизительно 20 мл до приблизительно 100 мл, от приблизительно 30 мл до приблизительно 90 мл, от приблизительно 40 мл до приблизительно 80 мл; от приблизительно 50 мл до приблизительно 70 мл) жидкого носителя. В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат приблизительно 150 мг химического соединения в приблизительно 60 мл жидкого носителя. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе. Например, составы в виде раствора для клизмы могут содержать приблизительно 150 мг соединения формулы AA в приблизительно 60 мл жидкого носителя.

В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно 350 мг до приблизительно 550 мг (например, от приблизительно 400 мг до приблизительно 500; например, приблизительно 450 мг) химического соединения в от приблизительно 10 мл до приблизительно 100 мл (например, от приблизительно 20 мл до приблизительно 100 мл, от приблизительно 30 мл до приблизительно 90 мл, от приблизительно 40 мл до приблизительно 80 мл; от приблизительно 50 мл до приблизительно 70 мл) жидкого носителя. В определенных вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат приблизительно 450 мг химического соединения в приблизительно 60 мл жидкого носителя. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе. Например, составы в виде раствора для клизмы могут содержать приблизительно 450 мг соединения формулы AA в приблизительно 60 мл жидкого носителя.

В некоторых вариантах осуществления составы в виде раствора для клизмы содержат от приблизительно от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл (например, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл; от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл; от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл; от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл; от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл; от приблизительно 1

мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл; от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл; например, приблизительно 2,5 мг/мл или приблизительно 7,5 мг/мл) химического соединения в жидком носителе. В некоторых из этих вариантов осуществления химическое соединение представляет собой соединение формулы AA или его фармацевтически приемлемую соль и/или гидрат и/или сокристалл на его основе. Например, составы в виде раствора для клизмы могут содержать приблизительно 2,5 мг/мл или приблизительно 7,5 мг/мл соединения формулы AA в жидком носителе.

Режимы.

Вышеуказанные дозы можно вводить каждый день (например, в виде однократной дозы или в виде двух или более дробных доз) или не каждый день (например, через день, через два дня на третий, через три дня на четвертый, один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц).

В некоторых вариантах осуществления период введения соединения, описанного в данном документе, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В дополнительном варианте осуществления период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В одном варианте осуществления терапевтическое соединение вводят индивидууму в течение определенного периода времени, за которым следует отдельный период времени. В другом варианте осуществления, терапевтическое соединение вводят в течение первого периода, и за первым периодом следует второй период, при этом в течение второго периода введение прекращают, за которым следует третий период, в котором введение терапевтического соединения начинают, и затем за третьим периодом следует четвертый период, в котором введение прекращают. В одном аспекте данного варианта осуществления период введения терапевтического соединения, за которым следует период, в котором введение прекращают, повторяют в течение определенного или неопределенного периода времени. В дополнительном варианте осуществления период введения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В дополнительном варианте осуществления период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более.

Способы лечения.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы лечения субъекта, у которого имеется состояние, заболевание или нарушение, при котором снижение или повышение активности NLRP3 (например, повышение, например уровня передачи сигнала, опосредованной NLRP3) является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания, включающие введение субъекту эффективного количества химического соединения, описанного в данном документе (например, соединения, в общем или конкретно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или композиций, содержащих вышеуказанное).

Показания к применению.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из видов неадекватного ответа хозяина на инфекционные заболевания, где активная инфекция находится в любом участке тела, таких как септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и/или острый респираторный дистресс-синдром у взрослых; острого или хронического воспаления вследствие отложения антигена, антитела и/или комплемента; воспалительных состояний, в том числе артрита, холангита, колита, энцефалита, эндокардита, гломерулонефрита, гепатита, миокардита, панкреатита, перикардита, реперфузионного повреждения и васкулита, заболеваний, в основе которых лежит нарушение работы иммунной системы, таких как гиперчувствительность немедленного и замедленного типа, отторжение трансплантата и реакция "трансплантат против хозяина"; аутоиммунных заболеваний, в том числе сахарного диабета 1 типа и рассеянного склероза. Например, состояние, заболевание или нарушение может представлять собой воспалительное нарушение, такое как ревматоидный артрит, остеоартрит, септический шок, COPD и парадонтоз.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляют собой аутоиммунные заболевания. Неограничивающие примеры включают ревматоидный артрит, системную красную волчанку, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника (IBD), в том числе болезнь Крона (CD) и язвенный колит (UC), которые являются хроническими воспалительными состояниями с полигенной предрасположенностью. В определенных вариантах осуществления состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника. В определенных вариантах осуществления со-

стояние представляет собой болезнь Крона, аутоиммунный колит, ятрогенный аутоиммунный колит, язвенный колит, колит, индуцированный одним или несколькими химиотерапевтическими средствами, колит, индуцированный лечением с помощью адоптивной клеточной терапии, колит, ассоциированный с одним или несколькими аллоиммунными заболеваниями (такими как реакция "трансплантат против хозяина", например острая реакция "трансплантат против хозяина" и хроническая реакция "трансплантат против хозяина"), радиационный энтерит, коллаgenoзный колит, лимфоцитарный колит, микроскопический колит и радиационный энтерит. В некоторых из этих вариантов осуществления состояние представляет собой аллоиммунное заболевание (такое как реакция "трансплантат против хозяина", например острая реакция "трансплантат против хозяина" и хроническая реакция "трансплантат против хозяина"), целиакию, синдром раздраженного кишечника, ревматоидный артрит, волчанку, склеродермию, псориаз, кожную Т-клеточную лимфому, увеит и мукозит (например, мукозит слизистой оболочки полости рта, мукозит слизистой оболочки пищевода или мукозит слизистой оболочки кишечника).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из значительных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт у пациентов, перенесших сердечный приступ и воспалительный атеросклероз (см., например, NCT01327846).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из метаболических нарушений, таких как диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра, а также заболеваний центральной нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, и рассеянный склероз, и амиотрофический латеральный склероз, и болезнь Паркинсона, заболевания легких, такого как астма, и COPD, и идиопатический легочный фиброз, заболевания печени, такого как синдром NASH, вирусный гепатит и цирроз, заболевания поджелудочной железы, такого как острый и хронический панкреатит, заболевания почек, такого как острое и хроническое повреждение почек, заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и язвенный колит, заболевания кожи, такого как псориаз, заболевания опорно-двигательного аппарата, такого как склеродермия, нарушений со стороны сосудов, таких как гигантоклеточный артериит, нарушений со стороны костной ткани, таких как остеоартрит, остеопороз и нарушения, представляющие собой остеопетроз, заболевания глаза, такого как глаукома и макулярная дегенерация, заболеваний, обусловленных вирусной инфекцией, таких как HIV и СПИД, аутоиммунного заболевания, такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, пернициозная анемия, рака и старения.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой показание, связанное с сердечно-сосудистой системой. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой инфаркт миокарда. В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой инсульт.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой ожирение.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой диабет 2 типа.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой NASH.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой подагру.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой SLE.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой IBD.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой COPD.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой астму.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой склеродермию.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой фиброз легких.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой возрастную макулярную дегенерацию (AMD).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой кистозный фиброз.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой синдром Макла-Уэlsa.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS).

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение представляет собой хронический неврологический кожно-артикулярный синдром.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из миело-диспластических синдромов (MDS); немелкоклеточного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией; острого лимфобластного лейкоза (ALL), такого как ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами; гистиоцитоза из клеток Лангерганса (LCH); множественной миеломы; промиелоцитарного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (AML) хронического миелоидного лейкоза (CML); рака желудка и метастазирования при раке легкого.

В некоторых вариантах осуществления состояние, заболевание или нарушение выбрано из миело-диспластических синдромов (MDS); немелкоклеточного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией; острого лимфобластного лейкоза (ALL), такого как ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами; гистиоцитоза из клеток Лангерганса (LCH); множественной миеломы; промиелоцитарного лейкоза; рака желудка и метастазирования при раке легкого.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой MDS.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой LCH.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой промиелоцитарный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления показание к применению представляет собой метастазирование при раке легкого.

Комбинированная терапия.

В настоящем раскрытии рассматриваются как режимы на основе монотерапии, так и режимы на основе комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать назначение одного или нескольких дополнительных видов терапии (например, одного или нескольких дополнительных терапевтических средств и/или одного или нескольких режимов лечения) в комбинации с введением соединений, описанных в данном документе.

В определенных вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют в отношении субъекта до приведения в контакт с химическим соединением или его введения (например, приблизительно за один час до этого, или приблизительно за 6 часов до этого, или приблизительно за 12 часов до этого, или приблизительно за 24 часа до этого, или приблизительно за 48 часов до этого, или приблизительно за 1 неделю до этого, или приблизительно за 1 месяц до этого).

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют в отношении субъекта приблизительно в то же время, что и приведение в контакт с химическим соединением или его введение. В качестве примера, второе терапевтическое средство или режим и химическое соединение предоставляют субъекту одновременно в составе одной той же лекарственной формы. В качестве другого примера, второе терапевтическое средство или режим и химическое соединение предоставляют субъекту одновременно в составе отдельных лекарственных форм.

В еще других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или режим применяют в отношении субъекта после приведения в контакт с химическим соединением или его введения (например, через приблизительно один час после этого, или через приблизительно 6 часов после этого, или через приблизительно 12 часов после этого, или через приблизительно 24 часа после этого, или через приблизительно 48 часов после этого, или через приблизительно 1 неделю после этого, или через приблизительно 1 месяц после этого).

Отбор пациентов.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении

показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с NLRP3, где полиморфизм представляет собой приобретение функции.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3, которое наблюдают при CAPS-синдромах.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3, где полиморфизм представляет собой VAR_014104 (R262W).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с полиморфизмом NLRP3, где полиморфизм представляет собой природный вариант, представленный в <http://www.uniprot.org/uniprot/Q96P20>.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в лечении в отношении показания к применению, связанного с активностью NLRP3, такого как показание к применению, связанное с передачей сигнала, опосредованной NLRP3 с точечной мутацией.

Средства, подавляющие TNF α .

Термин "средство, подавляющее TNF α " относится к средству, которое непосредственно или опосредованно блокирует, подавляет, нарушает, ингибирует, нарушает или уменьшает активность и/или экспрессию TNF α . В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, слитый белок, растворимый рецептор TNF α (растворимый представитель 1A суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR1) или растворимый представитель 1B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR2)), ингибирующую нуклеиновую кислоту или низкомолекулярный антагонист TNF α . В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота представляет собой рибозим, малую шпилечную РНК, малую интерферирующую РНК, антисмысловую нуклеиновую кислоту или аптамер.

Иллюстративные средства, подавляющие TNF α , которые непосредственно блокируют, подавляют, нарушают, ингибируют или уменьшают активность и/или экспрессию TNF α , могут, например, ингибировать или снижать уровень экспрессии TNF α или рецептора TNF α (TNFR1 или TNFR2) в клетке (например, клетке, полученной от субъекта, клетке млекопитающего) или ингибируют или уменьшают уровень связывания TNF α с его рецептором (TNFR1 и/или TNFR2) и/или. Неограничивающие примеры средств, подавляющих TNF α , которые непосредственно блокируют, подавляют, нарушают, ингибируют или уменьшают активность и/или экспрессию TNF α , включают антитело или его фрагмент, слитый белок, растворимый рецептор TNF α (например, растворимый TNFR1 или растворимый TNFR2), ингибирующие нуклеиновые кислоты (например, любой из примеров ингибирующих нуклеиновых кислот, описанный в данном документе) и низкомолекулярный антагонист TNF α .

Иллюстративные средства, подавляющие TNF α , которые могут опосредованно блокировать, подавлять, нарушать, ингибировать, уменьшать активность и/или экспрессию TNF α , могут, например, ингибировать или снижать уровень нисходящей передачи сигнала от рецептора TNF α (например, TNFR1 или TNFR2) в клетке млекопитающего (например, снижать уровень и/или активность одного или нескольких из следующих сигнальных белков: AP-1, митоген-активируемой белковой киназы киназы киназы 5 (ASK1), ингибитора ядерного фактора каппа В (IKK), митоген-активируемой протеинкиназы 8 (JNK), митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), MEKK 1/4, MEKK 4/7, MEKK 3/6, ядерного фактора каппа В (NF- κ B), митоген-активируемой белковой киназы киназы киназы 14 (NIK), взаимодействующей с рецептором серин/треониновой киназы 1 (RIP), TNFRSF1A, ассоциированного посредством домена смерти (TRADD), и ассоциированного с рецептором TNF фактора 2 (TRAF2) в клетке), и/или снижать уровень экспрессии TNF α -индуцируемых генов в клетке млекопитающего (например, снижать уровень транскрипции генов, регулируемых, например, одним или несколькими транскрипционными факторами, выбранными из группы, состоящей из фактора активации транскрипции 2 (ATF2), c-Jun и NF- κ B). Описание нисходящей передачи сигнала от рецептора TNF α представлено в Wajant et al., *Cell Death Differentiation* 10:45-65, 2003 (включена в данный документ посредством ссылки). Например, такие действующие опосредованно средства, подавляющие TNF α , могут представлять собой ингибирующую нуклеиновую кислоту, которая целенаправленно воздействует (снижает уровень экспрессии) на компонент цепи пере-

дачи сигнала, расположенный после TNF α -индуцируемого гена (например, любого TNF α -индуцируемого гена, известного из уровня техники), рецептор TNF α (например, любой один или несколько из компонентов цепи передачи сигнала, расположенных после рецептора TNF α , описанных в данном документе или известных из уровня техники) или транскрипционный фактор, выбранный из группы, состоящей из NF- κ B, c-Jun и ATF2.

В других примерах такие действующие опосредованно средства, подавляющие TNF α , могут представлять собой низкомолекулярный ингибитор белка, кодируемого TNF α -индуцируемым геном (например, любого белка, кодируемого TNF α -индуцируемым геном, известного из уровня техники), низкомолекулярный ингибитор компонента цепи передачи сигнала, расположенного после рецептора TNF α (например, любого из компонентов цепи передачи сигнала, расположенных после рецептора TNF α , описанных в данном документе или известных из уровня техники), и низкомолекулярный ингибитор транскрипционного фактора, выбранного из группы, состоящей из ATF2, c-Jun и NF- κ B.

В других вариантах осуществления средства, подавляющие TNF α , которые могут опосредованно блокировать, подавлять, нарушать или уменьшать уровень одного или нескольких компонентов в клетке (например, клетке, полученной от субъекта, клетке млекопитающего), которые вовлечены в путь передачи сигнала, который приводит к транскрипции мРНК TNF α , стабилизации мРНК TNF α и трансляции мРНК TNF α (например, один или несколько компонентов выбраны из группы, состоящей из CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, I κ B, киназы 1, ассоциированной с рецептором интерлейкина 1 (IRAK), JNK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, PKR, p38, серин/треониновой киназы АКТ 1 (гас), киназы raf (raf), gas, TRAF6, TTP). Например, такие действующие опосредованно средства, подавляющие TNF α , могут представлять собой ингибирующую нуклеиновую кислоту, которая целенаправленно воздействует (снижает уровень экспрессии) на компонент в клетке млекопитающего, который вовлечен в путь передачи сигнала, который приводит к транскрипции мРНК TNF α , стабилизации мРНК TNF α и трансляции мРНК TNF α (например, компонент выбран из группы, состоящей из CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, I κ B, IRAK, INK, LBP, MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, IRAK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), PKR, p38, гас, raf, gas, TRAF6, TTP). В других примерах действующие опосредованно средства, подавляющие TNF α , представляют собой низкомолекулярный ингибитор компонента в клетке млекопитающего, который вовлечен в путь передачи сигнала, который приводит к транскрипции мРНК TNF α , стабилизации мРНК TNF α и трансляции мРНК TNF α (например, компонент выбран из группы, состоящей из CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, I κ B, IRAK, JNK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, IRAK, липополисахарид-связывающего белка (LBP), PKR, p38, гас, raf, gas, TRAF6, TTP).

Антитела.

В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNF α , представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, Fab или scFv). В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, описанные в данном документе, могут специфически связываться с TNF α . В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, специфически связывается с любым из TNF α , TNFR1 или TNFR2. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, описанные в данном документе, могут специфически связываться с рецептором TNF α (TNFR1 или TNFR2).

В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой гуманизированное антитело, химерное антитело, поливалентное антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой scFv-Fc, VHH-домен, VNAR-домен, (scFv)₂, минитело или BiTE.

В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой CrossMab, диатело, scDiabody, scDiabody-CH3, Diabody-CH3, DutaMab, DT-IgG, Diabody-Fc, scDiabody-HAS, парное антитело, удерживаемое зарядом, антитело с обменом Fab-фрагментами, SEEDbody, Triomab, LUZ-Y, Fcab, k λ -тело, ортогональный Fab, DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)-IgG, IgG (L,H)-Fc, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KiH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zybody, DVI-IgG, нанотело, нанотело-HSA, DVD-Ig, переориентирующееся антитело с двойной аффинностью (DART), triomab, KiH IgG с общей LC, орто-Fab IgG, IgG "2 в 1", IgG-ScFv, scFv2-Fc, би-нанотело, тандемное антитело, DART-Fc, scFv-HAS-scFv, DAF ("два в одном" или "четыре в одном"), DNL-Fab3, с общей LC, образованной с помощью подхода "выступ во впадину", со сборкой с помощью подхода "выступ во впадину", TandAb, тройное антитело, миниантитело, TriBi-минитело, scFv-CH3 KiH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')₂-scFv2, scFv-KiH, Fab-scFv-Fc, четырехвалентное HCAb, scDiabody-Fc, тандемное scFv-Fc, интратело, биспецифическое антитело по технологии "dock and lock", ImmTAC, HSAbody, тандемный scFv, IgG-IgG, Cov-X-Body и scFv1-PEG-scFv2.

Неограничивающие примеры антигенсвязывающего фрагмента антитела включают Fv-фрагмент, Fab-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент и Fab'-фрагмент. Дополнительные примеры антигенсвязывающего фраг-

мента антитела представляют собой антигенсвязывающий фрагмент антигенсвязывающего фрагмента IgA (например, антигенсвязывающий фрагмент IgA1 или IgA2) (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgA, например человеческого или гуманизированного IgA1 или IgA2); антигенсвязывающий фрагмент IgD (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgD); антигенсвязывающий фрагмент IgE (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgE); IgG (например, антигенсвязывающий фрагмент IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4) (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgG, например человеческого или гуманизированного IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4); или антигенсвязывающий фрагмент IgM (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgM).

Неограничивающие примеры средств, подавляющих $\text{TNF}\alpha$, которые представляют собой антитела, которые специфически связываются с $\text{TNF}\alpha$, описаны в Ben-Horin et al., *Autoimmunity Rev.* 13(1):24-30, 2014; Bongartz et al., *JAMA* 295(19):2275-2285, 2006; Butler et al., *Eur. Cytokine Network* 6(4):225-230, 1994; Cohen et al., *Canadian J. Gastroenterol. Hepatol.* 15(6):376-384, 2001; Elliott et al., *Lancet* 1994; 344: 1125-1127, 1994; Feldmann et al., *Ann. Rev. Immunol.* 19(1): 163-196, 2001; Rankin et al., *Br. J. Rheumatol.* 2:334-342, 1995; Knight et al., *Molecular Immunol.* 30(16):1443-1453, 1993; Lorenz et al., *J. Immunol.* 156(4):1646-1653, 1996; Hinshaw et al., *Circulatory Shock* 30(3):279-292, 1990; Ordas et al., *Clin. Pharmacol. Therapeutics* 91(4):635-646, 2012; Feldman, *Nature Reviews Immunol.* 2(5):364-371, 2002; Taylor et al., *Nature Reviews Rheumatol.* 5(10):578-582, 2009; Garces et al., *Annals Rheumatic Dis.* 72(12): 1947-1955, 2013; Palladino et al., *Nature Rev. Drug Discovery* 2(9):736-746, 2003; Sandborn et al., *Inflammatory Bowel Diseases* 5(2): 119-133, 1999; Atzeni et al., *Autoimmunity Reviews* 12(7):703-708, 2013; Maini et al., *Immunol. Rev.* 144(1): 195-223, 1995; Wanner et al., *Shock* 11(6):391-395, 1999; и в патентах США №№ 6090382, 6258562 и 6509015).

В определенных вариантах осуществления средство, подавляющее $\text{TNF}\alpha$, может включать или представлять собой голимумаб (GolimumabTM), адалимумаб (HumiraTM), инфликсимаб (RemicadeTM), CDP571, CDP 870 или цертолизумаб пэгол (CimziaTM). В определенных вариантах осуществления средство, подавляющее $\text{TNF}\alpha$, может представлять собой биоаналог ингибитора $\text{TNF}\alpha$. Примеры биоаналогов ингибитора $\text{TNF}\alpha$, являющихся одобренными и находящимися на финальных фазах исследования, включают без ограничения биоаналоги инфликсимаба, такие как FlixabiTM (SB2) от Samsung Bioepis, Inflectra® (CT-P13) от Celltrion/Pfizer, GS071 от Aprogen, RemsimaTM, PF-06438179 от Pfizer/Sandoz, NI-071 от Nichi-Iko Pharmaceutical Co., и ABP 710 от Amgen; биоаналоги адалимумаба, такие как Amgevita® (ABP 501) от Amgen и ExemptiaTM от Zydus Cadila, BMO-2 или MYL-1401-A от Biocon/Милан, CHS-1420 от Coherus, FKB327 от Kyowa Kirin и BI 695501 от Boehringer Ingelheim; Solymbic®, SB5 от Samsung Bioepis, GP-2017 от Sandoz, ONS-3010 от Oncobiologics, M923 от Momenta, PF-06410293 от Pfizer; и биоаналоги этанерцепта, такие как ErelziTM от Sandoz/Novartis, BrenzysTM (SB4) от Samsung Bioepis, GP2015 от Sandoz, TuNEX® от Mycenax, LBEC0101 от LG Life и CHS-0214 от Coherus.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, средство, подавляющее $\text{TNF}\alpha$, выбрано из группы, состоящей из адалимумаба, цертолизумаба, этанерцепта, голимумаба, инфликсимаба, CDP571 и CDP 870.

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется константой диссоциации (K_D), составляющей менее 1×10^{-5} М (например, менее $0,5 \times 10^{-5}$ М, менее 1×10^{-6} М, менее $0,5 \times 10^{-6}$ М, менее 1×10^{-7} М, менее $0,5 \times 10^{-7}$ М, менее 1×10^{-8} М, менее $0,5 \times 10^{-8}$ М, менее 1×10^{-9} М, менее $0,5 \times 10^{-9}$ М, менее 1×10^{-10} М, менее $0,5 \times 10^{-10}$ М, менее 1×10^{-11} М, менее $0,5 \times 10^{-11}$ М или менее 1×10^{-12} М), например, при измерении в фосфатно-солевом буферном растворе с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, характеризуется K_D , составляющей от приблизительно 1×10^{-12} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М, приблизительно 1×10^{-9} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-9}$ М, приблизительно 1×10^{-10} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-10}$ М, приблизительно 1×10^{-11} М или приблизительно $0,5 \times 10^{-11}$ М (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-11}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М, приблизительно 1×10^{-9} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-9}$ М, приблизительно 1×10^{-10} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-10}$ М или приблизительно 1×10^{-11} М (включительно); от приблизительно 1×10^{-11} М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, приблизительно 1×10^{-7} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-7}$ М, приблизительно 1×10^{-8} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-8}$ М, приблизительно 1×10^{-9} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-9}$ М, приблизительно 1×10^{-10} М или приблизительно $0,5 \times 10^{-10}$ М (включительно); от приблизительно $0,5 \times 10^{-10}$ М до приблизительно 1×10^{-5} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-5}$ М, приблизительно 1×10^{-6} М, приблизительно $0,5 \times 10^{-6}$ М, при-

рый специфически связывается с $\text{TNF}\alpha$. В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее $\text{TNF}\alpha$, содержит или представляет собой растворимый рецептор $\text{TNF}\alpha$ (например, Bjornberg et al., Lymphokine Cytokine Res. 13(3):203-211, 1994; Kozak et al., Am. J. Physiol. Reg. Integrative Comparative Physiol. 269(1):R23-R29, 1995; Tsao et al., Eur Respir J. 14(3):490-495, 1999; Watt et al., J Leukoc Biol. 66(6):1005-1013, 1999; Mohler et al., J. Immunol. 151(3): 1548-1561, 1993; Nophar et al., EMBO J. 9(10):3269, 1990; Piguet et al., Eur. Respiratory J. 7(3):515-518, 1994; и Gray et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87(19):7380-7384, 1990). В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее $\text{TNF}\alpha$, содержит или представляет собой этанерцепт (Enbrel™) (см., например, WO 91/03553 и WO 09/406476, включенные в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее $\text{TNF}\alpha$, представляющее собой ингибитор, содержит или представляет собой γ -TBP-I (например, Gradstein et al., J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 26(2): 111-117, 2001).

Ингибирующие нуклеиновые кислоты

Ингибирующие нуклеиновые кислоты, которые могут снижать уровень экспрессии AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, I κ B, IKK, IRAK, INK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, $\text{TNF}\alpha$, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или уровень экспрессии мРНК ТТР в клетке млекопитающего, включают молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты, т.е. молекулы нуклеиновой кислоты, нуклеотидная последовательность которых является комплементарной всей или части мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, I κ B, IKK, IRAK, INK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, $\text{TNF}\alpha$, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или ТТР (например, комплементарной всей или части последовательности под любым из SEQ ID NO: 1-37).

CDS $\text{TNF}\alpha$ человека (SEQ ID NO: 1)

```
ATGAGCACTGAAAGCATGATCCGGGACGTGGAGCTGGCCGAGGAGGCGCTC
CCCAAGAAGACAGGGGGGGCCCCAGGGCTCCAGGCGGTGCTTGTTCTCAGCCTCTTC
TCCTTCCTGATCGTGGCAGGCGCCACCACGCTCTTCTGCCTGCTGCACTTTGGAGTG
ATCGGCCCCCAGAGGGAAGAGTTCCCCAGGGACCTCTCTCTAATCAGCCCTCTGGCC
CAGGCGATCAGATCATCTTCTCGAACCCCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCATGTTGTA
GCAAACCTCAAGCTGAGGGGCGAGTCCAGTGGCTGAACCGCCGGGCCAATGCCCT
CCTGGCCAATGGCGTGGAGCTGAGAGATAACCAGCTGGTGGTGCCATCAGAGGGCC
TGTAACCTCATCTACTCCAGGTCCTCTTCAAGGGCCAAGGCTGCCCTCCACCCATG
TGCTCCTCACCCACACCATCAGCCGCATCGCCGTCTCCTACCAGACCAAGGTCAACC
TCCTCTCTGCCATCAAGAGCCCTGCCAGAGGGAGACCCAGAGGGGGGTGAGGCC
AAGCCCTGGTATGAGCCCATCTATCTGGGAGGGGTCTTCCAGCTGGAGAAGGGTGA
CCGACTCAGCGCTGAGATCAATCGGCCGACTATCTCGACTTTGCCGAGTCTGGGCA
GGTCTACTTTGGGATCATTGCCCTGTGA
```

CDS TNFR1 человека (SEQ ID NO: 2)

ATGGGCCTCTCCACCGTGCCTGACCTGCTGCTGCCACTGGTGCTCCTGGAGCT
 GTTGGTGGGAATATACCCCTCAGGGGTTATTGGACTGGTCCCTCACCTAGGGGACAG
 GGAGAAGAGAGATAGTGTGTGTCCCCAAGGAAAATATATCCACCCTCAAATAATT
 CGATTTGCTGTACCAAGTGCCACAAAGGAACCTACTTGTACAATGACTGTCCAGGCC
 CGGGGCAGGATACGGAAGTGCAGGGAGTGTGAGAGCGGCTCCTTCACCGCTTCAGAA
 AACCACCTCAGACACTGCCTCAGCTGCTCCAAATGCCGAAAGGAAATGGGTGAGGT
 GGAGATCTCTTCTTGCACAGTGGACCGGGACACCGTGTGTGGCTGCAGGAAGAACC
 AGTACCGGCATTATTGGAGTGAAAACCTTTTCCAGTGCTTCAATTGCAGCCTCTGCC
 TCAATGGGACCGTGCACCTCTCCTGCCAGGAGAAACAGAACACCGTGTGCACCTGC
 CATGCAGGTTTCTTTCTAAGAGAAAACGAGTGTGTCTCCTGTAGTAACTGTAAGAAA
 AGCCTGGAGTGCACGAAGTTGTGCCTACCCAGATTGAGAATGTTAAGGGCACTGA
 GGACTCAGGCACACAGTGCTGTGCCCCCTGGTCATTTTCTTTGGTCTTTGCCTTTTA
 TCCCTCCTCTTCATTGGTTTAATGTATCGCTACCAACGGTGGAAGTCCAAGCTCTACT
 CCATTGTTTGTGGGAAATCGACACCTGAAAAAGAGGGGGAGCTTGAAGGAACACT
 ACTAAGCCCCCTGGCCCCAAACCCAGCTTCAGTCCCCTCCAGGCTTCACCCCCACC
 CTGGGCTTCAGTCCCCTGCCAGTTCCACCTTCACCTCCAGCTCCACCTATACCCCCG
 GTGACTGTCCCAACTTTGCGGCTCCCCGCAGAGAGGTGGCACCACCTATCAGGGG
 GCTGACCCCATCCTTGCAGACAGCCCTCGCTCCGACCCCATCCCCAACCCCTTCAG
 AAGTGGGAGGACAGCGCCACAAGCCACAGAGCCTAGACACTGATGACCCCGCGAC
 GCTGTACGCCGTGGTGGAGAACGTGCCCCGTTGCGCTGGAAGGAATTCGTGCGGC
 GCCTAGGGCTGAGCGACCACGAGATCGATCGGCTGGAGCTGCAGAACGGGCGCTGC
 CTGCGCGAGGCGCAATACAGCATGCTGGCGACCTGGAGGCGGCGCACGCCGCGGCC
 CGAGGCCACGCTGGAGCTGCTGGGACGCGTGTCTCCGCGACATGGACCTGCTGGGCT
 GCCTGGAGGACATCGAGGAGGCGCTTTGCGGCCCCGCCGCCCTCCCGCCCGCGCCC
 AGTCTTCTCAGATGA

CDS TNFR2 человека (SEQ ID NO: 3)

ATTCTTCCCCTGGTGGCCATGGGACCCAGGTCAATGTACCTGCATCGTGAAC
 GTCTGTAGCAGCTCTGACCACAGCTCACAGTGCTCCTCCCAAGCCAGCTCCACAATG
 GGAGACACAGATTCCAGCCCCCTCGGAGTCCCCGAAGGACGAGCAGGTCCCCTTCTC
 CAAGGAGGAATGTGCCTTTCGGTACAGCTGGAGACGCCAGAGACCCTGCTGGGGA
 GCACCGAAGAGAAGCCCCCTGCCCCCTTGGAGTGCCTGATGCTGGGATGAAGCCCAGT
 TAA

CDS TRADD человека (SEQ ID NO: 4)

ATGGCAGCTGGGCAAAATGGGCACGAAGAGTGGGTGGGCAGCGCATACCTG
 TTTGTGGAGTCTCGCTGGACAAGGTGGTCTGTGCGGATGCCTACGCGACCCCCAG
 CAGAAGGTGGCAGTGTACAGGGCTCTGCAGGCTGCCTTGGCAGAGAGCGGCGGGAG
 CCCGGACGTGCTGCAGATGCTGAAGATCCACCGCAGCGACCCGCAGCTGATCGTGC
 AGCTGCGATTCTGCGGGCGGCAGCCCTGTGGCCGCTTCTCCGCGCCTACCGCGAGG
 GGGCGCTGCGCGCCGCGCTGCAGAGGAGCCTGGCGGCCGCGCTCGCCAGCACTCG
 GTGCCGCTGCAACTGGAGCTGCGCGCCGCGCCGAGCGGCTGGACGCTTTGCTGGC

GGACGAGGAGCGCTGTTTGAGTTGCATCCTAGCCCAGCAGCCCCGACCGGCTCCGGG
 ATGAAGAACTGGCTGAGCTGGAGGATGCGCTGCGAAATCTGAAGTGCGGCTCGGGG
 GCCCCGGGTGGCGACGGGGAGGTTCGCTTCGGCCCCCTTGACGCCCCCGGTGCCCTCT
 CTGTCGGAGGTGAAGCCGCCGCCGCCGCCACCTGCCAGACTTTTCTGTTCCAG
 GGTACAGCTGTAGTGAATCGGCCGCTGAGCCTGAAGGACCAACAGACGTTTCGCGCG
 CTCTGTGGGTCTCAAATGGCGCAAGGTGGGGCGCTCACTGCAGCGAGGCTGCCGGG
 CGCTGCGGGACCCGGCGCTGGACTCGCTGGCCTACGAGTACGAGCGCGAGGGACTG
 TACGAGCAGGCCTTCCAGCTGCTGCGGCGCTTCGTGCAGGCCGAGGGCCGCCGCGC
 CACGCTGCAGCGCCTGGTGGAGGCACTCGAGGAGAACGAGCTCACCAGCCTGGCAG
 AGGACTTGCTGGGCCTGACCGATCCCAATGGCGGCCTGGCCTAG

CDS TRAF2 человека (SEQ ID NO: 5)

ATGGCTGCAGCTAGCGTGACCCCCCTGGCTCCCTGGAGTTGCTACAGCCCCG
 GCTTCTCCAAGACCTCCTGGGGACCAAGCTGGAAGCCAAGTACCTGTGCTCCGCCT
 GCAGAAACGTCTCCGCAGGCCCTTCCAGGCGCAGTGTGGCCACCGGTACTGCTCCT
 TCTGCCTGGCCAGCATCCTCAGCTCTGGGCCTCAGAACTGTGCTGCCTGTGTTACG
 AGGGCATATATGAAGAAGGCATTTCTATTTTAGAAAGCAGTTCGGCCTTCCCAGATA
 ATGCTGCCCCGAGGGAGGTGGAGAGCCTGCCGGCCGTCTGTCCCAGTGATGGATGC
 ACCTGGAAGGGGACCCTGAAAGAATACGAGAGCTGCCACGAAGGCCGCTGCCCGCT
 CATGCTGACCGAATGTCCCGCGTGCAAAGGCCTGGTCCGCCTTGGTGAAAAGGAGC
 GCCACCTGGAGCACGAGTGCCCGGAGAGAAGCCTGAGCTGCCGGCATTGCCGGGCA
 CCCTGCTGCGGAGCAGACGTGAAGGCGCACACGAGGTCTGCCCCAAGTTCCCCCTT
 AACTTGTGACGGCTGCGGCAAGAAGAAGATCCCCCGGGAGAAGTTTCAGGACCACG
 TCAAGACTTGTGGCAAGTGTGAGTCCCTTGAGATTCCACGCCATCGGCTGCCTCG
 AGACGGTAGAGGTGAGAAACAGCAGGAGCACGAGGTGCAGTGGCTGCGGGAGCA
 CCTGGCCATGCTACTGAGCTCGGTGCTGGAGGCAAAGCCCCCTCTTGGGAGACCAGA
 GCCACGCGGGGTCAGAGCTCCTGCAGAGGTGCGAGAGCCTGGAGAAGAAGACGGC
 CACTTTTGAGAACATTGTCTGCGTCTGAACCGGGAGGTGGAGAGGGTGGCCATGA
 CTGCCGAGGCCTGCAGCCGGCAGCACCGGCTGGACCAAGACAAGATTGAAGCCCTG
 AGTAGCAAGGTGCAGCAGCTGGAGAGGAGCATTGGCCTCAAGGACCTGGCGATGGC
 TGACTTGGAGCAGAAGGTCTTGGAGATGGAGGCATCCACCTACGATGGGGTCTTCA
 TCTGGAAGATCTCAGACTTCGCCAGGAAGCGCCAGGAAGCTGTGGCTGGCCGCATA
 CCCGCCATCTTCTCCCCAGCCTTCTACACCAGCAGGTACGGCTACAAGATGTGTCTG
 CGTATCTACCTGAACGGCGACGGCACCGGGCGAGGAACACACCTGTCCCTCTTCTT
 GTGGTGATGAAGGGCCCCGAATGACGCCCTGCTGCGGTGGCCCTTCAACCAGAAGGT
 GACCTTAATGCTGCTCGACCAGAATAACCGGGAGCACGTGATTGACGCCTTCAGGC
 CCGACGTGACTTCATCCTCTTTTCAGAGGCCAGTCAACGACATGAACATCGCAAGCG
 GCTGCCCCCTCTTCTGCCCCGTCTCCAAGATGGAGGCAAAGAATTCCTACGTGCGGG
 ACGATGCCATCTTCATCAAGGCCATTGTGGACCTGACAGGGCTCTAA

CDS AP-1 человека (SEQ ID NO: 6)

ATGGAAACACCCTTCTACGGCGATGAGGCGCTGAGCGGCCTGGGCGGCGGGCG

CCAGTGGCAGCGGCGGCAGCTTCGCGTCCCCGGGCGCTTGTTCCTCCCGGGGCGCCCC
 CGACGGCCGCGGCGGCAGCATGATGAAGAAGACGCGCTGACGCTGAGCCTGAGT
 GAGCAGGTGGCGGCAGCGCTCAAGCCTGCGGCCGCGCCGCCTCCTACCCCCCTGCG
 CGCCGACGGCGCCCCAGCGCGGCACCCCCGACGGCCTGCTCGCCTCTCCCGACCT
 GGGGCTGCTGAAGCTGGCCTCCCCGAGCTCGAGCGCCTCATCATCCAGTCCAACGG
 GCTGGTACCACCACGCCGACGAGCTCACAGTTCCTCTACCCCAAGGTGGCGGCCA
 GCGAGGAGCAGGAGTTCGCCGAGGGCTTCGTCAAGGCCCTGGAGGATTTACACAAG
 CAGAACCAGCTCGGCGCGGGCGCGGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGGGG
 GCCCTCGGGCACGGCCACGGGCTCCGCGCCCCCGGCGAGCTGGCCCCGGCGGCGG
 CCGCGCCCGAAGCGCCTGTCTACGCGAACCTGAGCAGCTACGCGGGCGGCGCCGGG
 GCGCGGGGGGGCGCCGCGACGGTCGCCTTCGCTGCCGAACCTGTGCCCTTCCCGCCG
 CCGCCACCCCAAGCGCGTGTGGGGCCGCCGCGCCTGGCTGCGCTCAAGGACGAGCC
 ACAGACGGTGCCCGACGTGCCGAGCTTCGGCGAGAGCCCGCCGTTGTGCG
 CCATCGACATGGACACGCAGGAGCGCATCAAGGCGGAGCGCAAGCGGTGCGCAA
 CCGCATCGCCGCCTCCAAGTGCCGCAAGCGCAAGCTGGAGCGCATCTCGCGCCTGG
 AAGAGAAAGTGAAGACCTCAAGAGTCAGAACACGGAGCTGGCGTCCACGGCGAG
 CCTGCTGCGCGAGCAGGTGGCGCAGCTCAAGCAGAAAGTCTCAGCCACGTCAACA
 GCGGCTGCCAGCTGCTGCCCCAGCACCAGGTGCCCGCGTACTGA

CDS ASK1 человека (SEQ ID NO: 7)

ATGAGCACGGAGGCGGACGAGGGCATCACTTTCTCTGTGCCACCCTTCGCCC
 CCTCGGGCTTCTGCACCATCCCCGAGGGCGGCATCTGCAGGAGGGGAGGAGCGGCG
 GCGGTGGGCGAGGGCGAGGAGCACCAGCTGCCACCGCCGCCGCCGGGCGAGTTTCTG
 GAACGTGGAGAGCGCCGCTGCCCCCTGGCATCGGTTGTCCGGCGGCCACCTCCTCGA
 GCAGTGCCACCCGAGGCCGGGGCAGCTCTGTTGGCGGGGCAGCCGACGGACCACG
 GTGGCATATGTGATCAACGAAGCGAGCCAAGGGCAACTGGTGGTGGCCGAGAGCGA
 GGCCCTGCAGAGCTTGCGGGAGGCGTGCGAGACAGTGGGCGCCACCCTGGAACCTT
 GCATTTTGGGAAACTCGACTTTGGAGAAACCACCGTGCTGGACCGCTTTTACAATGC
 AGATATTGCGGTGGTGGAGATGAGCGATGCCTTCCGGCAGCCGTCCTTGTTTTACCA
 CCTTGGGGTGAGAGAAAGTTTACGATGGCCAACAACATCATCCTCTACTGCGATAC
 TAACTCGGACTCTCTGCAGTCACTGAAGGAAATCATTTGCCAGAAGAATACTATGTG
 CACTGGGAACTACACCTTTGTTCTTACATGATAACTCCACATAACAAAGTCTACTG
 CTGTGACAGCAGCTTCATGAAGGGGTTGACAGAGCTCATGCAACCGAATTCGAGC
 TGCTTCTTGGACCCATCTGCTTACCTCTGTGGATCGTTTTATTCAACTTTTGAAGGT
 GGCACAAGCAAGTTCTAGCCAGTACTCCGGGAATCTATACTCAATGACATCAGGA
 AAGCTCGTAATTTATACACTGGTAAAGAATTGGCAGCTGAGTTGGCAAGAATTCGG
 CAGCGAGTAGATAATATCGAAGTCTTGACAGCAGATATTGTCATAAATCTGTTACTT
 TCCTACAGAGATATCCAGGACTATGATTCTATTGTGAAGCTGGTAGAGACTTTAGAA
 AAACTGCCAACCTTTGATTTGGCCTCCCATCACCATGTGAAGTTTCATTATGCATTG
 CACTGAATAGGAGAAATCTCCCTGGTGACAGAGCAAAAGCTCTTGATATTATGATTC
 CCATGGTGCAAAGCGAAGGACAAGTTGCTTCAGATATGTATTGCCTAGTTGGTCGAA

TCTACAAAGATATGTTTTTGGACTCTAATTTACGGGACACTGAAAGCAGAGACCATG
GAGCTTCTTGGTTCAAAAAGGCATTTGAATCTGAGCCAACACTACAGTCAGGAATTA
ATTATGCGGTCTCTCCTGGCAGCTGGACACCAGTTTGAATCTTCCCTTTGAGCTCCG
GAAAGTTGGGGTGAAGCTAAGTAGTCTTCTTGGTAAAAAGGGAAACTTGAAAAAC
TCCAGAGCTACTGGGAAGTTGGATTTTTCTGGGGGCCAGCGTCCTAGCCAATGACC
ACATGAGAGTCATTCAAGCATCTGAAAAGCTTTTTAACTGAAGACACCAGCATGG
TACCTCAAGTCTATTGTAGAGACAATTTTGATATATAAGCATTGTGTGAAACTGACC
ACAGAACAGCCTGTGGCCAAGCAAGAACTTGTGGACTTTTGGATGGATTTCTGGTC
GAGGCCACAAAGACAGATGTTACTGTGGTTAGGTTTCCAGTATTAATATTAGAACCA
ACCAAAATCTATCAACCTTCTTATTTGTCTATCAACAATGAAGTTGAGGAAAAGACA
ATCTCTATTTGGCACGTGCTTCTGATGACAAGAAAGGTATACATGAGTGGAATTTT
AGTGCCTCTTCTGTCAGGGGAGTGAGTATTTCTAAATTTGAAGAAAGATGCTGCTTT
CTTTATGTGCTTCACAATTCTGATGATTTCCAAATCTATTTCTGTACAGAACTTCATT
GTAAAAAGTTTTTTGAGATGGTGAACACCATTACCGAAGAGAAGGGGAGAAGCACA
GAGGAAGGAGACTGTGAAAGTGACTTGCTGGAGTATGACTATGAATATGATGAAAA
TGGTGACAGAGTCGTTTTAGGAAAAGGCACTTATGGGATAGTCTACGCAGGTCGGG
ACTTGAGCAACCAAGTCAGAATTGCTATTAAGGAAATCCCAGAGAGAGACAGCAGA
TACTCTCAGCCCTGCATGAAGAAATAGCATTGCATAAACACCTGAAGCACAAAAA
TATTGTCCAGTATCTGGGCTCTTTCAGTGAGAATGGTTTCATTAATAATCTTCATGGAG
CAGGTCCCTGGAGGAAGTCTTCTGCTCTCCTTCGTTCCAAATGGGGTCCATTAAAA
GACAATGAGCAAAACAATTGGCTTTTATACAAAGCAAATACTGGAAGGATTAAAAATA
TCTCCATGACAATCAGATAGTTACCCGGGACATAAAGGGTGACAATGTGTTGATTAA
TACCTACAGTGGTGTCTCAAGATCTCTGACTTCGGAACATCAAAGAGGCTTGCTGG
CATAAACCCCTGTACTGAACTTTTACTGGTACCCTCCAGTATATGGCACCAGAAAT
AATAGATAAAGGACCAAGAGGCTACGGAAAAGCAGCAGACATCTGGTCTCTGGGCT
GTACAATCATTGAAATGGCCACAGGAAAACCCCATTTTATGAACTGGGAGAACCA
CAAGCAGCTATGTTCAAGGTGGGAATGTTTAAAGTCCACCCTGAGATCCCAGAGTCC
ATGTCTGCAGAGGCCAAGGCATTCATACTGAAATGTTTTGAACCAGATCCTGACAAG
AGAGCCTGTGCTAACGACTTGCTTGTTGATGAGTTTTTAAAAGTTTCAAGCAAAAAG
AAAAAGACACAACCTAAGCTTTCAGCTCTTTCAGCTGGATCAAATGAATATCTCAGG
AGTATATCCTTGCCGGTACCTGTGCTGGTGGAGGACACCAGCAGCAGCAGTGAGTA
CGGCTCAGTTTCACCCGACACGGAGTTGAAAGTGGAACCCCTTCTCTTTCAAAAACAAG
AGCCAAGTCCTGCGGAGAAAGAGATGTCAAGGGAATTCGGACACTCTTTTTGGGCA
TTCCAGATGAGAATTTTGAAGATCACAGTGCTCCTCCTTCCCCTGAAGAAAAAGATT
CTGGATTCTTCATGCTGAGGAAGGACAGTGAGAGGCGAGCTACCCTTCACAGGATC
CTGACGGAAGACCAAGACAAAATTGTGAGAAACCTAATGGAATCTTTAGCTCAGGG
GGCTGAAGAACCGAACTAAAATGGGAACACATCACAAACCCTCATTGCAAGCCTCA
GAGAATTTGTGAGATCCACTGACCGAAAAATCATAGCCACCACACTGTCAAAGCTG
AAACTGGAGCTGGACTTCGACAGCCATGGCATTAGCCAAGTCCAGGTGGTACTCTTT
GGTTTTCAAGATGCTGTCAATAAAGTTCTTCGGAATCATAACATCAAGCCGCACTGG

ATGTTTGCCTTAGACAGTATCATTTCGGAAGGCGGTACAGACAGCCATTACCATCCTG
 GTTCCAGAACTAAGGCCACATTTTCAGCCTTGCATCTGAGAGTGATACTGCTGATCAA
 GAAGACTTGGATGTAGAAGATGACCATGAGGAACAGCCTTCAAATCAAACGTCCG
 AAGACCTCAGGCTGTCATTGAAGATGCTGTGGCTACCTCAGGCGTGAGCACGCTCA
 GTTCTACTGTGTCTCATGATTCCCAGAGTGCTCACC GGTC ACTGAATGTACAGCTTG
 GAAGGATGAAAATAGAAACCAATAGATTACTGGAAGAATTGGTTTCGAAAGAGAA
 AGAATTACAAGCACTCCTTCATCGAGCTATTGAAGAAAAAGACCAAGAAATTAAAC
 ACCTGAAGCTTAAGTCCCAACCCATAGAAATTCCTGAATTGCCTGTATTTTCATCTAA
 ATTCTTCTGGCACAAATACTGAAGATTCTGAACTTACCGACTGGCTGAGAGTGAATG
 GAGCTGATGAAGACACTATAAGCCGGTTTTTGGCTGAAGATTATACACTATTGGATG
 TTCTCTACTATGTTACACGTGATGACTTAAAATGCTTGAGACTAAGGGGAGGGATGC
 TGTGCACACTGTGGAAGG CTATCATTGACTTTCGAAACAAACAGACTTGA

CDS CD14 человека (SEQ ID NO: 8)

ATGGAGCGCGCGTCCTGCTTGTGTGCTGCTGCTGCCGCTGGTGCACGTCTC
 TCGACACGCCAGAACCTTGTGAGCTGGACGATGAAGATTTCCGCTGCGTCTGCAA
 CTCTCCGAACCTCAGCCCCACTGGTCCGAAGCCTTCCAGTGTGTGTCTGCAGTAGA
 GGTGGAGATCCATGCCGGCGGTCTCAACCTAGAGCCGTTTCTAAAGCGCGTCGATGC
 GGACGCCGACCCGCGGCAGTATGCTGACACGGTCAAGGCTCTCCGCGTGCGGCGGC
 TCACAGTGGGAGCCGCACAGGTTCTGCTCAGCTACTGGTAGGCGCCCTGCGTGTGC
 TAGCGTACTCCCGCCTCAAGGAACTGACGCTCGAGGACCTAAAGATAACCGGCACC
 ATGCCTCCGCTGCCTCTGGAAGCCACAGGACTTGCACTTTCCAGCTTGCGCCTACGC
 AACGTGTCGTGGGCGACAGGGCGTTCTTGGCTCGCCGAGCTGCAGCAGTGGCTCAA
 GCCAGGCCTCAAGGTAAGTACTGAGCATTGCCCAAGCACACTCGCCTGCCTTTTCTGCGA
 ACAGGTTGCGCGCTTCCCGGCCCTTACCAGCCTAGACCTGTCTGACAATCCTGGACT
 GGGCGAACGCGGACTGATGGCGGCTCTCTGTCCCCACAAGTTCCCGGCCATCCAGA
 ATCTAGCGCTGCGCAACACAGGAATGGAGACGCCACAGGCGTGTGCGCCGCACTG
 GCGGCGGCAGGTGTGCAGCCCCACAGCCTAGACCTCAGCCACAACCTCGCTGCGCGC
 CACCGTAAACCCTAGCGCTCCGAGATGCATGTGGTCCAGCGCCCTGAACTCCCTCAA
 TCTGTCGTTGCTGGGCTGGAACAGGTGCCTAAAGGACTGCCAGCCAAGCTCAGAG
 TGCTCGATCTCAGCTGCAACAGACTGAACAGGGCGCCGACGCTGACGAGCTGCCC
 GAGGTGGATAACCTGACACTGGACGGGAATCCCTTCTGGTCCCTGGAAGTGCCTC
 CCCCACGAGGGCTCAATGAACTCCGGCGTGGTCCCAGCCTGTGCACGTTTCGACCCTG
 TCGGTGGGGGTGTGCGGAACCCTGGTGCTGCTCCAAGGGGCCCCGGGGCTTTGCCTA
 A

CDS ERK1 человека (SEQ ID NO: 9)

ATGGCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGGCGGGGGCGGGGAGCCCCGTAGAACC
 GAGGGGGTCCGCCCCGGGGTCCCGGGGAGGTGGAGATGGTGAAGGGGCAGCCGT
 TCGACGTGGGCCCCGCGCTACACGCAGTTGCAGTACATCGGCGAGGGCGCGTACGGC
 ATGGTCAGCTCGGCCTATGACCACGTGCGCAAGACTCGCGTGGCCATCAAGAAGAT
 CAGCCCCCTTCGAACATCAGACCTACTGCCAGCGCACGCTCCGGGAGATCCAGATCCT

[illegible]

ATGTTTTCAGGGGGGTGTCATAGCCCCGGGTTTGGCCGCCCAAGCCCCGCCTT
CCCCGCCCGGGGAGCCCCGCCCCCTGCCCCGCGTCCCTGCCGACAGGAAACAGGTG

AGCAGATTGCCATCAAGCAGTGCCGGCAGGAGCTCAGCCCCGGAACCGAGAGCGG
TGGTGCCTGGAGATCCAGATCATGAGAAGGCTGACCCACCCAATGTGGTGGCTGC
CCGAGATGTCCCTGAGGGGATGCAGAACTTGGCGCCCAATGACCTGCCCTGCTGG
CCATGGAGTACTGCCAAGGAGGAGATCTCCGGAAGTACCTGAACCAGTTTGAGAAC
TGCTGTGGTCTGCGGGAAGGTGCCATCCTCACCTTGCTGAGTGACATTGCCTCTGCG
CTTAGATACCTTCATGAAAACAGAATCATCCATCGGGATCTAAAGCCAGAAAACAT
CGTCCTGCAGCAAGGAGAACAGAGGTTAATACACAAAATTATTGACCTAGGATATG
CCAAGGAGCTGGATCAGGGCAGTCTTTGCACATCATTCGTGGGGACCCTGCAGTACC
TGGCCCCAGAGCTACTGGAGCAGCAGAAGTACACAGTGACCGTCGACTACTGGAGC
TTCGGCACCTTGCCCTTTGAGTGCATCACGGGCTTCCGGCCCTTCCTCCCCAACTGG
CAGCCCGTGCAGTGGCATTCAAAAGTGCGGCAGAAGAGTGAGGTGGACATTGTTGT
TAGCGAAGACTTGAATGGAACGGTGAAGTTTTCAAGCTCTTACCCTACCCCAATAA
TCTTAACAGTGTCTGGCTGAGCGACTGGAGAAGTGGCTGCAACTGATGCTGATGTG
GCACCCCCGACAGAGGGGCACGGATCCCACGTATGGGCCCCAATGGCTGCTTCAAGG
CCCTGGATGACATCTTAACTTAAAGCTGGTTCATATCTTGAACATGGTCACGGGCA
CCATCCACACCTACCCTGTGACAGAGGATGAGAGTCTGCAGAGCTTGAAGGCCAGA
ATCCAACAGGACACGGGCATCCCAGAGGAGGACCAGGAGCTGCTGCAGGAAGCGG
GCCTGGCGTTGATCCCCGATAAGCCTGCCACTCAGTGTATTTAGACGGCAAGTTAA
ATGAGGGCCACACATTGGACATGGATCTTGTCTTTCTCTTTGACAACAGTAAAATCA
CCTATGAGACTCAGATCTCCCCACGGCCCCAACCTGAAAGTGTGAGCTGTATCCTTC
AAGAGCCCAAGAGGAATCTCGCCTTCTTCCAGCTGAGGAAGGTGTGGGGCCAGGTC
TGGCACAGCATCCAGACCCTGAAGGAAGATTGCAACCGGCTGCAGCAGGGACAGCG
AGCCGCCATGATGAATCTCCTCCGAAACAACAGCTGCCTCTCCAAAATGAAGAATTC
CATGGCTTCCATGTCTCAGCAGCTCAAGGCCAAGTTGGATTCTTCAAAACCAGCAT
CCAGATTGACCTGGAGAAGTACAGCGAGCAAACCGAGTTTGGGATCACATCAGATA
AACTGCTGCTGGCCTGGAGGGGAAATGGAGCAGGCTGTGGAGCTCTGTGGGCGGGAG
AACGAAGTGAAACTCCTGGTAGAACGGATGATGGCTCTGCAGACCGACATTGTGGA
CTTACAGAGGAGCCCCATGGGCCGGAAGCAGGGGGGAACGCTGGACGACCTAGAG
GAGCAAGCAAGGGAGCTGTACAGGAGACTAAGGGAAAAACCTCGAGACCAGCGAA
CTGAGGGTGACAGTCAGGAAATGGTACGGCTGCTGCTTCAGGCAATTCAGAGCTTC
GAGAAGAAAGTGCGAGTGATCTATACGCAGCTCAGTAAAACTGTGGTTTGCAAGCA
GAAGGCGCTGGAACGTGTGCCAAGGTGGAAGAGGTGGTGAGCTTAATGAATGAGG
ATGAGAAGACTGTTGTCCGGCTGCAGGAGAAGCGGCAGAAGGAGCTCTGGAATCTC
CTGAAGATTGCTTGTAGCAAGGTCCGTGGTCCTGTGAGTGAAGCCCCGATAGCATG
AATGCCTCTCGACTTAGCCAGCCTGGGCAGCTGATGTCTCAGCCCTCCACGGCCTCC
AACAGCTTACCTGAGCCAGCCAAGAAGAGTGAAGAAGTGGTGGCTGAAGCACATAA
CCTCTGCACCTGCTAGAAAATGCCATACAGGACACTGTGAGGGAACAAGACCAGA
GTTTCACGGCCCTAGACTGGAGCTGGTTACAGACGGAAGAAGAAGAGCACAGCTGC
CTGGAGCAGGCCTCATGA

CDS IкВ человека (SEQ ID NO: 12)

ATGTTCCAGGCGGCCGAGCGCCCCAGGAGTGGGCCATGGAGGGCCCCCGCG
 ACGGGCTGAAGAAGGAGCGGCTACTGGACGACCGCCACGACAGCGGCCTGGACTCC
 ATGAAAGACGAGGAGTACGAGCAGATGGTCAAGGAGCTGCAGGAGATCCGCCTCG
 AGCCGCAGGAGGTGCCGCGGGCTCGGAGCCCTGGAAGCAGCAGCTCACCGAGGAC
 GGGGACTCGTTTCTGCACTTGGCCATCATCCATGAAGAAAAGGCACTGACCATGGA
 AGTGATCCGCCAGGTGAAGGGAGACCTGGCCTTCCTCAACTTCCAGAACAACCTGC
 AGCAGACTCCACTCCACTTGGCTGTGATCACCAACCAGCCAGAAATTGCTGAGGCA
 CTTCTGGGAGCTGGCTGTGATCCTGAGCTCCGAGACTTTCGAGGAAATACCCCCCTA
 CACCTTGCCTGTGAGCAGGGCTGCCTGGCCAGCGTGGGAGTCCTGACTCAGTCCTGC
 ACCACCCCGCACCTCCACTCCATCCTGAAGGCTACCAACTACAATGGCCACACGTGT
 CTACACTTAGCCTCTATCCATGGCTACCTGGGCATCGTGGAGCTTTTGGTGTCTTGG
 GTGCTGATGTCAATGCTCAGGAGCCCTGTAATGGCCGACTGCCCTTCACCTCGCAG
 TGGACCTGCAAAATCCTGACCTGGTGTCACTCCTGTTGAAGTGTGGGGCTGATGTCA
 ACAGAGTTACCTACCAGGGCTATTCTCCCTACCAGCTCACCTGGGGCCGCCCAAGCA
 CCCGGATACAGCAGCAGCTGGGCCAGCTGACACTAGAAAACCTTCAGATGCTGCCA
 GAGAGTGAGGATGAGGAGAGCTATGACACAGAGTCAGAGTTCACGGAGTTCACAG
 AGGACGAGCTGCCCTATGATGACTGTGTGTTTGGAGGCCAGCGTCTGACGTT ATGA

CDS IRAK человека (SEQ ID NO: 13)

ATGGCCGGGGGGCCGGGCCCCGGGGGAGCCCGCAGCCCCGGCGCCCAGCAC
 TTCTTGTAACGAGGTGCCGCCCTGGGTCAATGTGCCGCTTCTACAAAGTGATGGACGCC
 CTGGAGCCCCGCCACTGGTGCCAGTTCGCCGCCCTGATCGTGCGGACCAGACCGA
 GCTGCGGCTGTGCGAGCGCTCCGGGCAGCGCACGGCCAGCGTCCTGTGGCCCTGGA
 TCAACCGCAACGCCCGTGTGGCCGACCTCGTGACATCCTCACGCACCTGCAGCTGC
 TCCGTGCGCGGGACATCATCACAGCCTGGCACCCCTCCCGCCCCGCTTCCGTCCCCAG
 GCACCACTGCCCCGAGGCCAGCAGCATCCCTGCACCCGCCGAGGCCGAGGCCTGG
 AGCCCCCGGAAGTTGCCATCCTCAGCCTCCACCTTCCTCTCCCCAGCTTTTCCAGGCT
 CCCAGACCCATTACAGGCCTGAGCTCGGCCTGGTCCCAAGCCCTGCTTCCCTGTGGC
 CTCCACCGCCATCTCCAGCCCCTTCTTCTACCAAGCCAGGCCAGAGAGCTCAGTGT
 CCCTCCTGCAGGGAGCCCCGCCCTTTCCGTTTTGCTGGCCCCCTCTGTGAGATTTCCCG
 GGGCACCCACAACCTTCTCGGAGGAGCTCAAGATCGGGGAGGGTGGCTTTGGGTGCG
 TGTACCGGGCGGTGATGAGGAACACGGTGTATGCTGTGAAGAGGCTGAAGGAGAAC
 GCTGACCTGGAGTGGACTGCAGTGAAGCAGAGCTTCCTGACCGAGGTGG
 AGCAGCTGTCCAGGTTTCGTCACCCAAACATTGTGGACTTTGCTGGCTACTGTGCTC
 AGAACGGCTTCTACTGCCTGGTGTACGGCTTCCTGCCCAACGGCTCCCTGGAGGACC
 GTCTCCACTGCCAGACCCAGGCCTGCCACCTCTCTCCTGGCCTCAGCGACTGGACA
 TCCTTCTGGGTACAGCCCCGGGCAATTACGTTTCTACATCAGGACAGCCCCAGCCTCA
 TCCATGGAGACATCAAGAGTTCCAACGTCCTTCTGGATGAGAGGCTGACACCCAAG
 CTGGGAGACTTTGGCCTGGCCCCGGTTCAGCCGCTTTGCCGGGTCCAGCCCCAGCCAG
 AGCAGCATGGTGGCCCCGGACACAGACAGTGCGGGGCACCCTGGCCTACCTGCCCGA
 GGAGTACATCAAGACGGGAAGGCTGGCTGTGGACACGGACACCTTCAGCTTTGGGG

TGGTAGTGCTAGAGACCTTGGCTGGTCAGAGGGCTGTGAAGACGCACGGTGCCAGG
 ACCAAGTATCTGAAAGACCTGGTGGAAGAGGAGGCTGAGGAGGCTGGAGTGGCTTT
 GAGAAGCACCCAGAGCACACTGCAAGCAGGTCTGGCTGCAGATGCCTGGGCTGCTC
 CCATCGCCATGCAGATCTACAAGAAGCACCTGGACCCCAGGCCCCGGGCCCTGCCCA
 CCTGAGCTGGGCCTGGGCCTGGGCCAGCTGGCCTGCTGCTGCCTGCACCGCCGGGCC
 AAAAGGAGGCCTCCTATGACCCAGGTGTACGAGAGGCTAGAGAAGCTGCAGGCAGT
 GGTGGCGGGGGTGGCCGGGCATTCTGGAGGCCGCCAGCTGCATCCCCCCTTCCCCGC
 AGGAGAACTCCTACGTGTCCAGCACTGGCAGAGCCCACAGTGGGGCTGCTCCATGG
 CAGCCCCCTGGCAGCGCCATCAGGAGCCAGTGGCCAGGCAGCAGAGCAGCTGCAGAG
 AGGCCCCAACCAGCCCCGTGGAGAGTGACGAGAGCCTAGGCGGCCTCTCTGCTGCCC
 TGCCTCCTGGCACTTGACTCCAAGC
 TGCCCTCTGGACCCAGCACCCCTCAGGGAGGCCGGCTGTCCTCAGGGGGACACGGC
 AGGAGAATCGAGCTGGGGGAGTGGCCCAGGATCCCGGCCACAGCCGTGGAAGGA
 CTGGCCCTTGGCAGCTCTGCATCATCGTCGTCAGAGCCACCGCAGATTATCATCAAC
 CCTGCCCCGACAGAAGATGGTCCAGAAGCTGGCCCTGTACGAGGATGGGGCCCTGGA
 CAGCCTGCAGCTGCTGTCGTCCAGCTCCCTCCCAGGCTTGGGCCTGGAACAGGACAG
 GCAGGGGGCCCCGAAGAAAGTGATGAATTTTCAGAGCTGA

CDS JNK человека (SEQ ID NO: 14)

ATGAGCAGAAGCAAGCGTGACAACAATTTTTATAGTGTAGAGATTGGAGATT
 CTACATTCACAGTCCTGAAACGATATCAGAATTTAAACCTATAGGCTCAGGAGCTC
 AAGGAATAGTATGCGCAGCTTATGATGCCATTCTTGAAAGAAATGTTGCAATCAAG
 AAGCTAAGCCGACCATTTCAGAATCAGACTCATGCCAAGCGGGCCTACAGAGAGCT
 AGTTCTTATGAAATGTGTTAATCACAAAAATATAATTGGCCTTTTGAATGTTTTACA
 CCACAGAAATCCCTAGAAGAATTTCAAGATGTTTACATAGTCATGGAGCTCATGGAT
 GCAATCTTTGCCAAGTGATTTCAGATGGAGCTAGATCATGAAAGAATGTCCTACCTT
 CTCTATCAGATGCTGTGTGGAATCAAGCACCTTCATTCTGCTGGAATTATTCATCGG
 GACTTAAAGCCCAGTAATATAGTAGTAAAATCTGATTGCACTTTGAAGATTCTTGAC
 TTCGGTCTGGCCAGGACTGCAGGAACGAGTTTTATGATGACGCCTTATGTAGTGACT
 CGCTACTACAGAGCACCCGAGGTCATCCTTGGCATGGGCTACAAGGAAAACGTTGA
 CATTTGGTCAGTTGGGTGCATCATGGGAGAAATGATCAAAGGTGGTGTGTTTGTCC
 AGGTACAGATCATATTGATCAGTGGAATAAAGTTATTGAACAGCTTGGAACACCAT
 GTCCTGAATTCATGAAGAACTGCAACCAACAGTAAGGACTTACGTTGAAAACAGA
 CCTAAATATGCTGGATATAGCTTTGAGAACTCTTCCCTGATGTCCTTTTCCCAGCTG
 ACTCAGAACACAACAACTTAAAGCCAGTCAGGCAAGGGATTTGTTATCCAAAATG
 CTGGTAATAGATGCATCTAAAAGGATCTCTGTAGATGAAGCTCTCCAACACCCGTAC
 ATCAATGTCTGGTATGATCCTTCTGAAGCAGAAGCTCCACCACCAAGATCCCTGAC
 AAGCAGTTAGATGAAAGGGAACACACAATAGAAGAGTGGAAGAATTGATATATA
 AGGAAGTTATGGACTTGGAGGAGAGAACCAAGAATGGAGTTATACGGGGGCAGCC
 CTCTCCTTTAGGTGCAGCAGTGATCAATGGCTCTCAGCATCCATCATCATCGTCGTCT
 GTCAATGATGTGTCTTCAATGTCAACAGATCCGACTTTGGCCTCTGATACAGACAGC

AGTCTAGAAGCAGCAGCTGGGCCTCTGGGCTGCTGTAGATGA

CDS LBP человека (SEQ ID NO: 15)

ATGGGGGCCTTGGCCAGAGCCCTGCCGTCCATACTGCTGGCATTGCTGCTTAC
GTCCACCCCAGAGGCTCTGGGTGCCAACCCCGGCTTGGTCGCCAGGATCACCGACA
AGGGACTGCAGTATGCGGCCAGGAGGGGCTATTAGCTCTGCAGAGTGAGCTGCTC
AGGATCACGCTGCCTGACTTCACCGGGGACTTGAGGATCCCCACGTCGGCCGTGG
GCGCTATGAGTTCCACAGCCTGAACATCCACAGCTGTGAGCTGCTTACTCTGCGCT
GAGGCCTGTCCCTGGCCAGGGCCTGAGTCTCAGCA
TCTCCGACTCCTCCATCCGGGTCCAGGGCAGGTGGAAGGTGCGCAAGTCATTCTTCA
AACTACAGGGCTCCTTTGATGTCAAGTGTCAAGGGCATCAGCATTTTCGGTCAACCTCC
TGTTGGGCAGCGAGTCTCCGGGAGGCCACAGTTACTGCCTCCAGCTGCAGCAGTG
ACATCGCTGACGTGGAGGTGGACATGTCGGGAGACTTGGGGTGGCTGTTGAACCTC
TTCCACAACCAGATTGAGTCCAAGTTCAGAAAGTACTGGAGAGCAGGATTTGCGA
AATGATCCAGAAATCGGTGTCTCCGATCTACAGCCTTATCTCCAACTCTGCCAGT
TACAACAGAGATTGACAGTTTCGCCGACATTGATTATAGCTTAGTGGAAGCCCCCTCG
GGCAACAGCCCAGATGCTGGAGGTGATGTTTAAGGGTGAAATCTTTCATCGTAACC
ACCGTTCTCAGTTACCCTCCTTGCTGCAGTCATGAGCCTTCCTGAGGAACACAACA
AAATGGTCTACTTTGCCATCTCGGATTATGTCTTCAACACGGCCAGCCTGGTTTATCA
TGAGGAAGGATATCTGAACTTCTCCATCACAGATGACATGATACCGCCTGACTCTAA
TATCCGACTGACCACCAAGTCCTTCCGACCCCTCGTCCCACGGTTAGCCAGGCTCTA
CCCCAACATGAACCTGGAACCTCAGGGATCAGTGCCCTCTGCTCCGCTCCTGAACTT
CAGCCCTGGGAATCTGTCTGTGGACCCCTATATGGAGATAGATGCCTTTGTGCTCCT
GCCCAGCTCCAGCAAGGAGCCTGTCTTCCGGCTCAGTGTGGCCA
CTAATGTGTCCGCCACCTTGACCTTCAATACCAGCAAGATCACTGGGTTCTGAAGC
CAGGAAAGGTAAAAGTGGAACCTGAAAGAATCCAAAGTTGGACTATTCAATGCAGAG
CTGTTGGAAGCGCTCCTCAACTATTACATCCTTAACACCCTCTACCCCAAGTTCAAT
GATAAGTTGGCCGAAGGCTTCCCCCTTCTCTGCTGAAGCGTGTTCAGCTCTACGAC
CTTGGGCTGCAGATCCATAAGGACTTCCTGTTCTTGGGTGCCAATGTCCAATACATG
AGAGTTTGA

CDS MEK1 человека (SEQ ID NO: 16)

ATGCCCCAAGAAGAAGCCGACGCCCATCCAGCTGAACCCGGCCCCCGACGGCT
CTGCAGTTAACGGGACCAGCTCTGCGGAGACCAACTTGGAGGCCTTGCAGAAGAAG
CTGGAGGAGCTAGAGCTTGATGAGCAGCAGCGAAAGCGCCTTGAGGCCTTTCTTAC
CCAGAAGCAGAAGGTGGGAGAACTGAAGGATGACGACTTTGAGAAGATCAGTGAG
CTGGGGGCTGGCAATGGCGGTGTGGTGTTCAAGGTCTCCCACAAGCCTTCTGGCCTG
GTCATGGCCAGAAAGCTAATTCATCTGGAGATCAAACCCGCAATCCGGAACCAGAT
CATAAGGGAGCTGCAGGTTCTGCATGAGTGCAACTCTCCGTACATCGTGGGCTTCTA
TGGTGCGTTCTACAGCGATGGCGAGATCAGTATCTGCATGGAGCACATGGATGGAG
GTTCTCTGGATCAAGTCCTGAAGAAAGCTGGAAGAATTCTGAACAAATTTTAGGA
AAAGTTAGCATTGCTGTAATAAAAGGCCTGACATATCTGAGGGAGAAGCACAAGAT

CATGCACAGAGATGTCAAGCCCTCCAACATCCTAGTCAACTCCCGTGGGGAGATCA
 AGCTCTGTGACTTTGGGGTCAGCGGGCAGCTCATCGACTCCATGGCCAACCTCTCG
 TGGGC
 ACAAGGTCCTACATGTCGCCAGAAAGACTCCAGGGGACTCATTACTCTGTGCAGTCA
 GACATCTGGAGCATGGGACTGTCTCTGGTAGAGATGGCGGTTGGGAGGTATCCCAT
 CCTCCTCCAGATGCCAAGGAGCTGGAGCTGATGTTTGGGTGCCAGGTGGAAGGAG
 ATGCGGCTGAGACCCCAAGGCAAGGACCCCGGGAGGCCCCCTTAGCTCATAAC
 GGAATGGACAGCCGACCTCCCATGGCAATTTTTGAGTTGTTGGATTACATAGTCAAC
 GAGCCTCCTCCAAACTGCCAGTGGAGTGTTCAGTCTGGAATTTCAAGATTTTGTG
 AATAAATGCTTAATAAAAAACCCCGCAGAGAGAGCAGATTTGAAGCAACTCATGGT
 TCATGCTTTTATCAAGAGATCTGATGCTGAGGAAGTGGATTTTGCAGGTTGGCTCTG
 CTCCACCATCGGCCTTAACCAGCCCAGC ACACCAACCCATGCTGCTGGCGTCTAA

CDS MEK2 человека (SEQ ID NO: 17)

ATGCTGGCCCGGAGGAAGCCGGTGTCTGCCGGCGCTCACCATCAACCCCTACCA
 TCGCCGAGGGCCCATCCCCTACCAGCGAGGGCGCCTCCGAGGCAAACCTGGTGGAC
 CTGCAGAAGAAGCTGGAGGAGCTGGAACCTTGACGAGCAGCAGAAGAAGCGGCTGG
 AAGCCTTTCTACCCAGAAAGCCAAGGTCGGCGAACTCAAAGACGATGACTTCGAA
 AGGATCTCAGAGCTGGGCGCGGGCAACGGCGGGGTGGTCACCAAAGTCCAGCACAG
 ACCCTCGGGCCTCATCATGGCCAGGAAGCTGATCCACCTTGAGATCAAGCCGGCCAT
 CCGGAACCAGATCATCCGCGAGCTGCAGGTCTGCACGAATGCAACTCGCCGTACA
 TCGTGGGCTTCTACGGGGCCTTCTACAGTGACGGGGAGATCAGCATTTGCATGGAAC
 ACATGGACGGCGGCTCCCTGGACCAGGTGCTGAAAGAGGCCAAGAGGATTCCCCGAG
 GAGATCCTGGGGAAAGTCAGCATCGCGGTTCTCCGGGGCTTGGCGTACCTCCGAGA
 GAAGCACCAGATCATGCACCGAGATGTGAAGCCCTCCAACATCCTCGTGAACCTTA
 GAGGGGAGATCAAGCTGTGTGACTTCGGGGTGAGCGGCCAGCTCATCGACTCCATG
 GCCAACTCCTTCGTGGGCACGCGCTCCTACATGGCTCCGGAGCGGTTGCAGGGCACA
 CATTACTCGGTGCAGTCGGACATCTGGAGCATGGGCCTGTCCCTGGTGGAGCTGGCC
 GTCGGAAGGTACCCCATCCCCCGCCCCGACGCCAAAGAGCTGGAGGCCATCTTTGG
 CCGGCCCGTGGTCGACGGGGAAGAAGGAGAGCCTCACAGCATCTCGCCTCGGCCGA
 GGCCCCCGGGCGCCCCGTCAGCGGTCACGGGATGGATAGCCGGCCTGCCATGGCC
 ATCTTTGAACTCCTGGACTATATTGTGAACGAGCCACCTCCTAAGCTGCCAACGGT
 GTGTTACCCCCGACTTCCAGGAGTTTGTCAATAAATGCCTCATCAAGAACCCAGCG
 GAGCGGGCGGACCTGAAGATGCTCACAAACCACACCTTCATCAAGCGGTCCGAGGT
 GGAAGAAGTGGATTTTGCCGGCTGGTTGTGTAAAACCCTGCGGCTGAACCAGCCCG
 GCACACCCACGCGCACCGCCGTGTGA

CDS MEK3 человека (SEQ ID NO: 18)

ATGTCCAAGCCACCCGCACCCAACCCACACCCCCCGGAACCTGGACTCCC
 GGACCTTCATCACCATTGGAGACAGAACTTTGAGGTGGAGGCTGATGACTTGGTG
 ACCATCTCAGAACTGGGCCGTGGAGCCTATGGGGTGGTAGAGAAGGTGCGGCACGC
 CCAGAGCGGCACCATCATGGCCGTGAAGCGGATCCGGGCCACCGTGAACCTCACAGG

AGCAGAAGCGGCTGCTCATGGACCTGGACATCAACATGCGCACGGTCGACTGTTTCT
 ACACTGTACCTTCTACGGGGCACTATTAGAGAGGGAGACGTGTGGATCTGCATG
 GAGCTCATGGACACATCCTTGGACAAGTTCTACCGGAAGGTGCTGGATAAAAACAT
 GACAATTCCAGAGGACATCCTTGGGGAGATTGCTGTGTCTATCGTGCGGGCCCTGGA
 GCATCTGCACAGCAAGCTGTCCGGTGATCCACAGAGATGTGAAGCCCTCCAATGTCCT
 TATCAACAAGGAGGGCCATGTGAAGATGTGTGACTTTGGCATCAGTGGCTACTTGGT
 GGACTCTGTGGCCAAGACGATGGATGCCGGCTGCAAGCCCTACATGGCCCCTGAGA
 GGATCAACCCAGAGCTGAACCAGAAGGGCTACAATGTCAAGTCCGACGTCTGGAGC
 CTGGGCATCACCATGATTGAGATGGCCATCCTGCGGTTCCCTTACGAGTCTGGGGG
 ACCCCGTTCCAGCAGCTGAAGCAGGTGGTGGAGGAGCCGTCCCCCAGCTCCAGC
 CGACCGTTTCTCCCCGAGTTTGTGGACTTCACTGCTCAGTGCCTGAGGAAGAACCC
 CGCAGAGCGTATGAGCTACCTGGAGCTGATGGAGCACCCCTTCTTACCTTGCACAA
 AACCAAGAAGACGGACATTGCTGCCTTCGTGAAGGAGATCCTGGGAGAAGACTCAT
 AG

CDS MEK6 человека (SEQ ID NO: 19)

ATGTCTCAGTCGAAAGGCAAGAAGCGAAACCCTGGCCTTAAAATTCCAAAAG
 AAGCATTTGAACAACCTCAGACCAGTTCCACACCACCTCGAGATTTAGACTCCAAGG
 CTTGCATTTCTATTGGAATCAGAACTTTGAGGTGAAGGCAGATGACCTGGAGCCTA
 TAATGGAACTGGGACGAGGTGCGTACGGGGTGGTGGAGAAGATGCGGCACGTGCCC
 AGCGGGCAGATCATGGCAGTGAAGCGGATCCGAGCCACAGTAAATAGCCAGGAAC
 AGAAACGGCTACTGATGGATTTGGATATTTCCATGAGGACGGTGGACTGTCCATTCA
 CTGTCACCTTTTATGGCGCACTGTTTCGGGAGGGTGATGTGTGGATCTGCATGGAGC
 TCATGGATACATCACTAGATAAATTCTACAAACAAGTTATTGATAAAGGCCAGACA
 ATTCCAGAGGACATCTTAGGGAAAATAGCAGTTTCTATTGTAAAAGCATTAGAACAT
 TTACATAGTAAGCTGTCTGTCAATTCACAGAGACGTCAAGCCTTCTAATGTACTCATC
 AATGCTCTCGGTCAAGTGAAGATGTGCGATTTTGGAAATCAGTGGCTACTTGGTGGAC
 TCTGTTGCTAAAACAATTGATGCAGGTTGCAAAACCATAACATGGCCCCTGAAAGAATA
 AACCCAGAGCTCAACCAGAAGGGATACAGTGTGAAGTCTGACATTTGGAGTCTGGG
 CATCACGATGATTGAGTTGGCCATCCTTCGATTTCCCTATGATTCATGGGGAACTCC
 ATTTACAGCAGCTCAAACAGGTGGTAGAGGAGCCATCGCCACAACCTCCAGCAGACA
 AGTTCCTCTGCAGAGTTTGTGACTTTACCTCACAGTGCTTAAAGAAGAATTCCAAAG
 AACGGCTACATACCCAGAGCTAATGCAACATCCATTTTACCCTACATGAATCCA
 AAGGAACAGATGTGGCATCTTTTGTAAAACTGATTCTTGGAGACTAA

CDS MEKK1 человека (SEQ ID NO: 20)

ATGGCGGCGGCGGGCGGGAATCGCGCCTCGTCGTCGGGATTCCCGGGCGCCA
 GGGCTACGAGCCCTGAGGCAGGCGGCGGGCGGAGGAGCCCTCAAGGCGAGCAGCGC
 GCGCGCGGTGCCGCGGGACTGCTGCGGGAGGCGGGCAGCGGGGGCCGCGAGCGG
 GCGGACTGGCGGCGGCGGCAGCTGCGCAAAGTGCGGAGTGTGGAGCTGGACCAGCT
 GCCTGAGCAGCCGCTCTTCTTGCCGCCTACCGCCGGCCTCCTCGACTTCCCCGTGG
 CCGGAGCCCCGCGGACGCAGCGGGGAGTGGGACCGGCTTCCAGCCTGTGGCGGTGCC

GCCGCCCCACGGAGCCGCGAGCCGCGGGCGGCCACCTTACCGAGTCGGTGGCGG
CGCCGGACAGCGGCGCCTCGAGTCCCGCAGCGGCCGAGCCCGGGGAGAAGCGGGC
GCCCCGCCCGGAGCCGTCTCCTGCAGCGGCCCGCCGGTCGTGAGATGGAGAATA
AAGAACTCTCAAAGGGTTGCACAAGATGGATGATCGTCCAGAGGAACGAATGATC
AGGGAGAAACTGAAGGCAACCTGTATGCCAGCCTGGAAGCACGAATGGTTGAAA
GGAGAAATAGGCGAGGGCCTGTGGTGGTAAACCAATCCCAGTTAAAGGAGATGG
ATCTGAAATGAATCACTTAGCAGCTGAGTCTCCAGGAGAGGTCCAGGCAAGTGCGG
CTTACCAGCTTCCAAAGGCCGACGCAGTCCCTTCTCCTGGCAACTCCCCATCAGGTC
GCACAGTGAAATCAGAATCTCCAGGAGTAAGGAGAAAAAGAGTTTCCCCAGTGCCT
TTTCAGAGTGGCAGAATCACACCACCCGAAGAGCCCCCTTACCAGATGGCTTCTCA
CCATATAGCCCTGAGGAAACAAACCGCCGTGTTAACAAAGTGATGCGGGCCAGACT
GTACTTACTGCAGCAGATAGGGCCTAACTCTTTCCTGATTGGAGGAGACAGCCCAGA
CAATAAATACCGGGTGTTTATTGGGCCTCAGAACTGCAGCTGTGCACGTGGAACATT
CTGTATTCATCTGCTATTTGTGATGCTCCGGGTGTTTCAACTAGAACCTTCAGACCCA
ATGTTATGGAGAAAACTTTAAAGAATTTTGAGGTTGAGAGTTTGTTCAGAAATAT
CACAGTAGGCGTAGCTCAAGGATCAAAGCTCCATCTCGTAACACCATCCAGAAGTTT
GTTTCACGCATGTCAAATTCTCATACTTGTCTATCTAGTACTTCTACGTCTAGTT
CAGAAAACAGCATAAAGGATGAAGAGGAACAGATGTGTCCTATTTGCTTGTTGGGC
ATGCTTGATGAAGAAAGTCTTACAGTGTGTGAAGACGGCTGCAGGAACAAGCTGCA
CCACCACTGCATGTCAATTTGGGCAGAAGAGTGTAGAAGAAATAGAGAACCTTTAA
TATGTCCCTTTGTAGATCTAAGTGGAGATCTCATGATTTCTACAGCCACGAGTTGTC
AAGTCCTGTGGATTCCCTTCTTCCCTCAGAGCTGCACAGCAGCAAACCGTACAGCA
GCAGCCTTTGGCTGGATCACGAAGGAATCAAGAGAGCAATTTTAACCTTACTCATT
TGGAATCAGCAAATCCCTCCTGCTTACAAAGATTTAGCTGAGCCATGGATTCAGGT
GTTTGGAATGGAATCGTTGGCTGCTTATTTCTAGAACTGGAATGTGAGAGAGAT
GGCCCTCAGGCGTCTTTCCCATGATGTCAGTGGGGCCCTGCTGTTGGCAAATGGGGA
GAGCACTGGAAATTCTGGGGGCAGCAGTGGAAGCAGCCCGAGTGGGGGAGCCACC
AGTGGGTCTTCCAGACCAGTATCTCAGGAGATGTGGTGGAGGCATGCTGCAGCGTT
CTGTCAATGGTCTGTGCTGACCCTGTCTACAAAGTGTACGTTGCTGCTTTAAAAACA
TTGAGAGCCATGCTGGTATATACTCCTTGCCACAGTTTAGCGGAAAGAATCAAACCT
CAGAGACTTCTCCAGCCAGTTGTAGACACCATCCTAGTCAAATGTGCAGATGCCAAT
AGCCGCACAAGTCAGCTGTCCATATCAACACTGTTGGAATGTGCAAAGGCCAAGC
AGGAGAGTTGGCAGTTGGCAGAGAAATACTAAAAGCTGGATCCATTGGTATTGGTG
GTGTTGATTATGTCTTAAATTGTATTCTTGGAACCAAACCTGAATCAAACAATTGGC
AAGAACTTCTTGCCGCCTTTGTCTTATAGATAGACTGTTGTTGGAATTTCTGCTGA
ATTTATCCTCATATTGTCAGTACTGATGTTTCACAAGCTGAGCCTGTTGAAATCAGG
TATAAGAAGCTGCTGTCCCTCTTAACCTTTGCTTTGCAGTCCATTGATAATCCCCT
CAATGGTTGGCAAACCTTTCCAGAAGGATCTACTTGAGTTCTGCAAGAATGGTTACTA
CAGTACCCCATGTGTTTTCAAACCTGTTAGAAATGCTGAGTGTTCAGTTCCACTC
ACTTACCAGGATGCGTCGCCGTTTGATGGCTATTGCAGATGAGGTGGAAATTGCCG

AAGCCATCCAGTTGGGCGTAGAAGACACTTTGGATGGTCAACAGGACAGCTTCTTG
CAGGCATCTGTTCCCAACAACATCTGGAAACCACAGAGAACAGTTCCCCTGAGTGC
ACAGTCCATTTAGAGAAAACCTGGAAAAGGATTATGTGCTACAAAATTGAGTGCCAG
TTCAGAGGACATTTCTGAGAGACTGGCCAGCATTTTCAGTAGGACCTTCTAGTTCAAC
AACAACAACAACAACAACAACAGAGCAACCAAAGCCAATGGTTCAAACAAAAGGC
AGACCCACAGTCAGTGTTTGAACCTCTCCTTTATCTCATCATTTCCAATTAATGT
TTCCAGCCTTGTCAACCCCTTCTTCTTCTACCCCATCTGTACCAGCTGGCACTGCAAC
AGATGTCTCTAAGCATAGACTTCAGGGATTTCATTCCTGCAGAATACCTTCTGCATC
TCCTCAAACACAGCGCAAGTTTTCTCTACAATTCCACAGAACTGTCTGAAAACAA
AGACTCAGATAAACTTTCCCCAGTCTTACTCAGTCAAGACCCTTGCCCTCCAGTAA
CATACACAGGCCAAAGCCATCTAGACCTACCCAGGTAATACAAGTAAACAGGGAG
ATCCCTCAAAAAATAGCATGACACTTGATCTGAACAGTAGTTCCAAATGTGATGACA
GCTTTGGCTGTAGCAGCAATAGTAGTAATGCTGTTATACCCAGTGACGAGACAGTGT
TCACCCAGTAGAGGAGAAATGCAGATTAGATGTCAATACAGAGCTCAACTCCAGT
ATTGAGGACCTTCTTGAAGCATCTATGCCTTCAAGTGATACAACAGTAACTTTAAG
TCAGAAGTTGCTGTCCTGTCTCCTGAAAAGGCTGAAAATGATGATACCTACAAAGAT
GATGTGAATCATAATCAAAAAGTGCAAAGAGAAGATGGAAGCTGAAGAAGAAGAAG
CTTTAGCAATTGCCATGGCAATGTCAGCGTCTCAGGATGCCCTCCCCATAGTTCTC
AGCTGCAGGTTGAAAATGGAGAAGATATCATCATTATTCAACAGGATACACCAGAG
ACTCTACCAGGACATACCAAAGCAAAAACAACCGTATAGAGAAGACACTGAATGGCT
GAAAGGTCAACAGATAGGCCTTGGAGCATTTTCTTCTTGTATCAGGCTCAAGATGT
GGGAACTGGAACCTTTAATGGCTGTAAACAGGTGACTTATGTCAGAAACACATCTTC
TGAGCAAGAAGAAGTAGTAGAAGCACTAAGAGAAGAGATAAGAATGATGAGCCAT
CTGAATCATCCAAACATCATTAGGATGTTGGGAGCCACGTGTGAGAAGAGCAATTA
CAATCTCTTCATTGAATGGATGGCAGGGGGATCGGTGGCTCATTGCTGAGTAAATA
TGGAGCCTTCAAAGAATCAGTAGTTATTAACACTGAACAGTTACTCCGTGGCCT
TTCGTATCTCCATGAAAACCAAATCATTACAGAGATGTCAAAGGTGCCAATTGCT
AATTGACAGCACTGGTCAGAGACTAAGAATTGCAGATTTTGGAGCTGCAGCCAGGT
TGGCATCAAAAGGAACTGGTGCAGGAGAGTTTCAGGGACAATTACTGGGGACAATT
GCATTTATGGCACCTGAGGTACTAAGAGGTCAACAGTATGGAAGGAGCTGTGATGT
ATGGAGTGTTGGCTGTGCTATTATAGAAATGGCTTGTGCAAACACCACATGGAATGC
AGAAAAAACTCCAATCATCTTGCTTTGATATTTAAGATTGCTAGTGCAACTACTGC
TCCATCGATCCCTTCACATTTGTCTCCTGGTTTACGAGATGTGGCTCTTCGTTGTTTA
GAACTTCAACCTCAGGACAGACCTCCATCAAGAGAGCTACTGAAGCATCCAGTCTTT
CGTACTACATGGTAG

CDS MEKK 3 человека (SEQ ID NO: 21)

ATGGACGAACAGGAGGCATTGAACTCAATCATGAACGATCTGGTGGCCCTCC
AGATGAACCGACGTCACCGGATGCCTGGATATGAGACCATGAAGAACAAAGACACA
GGTCACTCAAAATAGGCAGAAAAAACACAACAGCAGCAGCTCAGCCCTTCTGAACAG
CCCCACAGTAACAACAAGCTCATGTGCAGGGGCCAGTGAGAAAAAGAAATTTTGA

GTGACGTCAGAATCAAGTTCGAGCACAAACGGGGAGAGGCGAATTATAGCGTTCAGC
 CGGCCTGTGAAATATGAAGATGTGGAGCACAAAGGTGACAACAGTATTTGGACAACC
 TCTTGATCTACATTACATGAACAATGAGCTCTCCATCCTGCTGAAAAACCAAGATGA
 TCTTGATAAAGCAATTGACATTTTAGATAGAAGCTCAAGCATGAAAAGCCTTAGGAT
 ATTGCTGTTGTCCAGGACAGAAACCATAACAGTTCCTCTCCCCACTCTGGGGTGTC
 CAGACAGGTGCGGATCAAGGCTTCCAGTCCGCAGGGGATATAAAATACTATCTACC
 AGCCCCCGAGCCCAGAACAGGCACCTCTCTGTCAGCTCCCAGAACCTGGCCGA
 AGCTCACCTCCCCCTGGCTATGTTCTGAGCGGCAGCAGCACATTGCCCCGCGAGGG
 TCCTACACCAGCATCAACAGTGAGGGGGAGTTCATCCCAGAGACCAGCGAGCAGTG
 CATGCTGGATCCCCCTGAGCAGTGCGAGAAAATTCCTTGTCTGGAAGCTGCCAATCCTT
 GGACAGGTGAGCAGACAGCCCATCCTTCCGGAAATCACGAATGTCCCGTGCCAGA
 GCTTCCCTGACAACAGACAGGAATACTCAGATCGGGAAACTCAGCTTTATGACAAA
 GGGGTCAAAGGTGGAACCTACCCCCGCGCTACCACGTGTCTGTGCACCACAAGGA
 CTACAGTGATGGCAGAAGAACAATTTCCCGAATACGGCGTCATCAAGGCAACTTGTT
 CACCCTGGTGCCCTCCAGCCGCTCCCTGAGCACAAATGGCGAGAACATGGGTCTGG
 CTGTGCAATACCTGGACCCCCGTGGGCGCCTGCGGAGTGCGGACAGCGAGAATGCC
 CTCTCTGTGCAGGAGAGGAATGTGCCAACCAAGTCTCCAGTGCCCCCATCAACTGG
 CGCCGGGGAAAGCTCCTGGGCCAGGGTGCCTTCGGCAGGGTCTATTTGTGCTATGAC
 GTGGACACGGGACGTGAACTTGCTTCCAAGCAGGTCCAATTTGATCCAGACAGTCCT
 GAGACAAGCAAGGAGGTGAGTGCTCTGGAGTGCGAGATCCAGTTGCTAAAGAACTT
 GCAGCATGAGCGCATCGTGCACTACTATGGCTGTCTGCGGGACCGCGCTGAGAAGA
 CCCTGACCATCTTCATGGAGTACATGCCAGGGGGCTCGGTGAAAGACCAGTTGAAG
 GCTTACGGTGCTCTGACAGAGAGCGTGACCCGAAAGTACACGCGGCAGATCCTGGA
 GGGCATGTCCTACCTGCACAGCAACATGATTGTTACCGGGACATTAAGGGAGCCA
 ACATCCTCCGAGACTCTGCTGGGAATGTAAAGCTGGGGGACTTTGGGGCCAGCAAA
 CGCCTGCAGACGATCTGTATGTGCGGGACGGGCATGCGCTCCGTCCTGGCACACCC
 TACTGGATGAGCCCTGAGGTGATCAGCGGCGAGGGCTATGGAAGGAAAGCAGACGT
 GTGGAGCCTGGGCTGCACTGTGGTGGAGATGCTGACAGAGAAACCACCGTGGGCAG
 AGTATGAAGCTATGGCCGCCATCTTCAAGATTGCCACCCAGCCCACCAATCCTCAGC
 TGCCCTCCCACATCTCTGAACATGGCCGGGACTTCCTGAGGCGCATTTTTGTGGAGG
 CTCGCCAGAGACCTTCAGCTGAGGAGCTGCTCA
 CACACCACTTTGCACAGCTCATGTACTGA

CDS MEKK4 человека (SEQ ID NO: 22)

ATGAGAGAAGCCGCTGCCGCGCTGGTCCCTCCTCCCGCCTTTGCCGTCACGCC
 TGCCGCCGCCATGGAGGAGCCGCCGCCACCGCCGCCGCCGCCACCACCGCCACCGG
 AACCCGAGACCGAGTCAGAACCCGAGTGCTGCTTGGCGGCGAGGCAAGAGGGCAC
 ATTGGGAGATTCAGCTTGCAAGAGTCTGAATCTGATCTAGAAGACTTCTCCGATGA
 AACAAATACAGAGAATCTTTATGGTACCTCTCCCCCAGCACACCTCGACAGATGAA
 ACGCATGTCAACCAAACATCAGAGGAATAATGTGGGGAGGCCAGCCAGTCGGTCTA
 ATTTGAAAGAAAAAATGAATGCACCAAATCAGCCTCCACATAAAGACACTGGAAAA

ACAGTGGAGAATGTGGAAGAATACAGCTATAAGCAGGAGAAAAAGATCCGAGCAG
 CTCTTAGAACAAACAGAGCGTGATCATAAAAAAATGTACAGTGCTCATTTCATGTTAG
 ACTCAGTGGGTGGATCTTTGCCAAAAAATCAATTCCAGATGTGGATCTCAATAAGC
 CTTACCTCAGCCTTGGCTGTAGCAATGCTAAGCTTCCAGTATCTGTGCCCATGCCTAT
 AGCCAGACCTGCACGCCAGACTTCTAGGACTGACTGTCCAGCAGATCGTTTAAAGTT
 TTTTGAACTTTACGACTTTTGCTAAAGCTTACCTCAGTCTCAAAGAAAAAAGACAG
 GGAGCAAAGAGGACAAGAAAATACGTCTGGTTTCTGGCTTAACCGATCTAACGAAC
 TGATCTGGTTAGAGCTACAAGCCTGGCATGCAGGACGGACAATTAACGACCAGGAC
 TTCTTTTATATACAGCCCGTCAAGCCATCCCAGATATTATTAATGAAATCCTTACTT
 TCAAAGTCGACTATGGGAGCTTCGCCTTTGTTAGAGATAGAGCTGGTTTTAATGGTA
 CTTCAGTAGAAGGGCAGTGCAAAGCCACTCCTGGAACAAAGATTGTAGGTTACTCA
 ACACATCATGAGCATCTCCAACGCCAGAGGGTCTCATTTGAGCAGGTAAAACGGAT
 AATGGAGCTGCTAGAGTACATAGAAGCACTTTATCCATCATTGCAGGCTCTTCAGAA
 GGACTATGAAAAATATGCTGCAAAAGACTTCCAGGACAGGGTGCAGGCACTCTGTT
 TGTGGTTAAACATCACAAAAGACTTAAATCAGAAATTAAGGATTATGGGCACTGTTT
 TGGGCATCAAGAATTTATCAGACATTGGCTGGCCAGTGTTTGAAATCCCTTCCCTC
 GACCATCCAAAGGTAATGAGCCGGAGTATGAGGGTGATGACACAGAAGGAGAATT
 AAAGGAGTTGGAAGTAGTACGGATGAGAGTGAAGAAGAACAATCTCTGATCCTA
 GGGTACCGGAAATCAGACAGCCCATAGATAACAGCTTCGACATCCAGTCGCGGGAC
 TGCATATCCAAGAAGCTTGAGAGGCTCGAATCTGAGGATGATTCTCTTGGCTGGGGA
 GCACCAGACTGGAGCACAGAAGCAGGCTTTAGTAGACATTGTCTGACTTCTATTTAT
 AGACCATTTGTAGACAAAGCACTGAAGCAGATGGGGTTAAGAAAGTTAATTTTAAG
 ACTTCACAAGCTAATGGATGGTTCCTTGCAAAGGGCACGTATAGCATTGGTAAAGA
 ACGATCGTCCAGTGGAGTTTTCTGAATTTCCAGATCCCATGTGGGGTTCAGATTATG
 TGCAGTTGTCAAGGACACCACCTTCATCTGAGGAGAAATGCAGTGCTGTGTCTGGG
 AGGAGCTGAAGGCCATGGATTTACCTTCATTGCAACCTGCCTTCCTAGTTCTCTGCC
 GAGTCCTTCTGAATGTCATACATGAGTGTCTGAAGTTAAGATTGGAGCAGAGACCTG
 CTGGAGAACCATCTCTCTTGAGTATTAAGCAGCTGGTGAGAGAGTGTAAAGGAGTGC
 CTGAAGGGCGG
 CCTGCTGATGAAGCAGTACTACCAGTTCATGCTGCAGGAGGTTCTGGAGGACTTGGA
 GAAGCCCGACTGCAACATTGACGCTTTTGAAGAGGATCTACATAAAATGCTTATGGT
 GTATTTTGATTACATGAGAAGCTGGATCCAAATGCTACAGCAATTACCTCAAGCATC
 GCATAGTTTAAAAAATCTGTTAGAAGAAGAATGGAATTTACCAAAGAAATAACTC
 ATTACATACGGGGAGGAGAAGCACAGGCCGGGAAGCTTTTCTGTGACATTGCAGGA
 ATGCTGCTGAAATCTACAGGAAGTTTTTTAGAAATTTGGCTTACAGGAGAGCTGTGCT
 GAATTTTGGACTAGTGCGGATGACAGCAGTGCTTCCGACGAAATCAGGAGGTCTGTT
 ATAGAGATCAGTCGAGCCCTGAAGGAGCTCTTCCATGAAGCCAGAGAAAGGGCTTC
 CAAAGCACTTGGATTTGCTAAAATGTTGAGAAAGGACCTGGAAATAGCAGCAGAAT
 TCAGGCTTTCAGCCCCAGTTAGAGACCTCCTGGATGTTCTGAAATCAAAACAGTATG
 TCAAGGTGCAAATCCTGGGTTAGAAAACCTTGCAAATGTTTGTTCAGACACTCTTG

CTGAGGAGAAGAGTATTATTTTGCAGTTACTCAATGCAGCTGCAGGAAAGGACTGTT
CAAAAGATTGAGATGACGTACTCATCGATGCCTATCTGCTTCTGACCAAGCACGGTG
ATCGAGCCCGTGATTGAGAGGACAGCTGGGGCACCTGGGAGGCACAGCCTGTCAA
GTCGTGCCTCAGGTGGAGACTGTTGACACCCTGAGAAGCATGCAGGTGGATAATCTT
TACTAGTTGTCATGCAGTCTGCGCATCTCACAATTCAGAGAAAAGCTTTCCAGCAG
TCCATTGAGGGACTTATGACTCTGTGCCAGGAGCAGACATCCAGTCAGCCGGTCATC
GCCAAAGCTTTGCAGCAGCTGAAGAATGATGCATTGGAGCTATGCAACAGGATAAG
CAATGCCATTGACCGCGTGGACCACATGTTACATCAGAATTTGATGCTGAGGTTGA
TGAATCTGAATCTGTCACCTTGCAACAGTACTACCGAGAAGCAATGATTCAGGGGTA
CAATTTTGGATTTGAGTATCATAAAGAAGTTGTTTCGTTTGATGTCTGGGGAGTTTAG
ACAGAAGAT
AGGAGACAAATATATAAGCTTTGCCCGGAAGTGGATGAATTATGTCCTGACTAAAT
GTGAGAGTGGTAGAGGTACAAGACCCAGGTGGGCGACTCAAGGATTTGATTTTCTA
CAAGCAATTGAACCTGCCTTTATTTGAGCTTTACCAGAAGATGACTTCTTGAGTTTAC
AAGCCTTGATGAATGAATGCATTGGCCATGTCATAGGAAAACACACAGTCCTGTTA
CAGGTTTGTACCTTGCCATTCATCGGAACAGCCCCCGTCTATGAAGGTACCTCGAT
GCCATAGTGACCCTCCTAACCCACACCTCATTATCCCCACTCCAGAGGGATTGAGCA
CTCGGAGCATGCCTTCCGACGCGCGGAGCCATGGCAGCCCTGCTGCTGCTGCTGCTG
CTGCTGCTGCTGCTGTTGCTGCCAGTCGGCCCAGCCCCTCTGGTGGTGACTCTGTGCT
GCCAAATCCATCAGCAGTGCCCATGATACCAGGGGTTCCAGCGTTCCCTGAAAATG
ATCGATTGGCTTCCATAGCTGCTGAATTGCAGTTTAGGTCCCTGAGTCGTCCTCAA
GCCCCACGGAGGAGCGAGATGAACCAGCATATCCAAGAGGAGATTCAAGTGGGTCC
ACAAGAAGAAGTTGGGAACCTCGGACACTAATCAGCCAGAGTAAAGATACTGCTTC
TAACTAGGACCCATAGAAGCTATCCAGAAGTCAGTCCGATTGTTTGAAGAAAAGA
GGTACCGAGAAATGAGGAGAAAGAATATCATTGGTCAAGTTTGTGATACGCCTAAG
TCCTATGATAATGTTATGCACGTTGGCTTGAGGAAGGTGACCTCAAATGGCAAAGA
GGAAACAAAATTGGAGAAGGCCAGTATGGGAAGGTGTACACCTGCATCAGCGTCGA
CACCGGGGAGCTGATGGCCATGAAAGAGATTTCGATTTCAACCTAATGACCATAAGA
CTATCAAGGAACTGCAGACGAATTGAAAATATTCGAAGGCATCAAACACCCCAAT
CTGGTTTCGGTATTTTGGTGTGGAGCTCCATAGAGAAGAAATGTACATCTTCATGGAG
TACTGCGATGAGGGGACTTTAGAAGAGGTGTCAAGGCTGGGACTTCAGGAACATGT
GATTAGGCTGTATTCAAAGCAGATCACCATTGCGATCAACGTCCTCCATGAGCATGG
CATAGTCCACCGTGACATTAAAGGTGCCAATATCTTCCTTACCTCATCTGGATTAAT
CAAACCTGGGAGATTTTGGATGTTGAGTAAAGCTCAAAAACAATGCCAGACCATGC
CTGGTGAAGTGAACAGCACCTGGGGACAGCAGCATACATGGCACCTGAAGTCATC
ACTCGTGCCAAAGGAGAGGGCCATGGGCGTGCGGCCGACATCTGGAGTCTGGGGTG
TGTTGTCATAGAGATGGTGAAGAGGCCTTGGCATGAGTATGAGCACAACCT
TTCAAATTATGTATAAAGTGGGGATGGGACATAAGCCACCAATCCCTGAAAGATTA
AGCCCTGAAGGAAAGGACTTCCTTTCTCACTGCCTTGAGAGTGACCCAAAGATGAG
ATGGACCGCCAGCCAGCTCCTCGACCATTTCGTTTGTCAA

GGTTTGCACAGATGAAGAATG

CDS MEKK 6 человека (SEQ ID NO: 23)

ATGGCGGGGCGTGTCCCCGGTCCGGGGCGGAGCGCGCCGGCAGCTGCTGGC
AGGACCCGCTGGCCGTGGCGCTGAGCCGGGGCCGGCAGCTCGCGGCGCCCCGGGC
CGGGGCTGCGCGCGGAGCCGGCCGCTCAGCGTGGTCTACGTGCTGACCCGGGAGCC
GCAGCCCGGGCTCGAGCCTCGGGAGGGAACCGAGGCGGAGCCGCTGCCCTGCGCT
GCCTGCGCGAGGCTTGC GCGCAGGTCCCCGGCCGCGGCCGCCCCCGCAGCTGCGC
AGCCTGCCCTTCGGGACGCTGGAGCTAGGCGACACCGCGGCTCTGGATGCCTTCTAC
AACGCGGATGTGGTGGTGCTGGAGGTGAGCAGCTCGCTGGTACAGCCCTCCCTGTTC
TACCACCTTGGTGTGCGTGAGAGCTTCAGCATGACCAACAATGTGCTCCTCTGCTCC
CAGGCCGACCTCCCTGACCTGCAGGCCCTGCGGGAGGATGTTTTCCAGAAGAACTC
GGATTGCGTTGGCAGCTACACACTGATCCCCTATGTGGTGACGGCCACTGGTCGGGT
GCTGTGTGGTGATGCAGGCCTTCTGCGGGGCTGGCTGATGGGCTGGTACAGGCTGG
AGTGGGGACCGAGGCCCTGCTCACTCCCCTGGTGGGCGGCTTGCCCGCCTGCTGGA
GGCCACACCCACAGACTCTTGTGGCTATTTCCGGGAGACCATTTCGGCGGGACATCCG
GCAGGCGCGGGAGCGGTTCAGTGGGCCACAGCTGCGGCAGGAGCTGGCTC
GCCTGCAGCGGAGACTGGACAGCGTGAGCTGCTGAGCCCCGACATCATCATGAAC
TTGCTGCTCTCCTACCGCGATGTGCAGGACTACTCGGCCATCATTGAGCTGGTGGAG
ACGCTGCAGGCCTTGCCACCTGTGATGTGGCCGAGCAGCATAATGTCTGCTTCCAC
TACACTTTTGCCCTCAACCGGAGGAACAGGCCTGGGGACCGGGCGAAGGCCCTGTC
TGTGCTGCTGCCGCTGGTACAGCTTGAGGGCTCTGTGGCGCCCGATCTGTACTGCAT
GTGTGGCCGTATCTACAAGGACATGTTCTTCAGCTCGGGTTTCCAGGATGCTGGGCA
CCGGGAGCAGGCCTATCACTGGTATCGCAAGGCTTTTGACGTAGAGCCCAGCCTTCA
CTCAGGCATCAATGCAGCTGTGCTCCTCATTGCTGCCGGGCAGCACTTTGAGGATTC
CAAAGAGCTCCGGCTAATAGGCATGAAGCTGGGCTGCCTGCTGGCCCCGAAAGGCT
GCGTGGAAGAAGATGCAGTATTACTGGGATGTGGGTTTCTACCTGGGAGCCCAGATC
CTCGCCAATGACCCACCCAGGTGGTGCTGGCTGCAGAGCAGCTGTATAAGCTCAAT
GCCCCCATATGGTACCTGGTGTCCGTGATGGAGACCTTCTGCTCTACCAGCACTTC
AGGCCCACGCCAGAGCCCCCTGGAGGGCCACCACGCCGTGCCCACTTCTGGCTCCA
CTTCTTGCTACAGTCCTGCCAACCATTCAAGACAGCCTGTGCCCAGGGCGACCAGTG
CTTGGTGCTGGTCCTGGAGATGAACAAGGTGCTGCTGCCTGCAAAGCTCGAGGTTCC
GGGTACTGACCCAGTAAGCACAGTGACCCTGAGCCTGCTGGAGCCTGAGACCCAGG
ACATTCCCTCCAGCTGGACCTTCCCAGTCGCCTCCATATGCGGAGTCAGCGCCTCAA
AGCGCGACGAGCGCTGCTGCTTCTCTATGCAC'TCCCCCGGCTCAGGACG'TCCAGC
TGTGCTTCCCCAGCGTAGGGCACTGCCAGTGGTTCTGCGGCCTGATCCAGGCCTGGG
TGACGAACCCGGATTCCACGGCGCCCGCGGAGGAGGCGGAGGGCGCGGGGGAGAT
GTTGGAGTTTGATTATGA
GTACACGGAGACGGGCGAGCGGCTGGTGCTGGGCAAGGGCACGTATGGGGTGGTGT
ACGCGGGCCGCGATCGCCACACGAGGGTGCGCATCGCCATCAAGGAGATCCCGGAG
CGGGACAGCAGGTTCTCTCAGCCCCTGCATGAAGAGATCGCTCTTCACAGACGCCTG

CGCCACAAGAACATAGTGCGCTATCTGGGCTCAGCTAGCCAGGGCGGCTACCTTAA
 GATCTTCATGGAGGAAGTGCCTGGAGGCAGCCTGTCCTCCTTGCTGCGGTGCGGTGTG
 GGGACCCCTGAAGGACAACGAGAGCACCATCAGTTTCTACACCCGCCAGATCCTGC
 AGGGACTTGGCTACTTGCACGACAACCACATCGTGCACAGGGACATAAAAGGGGAC
 AATGTGCTGATCAACACCTTCAGTGGGCTGCTCAAGATTTCTGACTTCGGCACCTCC
 AAGCGGCTGGCAGGCATCACACCTTGCAGTGCAGACCTTCACAGGAACTCTGCAGTA
 TATGGCCCCAGAAATCATTGACCAGGGCCCCACGCGGGTATGGGAAAGCAGCTGACA
 TCTGGTCACTGGGCTGCACTGTCAATTGAGATGGCCACAGGTCGCCCCCCTTCCACG
 AGCTCGGGAGCCCCACAGGCTGCCATGTTTCAGGTGGGTATGTACAAGGTCCATCCGC
 CAATGCCCAGCTCTCTGTGCGGCCGAGGCCCAAGCCTTTCTCCTCCGAACCTTTTGAGC
 CAGACCCCCGCTCCGAGCCAGCGCCCAGACACTGCTGGGGGACCCCTTCTGCAG
 CCTGGGAAAAGGAGCCGCAGCCCCAGCTCCCCACGACATGCTCCACGGCCCTCAGA
 TGCCCCCTTCTGCCAGTCCCACTCCTTCAGCCAACTCAACCACCCAGTCTCAGACATTG
 CCGTGCCCTCAGGCACCTCTCAGCACCCACCCAGCCCCCGAAGCGCTGCCTCAGT
 TATGGGGGCACCAGCCAGCTCCGGGTGCCCGAGGAGCCTGCGGCCGAGGAGCCTGC
 GTCTCCGGAGGAGAGTTTCGGGGCTGAGCCTGCTGCACCAGGAGAGCAAGCGTCGGG
 CCATGCTGGCCGCAGTATTGGAGCAGGAGCTGCCAGCGCTGGCGGAGAATCTGCAC
 CAGGAGCAGAAGCAAGAGCAGGGGGCCCGTCTGGGCAGAAACCATGTGGAAGAGC
 TGCTGCGCTGCCTCGGGGCACACATCCACACTCCCAACCGCCGGCAGCTCGCCCAGG
 AGCTGCGGGCGCTGCAAGGACGGCTGAGGGCCCAGGGCCTTGGGCCTGCGCTTCTG
 CACAGACCGCTGTTTGCCCTCCCGGATGCGGTGAAGCAGATCCTCCGCAAGCGCCAG
 ATCCGTCCACACTGGATGTTCTGTTCTGGACTCACTGCTCAGCCGTGCTGTGCGGGCA
 GCCCTGGGTGTGCTAGGACCGGAGGTGGAGAAGGAGGCGGTCTCACCGAGGTGAGA
 GGAGCTGAGTAATGAAGGGGACTCCCAGCAGAGCCCAGGCCAGCAGAGCCCCGCTTC
 CGGTGGAGCCCCGAGCAGGGCCCCGCTCCTCTGATGGTGCAGCTGAGCCTCTTGAGG
 GCAGAGACTGATCGGCTGCGCGAAATCCTGG
 CGGGGAAGGAACGGGAGTACCAGGCCCTGGTGCAGCGGGCTCTACAGCGGCTGAAT
 GAGGAAGCCCGGACCTATGTCCTGGCCCCAGAGCCTCCAAGTCTCTTTCAACGGAC
 CAGGGCCTGGTGCAGTGGCTACAGGAACTGAATGTGGATTACAGGCACCATCCAAAT
 GCTGTTGAACCATAGCTTCACCTCCACACTCTGCTCACCTATGCCACTCGAGATGA
 CCTCATCTACACCCGCATCAGGGGAGGGATGGTATGCCGCATCTGGAGGGCCATCTT
 GGCACAGCGAGCAGGATCCACACCAAGTCACCTCTGGACCCTGA

CDS MEKK7 человека (SEQ ID NO: 24)

ATGTCTACAGCCTCTGCCGCCTCCTCCTCCTCCTCGTCTTCGGCCGGTGAGAT
 GATCGAAGCCCCTTCCCAGGTCCTCAACTTTGAAGAGATCGACTACAAGGAGATCG
 AGGTGGAAGAGGTTGTTGGAAGAGGAGCCTTTGGAGTTGTTTGCAAAGCTAAGTGG
 AGAGCAAAAGATGTTGCTATTAAACAAATAGAAAGTGAATCTGAGAGGAAAGCGTT
 TATTGTAGAGCTTCGGCAGTTATCCCGTGTGAACCATCCTA
 ATATTGTAAAGCTTTATGGAGCCTGCTTGAATCCAGTGTGTCTTGTGATGGAATATG
 CTGAAGGGGGCTCTTTATATAATGTGCTGCATGGTGTGCTGAACCATTGCCATATTATA

CTGCTGCCCACGCAATGAGTTGGTGTTCACAGTGTCCCAAGGAGTGGCTTATCTTC
ACAGCATGCAACCCAAAGCGCTAATTCACAGGGACCTGAAACCACCAAACCTACTG
CTGGTTGCAGGGGGGACAGTTCTAAAAATTTGTGATTTTGGTACAGCCTGTGACATT
CAGACACACATGACCAATAACAAGGGGAGTGCTGCTTGGATGGCACCTGAAGTTTT
TGAAGGTAGTAATTACAGTGAAAAATGTGACGTCTTCAGCTGGGGTATTATCTTTG
GGAAGTGATAACGCGTCGGAAAC
CCTTTGATGAGATTGGTGGCCCAGCTTTCCGAATCATGTGGGCTGTTCATAATGGTA
CTCGACCACCCTGATAAAAAATTTACCTAAGCCCATTGAGAGCCTGATGACTCGTT
GTTGGTCTAAAGATCCTTCCCAGCGCCCTTCAATGGAGGAAATTGTGAAAAATAATGA
CTCACTTGATGCGGTACTTTCCAGGAGCAGATGAGCCATTACAGTATCCTTGTCACT
ATTGAGATGAAGGACAGAGCAACTCTGCCACCAGTACAGGCTCATTCATGGACATT
GCTTCTACAAATACGAGTAACAAAAGTGACACTAATATGGAGCAAGTTCCTGCCAC
AAATGATACTATTAAGCGCTTAGAATCAAAATTGTTGAAAAATCAGGCAAAGCAAC
AGAGTGAATCTGGACGTTTAAGCTTGGGAGCCTCCCGTGGGAGCAGTGTGGAGAGC
TTGCCCCCAACCTCTGAGGGCAAGAGGATGAGTGCTGACATGTCTGAAATAGAAGC
TAGGATCGCCGCAACCACAGGCAACGGACAGCCAAGACGTAGATCCATCCAAGACT
TGACTGTAAGTGAACAGAACCTGGTCAGGTGAGCAGTAGGTCATCCAGTCCCAGT
GTCAGAATGATTACTACCTCAGGACCAACCTCAGAAAAGCCAACCTCGAAGTCATCC
ATGGACCCCTGATGATTCCACAGATACCAATGGATCAGATAACTCCATCCCAATGGC
TTATCTTACACTGGATCACCAACTACAGCCTCTAGCACCGTGCCCAAACCTCCAAAGA
ATCTATGGCAGTGTTTGAACAGCATTGTAATGGCACAAGAATATATGAAAGTTC
AAACAGAAATTGCATTGTTATTACAGAGAAAGCAAGAACTAGTTGCAGAACTGGAC
CAGGATGAAAAGGACCAGCAAAATACATCTCGCCTGGTACAGGAACATAAAAAGCT
TTTAGATGAAAACAAAAGCCTTTCTACTTACTACCAGCAATGCAAAAAACAACCTAG
AGGTCATCAGAAGTCAGCAGCAGAAACGACAAGGCACTTCATGA

CDS MK2 человека (SEQ ID NO: 25)

ATGCTGTCCAACCTCCAGGGCCAGAGCCCGCCGGTGCCGTTCCCCGCCCGG
CCCCGCCCGCCGAGCCCCCACCCTGCCCTGCCGCACCCCCGGCGCAGCCGCCG
CGCCGCCCGCCGAGCAGTCCCGCAGTTCCACGTCAAGTCCGGCCTGCAGATCAAGA
AGAACGCCATCATCGATGACTACAAGGTCACCAGCCAGGTCTGGGGCTGGGCATC
AACGGCAAAGTTTTGCAGATCTTCAACAAGAGGACCCAGGAGAAATTCGCCCTCAA
AATGCTTCAGGACTGCCCCAAGGCCCCGAGGGAGGTGGAGCTGCACTGGCGGGCCT
CCCAGTGCCCGCACATCGTACGGATCGTGGATGTGTACGAGAATCTGTACGCAGGG
AGGAAGTGCCCTGCTGATTGTCATGGAATGTTTGGACGGTGGAGAACTCTTTAGCCGA
ATCCAGGATCGAGGAGACCAGGCATTACAGAAAGAGAAGCATCCGAAATCATGA
AGAGCATCGGTGAGGCCATCCAGTATCTGCATTCAATCAACATTGCCCATCGGGATG
TCAAGCCTGAGAATCTCTTATACACCTCCAAAAGGCCAACGCCATCCTGAACTCA
CTGACTTTGGCTTTGCCAAGGAAACCACCAGCCACAACCTTTGACCACTCCTTGTT
ATACACCGTACTATGTGGCTCCAGAAGTGCTGGGTCCAGAGAAGTATGACAAGTCC
TGTGACATGTGGTCCCTGGGTGTCATCATGTACATCCTGCTGTGTGGGTATCCCCCT

TCTACTCCAACCACGGCCTTGCCATCTCTCCGGGCATGAAGACTCGCATCCGAATGG
GCCAGTATGAATTTCCCAACCCAGAATGGTCAGAAGTATCAGAGGAAGTGAAGATG
CTCATTCGGAATCTGCTGAAAACAGAGCCCACCCAGAGAATGACCATCACCGAGTT
TATGAACCACCCTTGGATCATGCAATCAACAAAGGTCCCTCAAACCCCACTGCACAC
CAGCCGGGTCCCTGAAGGAGGACAAGGAGCGGTGGGAGGATGTCAAGGGGTGTCTTC
ATGACAAGAACAGCGACCAGGCCACTTGGCTGACCAGGTTGTGA

CDS MyD88 человека (SEQ ID NO: 26)

ATGCGACCCGACCGCGCTGAGGCTCCAGGACCGCCCGCCATGGCTGCAGGAG
GTCCCGGCGCGGGGTCTGCGGCCCGGTCTCCTCCACATCCTCCCTTCCCCTGGCTG
CTCTCAACATGCGAGTGCGGCGCCGCTGTCTCTGTTCTTGAACGTGCGGACACAGG
TGGCGGCCGACTGGACCGCGCTGGCGGAGGAGATGGACTTTGAGTACTTGAGATC
CGGCAACTGGAGACACAAGCGGACCCCACTGGCAGGCTGCTGGACGCTGGCAGGG
ACGCCCTGGCGCCTCTGTAGGCCGACTGCTCGAGCTGCTTACCAAGCTGGGCCGCGA
CGACGTGCTGCTGGAGCTGGGACCCAGCATTGAGGAGGATTGCCAAAAGTATATCT
TGAAGCAGCAGCAGGAGGAGGCTGAGAAGCCTTTACAGGTGGCCGCTGTAGACAGC
AGTGTCCACGGACAGCAGAGCTGGCGGGCATCACCACTTGATGACCCCTGGG
GCATATGCCTGAGCGTTTCGATGCCTTCATCTGCTATTGCCCCAGCGACATCCAGTTT
GTGCAGGAGATGATCCGGCAACTGGAACAGACAACTATCGACTGAAGTTGTGTGT
GTCTGACCGGATGTCCTGCCTGGCACCTGTGTCTGGTCTATTGCTAGTGAGCTCATC
GAAAAGAGGTTGGCTAGAAGGCCACGGGGTGGGTGCCGCCGGATGGTGGTGGTTGT
CTCTGATGATTACCTGCAGAGCAAGGAATGTGACTTCCAGACCAAATTTGCACTCAG
CCTCTCTCCAGGTGCCCATCAGAAGCGACTGATCCCCATCAAGTACAAGGCAATGA
AGAAAGAGTTCCCCAGCATCCTGAGGTTTCATCACTGTCTGCGACTACACCAACCCCT
GCACCAAATCTTGGTTCTGGACTCGCCTTGCCAAGGCCTTGTCCCTGCCCTGA

CDS NF-κB человека (SEQ ID NO: 27)

ATGGCAGAAGATGATCCATATTTGGGAAGGCCTGAACAAATGTTTCATTTGG
ATCCTTCTTTGACTCATACAATATTTAATCCAGAAGTATTTCAACCACAGATGGCAC
TGCCAACAGATGGCCCATACCTTCAAATATTAGAGCAACCTAAACAGAGAGGATTT
CGTTTCCGTTATGTATGTGAAGGCCCATCCCATGGTGGACTACCTGGTGCCTCTAGT
GAAAAGAACAAGAAGTCTTACCCTCAGGTCAAAATCTGCAACTATGTGGGACCAGC
AAAGGTTATTGTTTCAGTTGGTCACAAATGGAAAAAATATCCACCTGCATGCCACAG
CCTGGTGGGAAAACACTGTGAGGATGGGATCTGCACTGTAAGTGTGGACCCAAGG
ACATGGTGGTTCGGCTTCGCAAACCTGGGTATACTTCATGTGACAAAGAAAAAAGTA
TTTGAAACACTGGAAGCACGAATGACAGAGGCGTGTATAAGGGGCTATAATCCTGG
ACTCTTGGTGCACCTGACCTTGCCATTTGCAAGCAGAAGGTGGAGGGGACCGGC
AGCTGGGAGATCGGGAAAAAGAGCTAATCCGCCAAGCAGCTCTGCAGCAGACCAA
GGAGATGGACCTCAGCGTGGTGC GGCTCATGTTTACAGCTTTTCTTCCGGATAGCAC
TGGCAGCTTCACAAGGCGCCTGGAACCCGTGGTATCAGACGCCATCTATGACAGTA
AAGCCCCCAATGCATCCAACCTGAAAATTGTAAGAATGGACAGGACAGCTGGATGT
GTGACTGGAGGGGAGGAAATTTATCTTCTTTGTGACAAAGTTCAGAAAGATGACAT

CCAGATTCGATTTTATGAAGAGGAAGAAAATGGTGGAGTCTGGGAAGGATTTGGAG
ATTTTTCCCCCACAGATGTTTCATAGACAATTTGCCATTGTCTTCAAAACTCCAAAGTA
TAAAGATATTAATATTACAAAACCAGCCTCTGTGTTTGTCCAGCTTCGGAGGAAATC
TGACTTGGAAACTAGTGAACCAAAACCTTTCCCTCTACTATCCTGAAATCAAAGATAA
AGAAGAAGTGCAGAGGAAACGTCAGAAGCTCATGCCCAATTTTTCGGATAGTTTCG
GCGGTGGTAGTGGTGTCTGGAGCTGGAGGCGGAGGCATGTTTGGTAGTGGCGGTGGA
GGAGGGGGCACTGGAAGTACAGGTCCAGGGTATAGCTTCCCACACTATGGATTTCC
TACTTATGGTGGGATTACTTTCCATCCTGGAACACTAAATCTAATGCTGGGATGAA
GCATGGAACCATGGACACTGAATCTAAAAAGGACCCTGAAGGTTGTGACAAAAGTG
ATGACAAAAACACTGTAAACCTCTTTGGGAAAGTTATTGAAACCACAGAGCAAGAT
CAGGAGCCCAGCGAGGCCACCGTTGGGAATGGTGAGGTCACTCTAACGTATGCAAC
AGGAACAAAAGAAGAGAGTGTCTGGAGTTCAGGATAACCTCTTTCTAGAGAAGGCTA
TGCAGCTTGCAAAGAGGCATGCCAATGCCCTTTTCGACTACGCGGTGACAGGAGAC
GTGAAGATGCTGCTGGCCGTCCAGCGCCATCTCACTGCTGTGCAGGATGAGAATGG
GGACAGTGTCTTACACTTAGCAATCATCCACCTTCATTCTCAACTTGTGAGGGATCT
ACTAGAAGTCACATCTGGTTTGATTTCTGATGACATTATCAACATGAGAAATGATCT
GTACCAGACGCCCTTGCACTTGGCAGTGATCACTAAGCAGGAAGATGTGGTGGAGG
ATTTGCTGAGGGCTGGGGCCGACCTGAGCCTTCTGGACCGCTTGGGTAACCTCTGTTT
TGCACCTAGCTGCCAAAGAAGGACATGATAAAGTTCTCAGTATCTTACTCAAGCACA
AAAAGGCAGCACTACTTCTTGACCACCCCAACGGGGACGGTCTGAATGCCATTATC
TAGCCATGATGAGCAATAGCCTGCCATGTTTGCTGCTGCTGGTGGCCGCTGGGGCTG
ACGTCAATGCTCAGGAGCAGAAGTCCGGGCGCACAGCACTGCACCTGGCTGTGGAG
CACGACAACATCTCATTGGCAGGCTGCCTGCTCCTGGAGGGTGATGCCCATGTGGAC
AGTACTACCTACGATGGAACCACACCCCTGCATATAGCAGCTGGGAGAGGGTCCAC
CAGGCTGGCAGCTCTTCTCAAAGCAGCAGGAGCAGATCCCCTGGTGGAGAACTTTG
AGCCTCTCTATGACCTGGATGACTCTTGGGAAAATGCAGGAGAGGATGAAGGAGTT
GTGCCTGGAACCACGCCTCTAGATATGGCCACCAGCTGGCAGGTATTTGACATATTA
AATGGGAAACCATATGAGCCAGAGTTTACATCTGATGATTTACTAGCACAAAGGAGA
CATGAAACAGCTGGCTGAAGATGTGAAGCTGCAGCTGTATAAGTTACTAGAAATTC
CTGATCCAGACAAAAACTGGGCTACTCTGGCGCAGAAATTAGGTCTGGGGATACTT
AATAATGCCTTCCGGCTGAGTCCTGCTCCTTCCAAAACACTTATGGACAACATATGAG
GTCTCTGGGGGTACAGTCAGAGAGCTGGTGGAGGCCCTGAGACAAATGGGCTACAC
CGAAGCAATTGAAGTGATCCAGGCAGCCTCCAGCCCAGTGAAGACCACCTCTCAGG
CCCACTCGCTGCCTCTCTCGCTGCCTCCACAAGGCAGCAAATAGACGAGCTCCGAG
ACAGTGACAGTGTCTGCGACAGCGGCGTGGAGACATCCTTCCGCAAACTCAGCTTTA
CCGAGTCTCTGACCAGTGGTGCCTCACTGCTAACTCTCAACAAAATGCCCCATGATT
ATGGGCAGGAAGGACCTCTAGAAGGCAAAATTTAG

CDS NIK человека (SEQ ID NO: 28)

ATGGCAGTGATGGAAATGGCCTGCCCAGGTGCCCCTGGCTCAGCAGTGGGGC
AGCAGAAGGAACCTCCCAAGCCAAGGAGAAGACGCCGCACTGGGGAAGAAACA

GAGCTCCGTCTACAAGCTTGAGGCCGTGGAGAAGAGCCCTGTGTTCTGCGGAAAGT
GGGAGATCCTGAATGACGTGATTACCAAGGGCACAGCCAAGGAAGGCTCCGAGGCA
GGGCCAGCTGCCATCTCTATCATCGCCCAGGCTGAGTGTGAGAATAGCCAAGAGTTC
AGCCCCACCTTTTCAGAACGCATTTTCATCGCTGGGTCCAAACAGTACAGCCAGTCC
GAGAGTCTTGATCAGATCCCCAACAAATGTGGCCCATGCTACAGAGGGCAAAATGGC
CCGTGTGTGTTGGAAGGGAAAGCGTCGCAGCAAAGCCCCGGAAGAAACGGAAGAAG
AAGAGCTCAAAGTCCCTGGCTCATGCAGGAGTGGCCTTGGCCAAACCCCTCCCCAG
GACCCCTGAGCAGGAGAGCTGCACCATCCCAGTGCAGGAGGATGAGTCTCCACTCG
GCGCCCCATATGTTAGAAACACCCCGCAGTTCACCAAGCCTCTGAAGGAACCAGGC
CTTGGGCAACTCTGTTTTAAGCAGCTTGGCGAGGGCCTACGGCCGGCTCTGCCTCGA
TCAGAACTCCACAACTGATCAGCCCCCTTGCAATGTCTGAACCACGTGTGGAAACTG
CACCACCCCCAGGACGGAGGGCCCCCTGCCCTGCCACGCACCCCTTCCCCATAGC
AGACTGCCTCATCCCTTCCCATTCCACCCTCTCCAGCCCTGGAAACCTCACCCCTCTGG
AGTCCTTCCTGGGCAAACTGGCCTGTGTAGACAGCCAGAAACCCCTTGCTGACCCAC
ACCTGAGCAAACTGGCCTGTGTAGACAGTCCAAAGCCCCCTGCCTGGCCCCACACCTG
GAGCCCAGCTGCCTGTCTCGTGGTGGCCATGAGAAGTTTTCTGTGGAGGAATACCTA
GTGCATGCTCTGCAAGGCAGCGTGAGCTCAGGCCAGGCCACAGCCTGACCAGCCT
GGCCAAGACCTGGGCAGCAAGGGGCTCCAGATCCCGGGAGCCCAGCCCCAAAAGT
AGGACAACGAGGGGTGTCCTGCTCACTGAGAACTCAAGCCAGTGGATTATGAGTAC
CGAGAAGAAGTCCACTGGGCCACGCACCAGCTCCGCCTGGGCAGAGGCTCCTTCGG
AGAGGTGCACAGGATGGAGGACAAGCAGACTGGCTTCCAGTGCCTGTCAAAAAGG
TGCGGCTGGAAGTATTTGCGGCAGAGGAGCTGATGGCATGTGCAGGATTGACCTCA
CCCAGAATTGTCCCTTTGTATGGAGCTGTGAGAGAAGGGCCTTGGGTCAACATCTTC
ATGGAGCTGCTGGAAGGTGGCTCCCTGGGCCAGCTGGTCAAGGAGCAGGGCTGTCT
CCCAGAGGACCGGGCCCTGTACTACCTGGGCCAGGCCCTGGAGGGTCTG
GAATACCTCCACTCACGAAGGATTCTGCATGGGGACGTCAAAGCTGACAACGTGCT
CCTGTCCAGCGATGGGAGCCACGCAGCCCTCTGTGACTTTGGCCATGCTGTGTGTCT
TCAACCTGATGGCCTGGGAAAGTCCTTGCTCACAGGGGACTACATCCCTGGCACAG
AGACCCACATGGCTCCGGAGGTGGTGTGGGCAGGAGCTGCGACGCCAAGGTGGAT
GTCTGGAGCAGCTGCTGTATGATGCTGCACATGCTCAACGGCTGCCACCCCTGGACT
CAGTTCTTCCGAGGGCCGCTCTGCCTCAAGATTGCCAGCGAGCCTCCGCCTGTGAGG
GAGATCCCACCCTCCTGCGCCCCCTCTACAGCCCAGGCCATCCAAGAGGGGGCTGAG
GAAAGAGCCCATCCACCGCGTGTCTGCAGCGGAGCTGGGAGGGAAGGTGAACCGG
GCACTACAGCAAGTGGGAGGTCTGAAGAGCCCTTGGAGGGGAGAATATAAAGAAC
CAAGACATCCACCGCCAAATCAAGCCAATTACCACCAGACCCTCCATGCCCAGCCG
AGAGAGCTTTCGCCAAGGGCCCCAGGGCCCCGGCCAGCTGAGGAGACAACAGGCA
GAGCCCCAAGCTCCAGCCTCCTCTCCACCAGAGCCCCAGAGCCAAACAAGTCTC
CTCCCTTGACTTTGAGCAAGGAGGAGTCTGGGATGTGGGAACCCTTACCTCTGTCCT
CCCTGGAGCCAGCCCTGCCAGAAACCCAGCTCACCAGAGCGGAAAGCAACCGTC
CCGAGCAGGAAGTGCAGCAGCTGGAAATAGAATTATTCCTCAACAGCCTGTCCCA

GCCATTTTCTCTGGAGGAGCAGGAGCAAATTCTCTCGTGCCTCAGCATCGACAGCCT
 CTCCCTGTGCGATGACAGTGAGAAGAACCCATCAAAGGCCTCTCAAAGCTCGCGGG
 ACACCCTGAGCTCAGGCGTACACTCCTGGAGCAGCCAGGCCGAGGCTCGAAGCTCC
 AGCTGGAACATGGTGCTGGCCCGGGGGCGGCCACCGACACCCCAAGCTATTTCAA
 TGGTGTGAAAGTCCAAATACAGTCTCTTAATGGTGAACACCTGCACATCCGGGAGTT
 CCACCGGGTCAAAGTGGGAGACATCGCCACTGGCATCAGCAGCCAGATCCCAGCTG
 CAGCCTTCAGCTTGGTCACCAAAGACGGGCAGCCTGTTGCTACGACATGGAGGTG
 CCAGACTCGGGCATCGACCTGCAGTGCACACTGGCCCCCTGATGGCAGCTTCGCCTGG
 AGCTGGAGGGTCAAGCATGGCCAGCTGGAGAACAGGCCCTAA

CDS p38 человека (SEQ ID NO: 29)

ATGTCTCAGGAGAGGCCACGTTCTACCGGCAGGAGCTGAACAAGACAATCT
 GGGAGGTGCCCCGAGCGTTACCAGAACCTGTCTCCAGTGGGCTCTGGCGCCTATGGCT
 CTGTGTGTGCTGCTTTTGACACAAAAACGGGGTTACGTGTGGCAGTGAAGAAGCTCT
 CCAGACCATTTCACTCCATCATTCATGCGAAAAAGAACCTACAGAGAACTGCGGTTAC
 TTAAACATATGAAACATGAAAATGTGATTGGTCTGTTGGACGTTTTTACACCTGCAA
 GGTCTCTGGAGGAATTCAATGATGTGTATCTGGTGACCCATCTCATGGGGGCAGATC
 TGAACAACATTGTGAAATGTCAGAAGCTTACAGATGACCATGTTTCAGTTCCTTATCT
 ACCAAATTCTCCGAGGTCTAAAGTATATACATTCAGCTGACATAATTCACAGGGACC
 TAAAACCTAGTAATCTAGCTGTGAATGAAGACTGTGAGCTGAAGATTCTGGATTTTG
 GACTGGCTCGGCACACAGATGATGAAATGACAGGCTACGTGGCCACTAGGTGGTAC
 AGGGCTCCTGAGATCATGCTGAACTGGATGCATTACAACCAGACAGTTGATATTTGG
 TCAGTGGGATGCATAATGGCCGAGCTGTTGACTGGAAGAACATTGTTTCTGGTACA
 GACCATATTAACCAGCTTCAGCAGATTATGCGTCTGACAGGAACACCCCCCGCTTAT
 CTCATTAACAGGATGCCAAGCCATGAGGCAAGAACTATATTCAGTCTTTGACTCAG
 ATGCCGAAGATGAACTTTGCGAATGTATTTATTGGTGCCAATCCCCCTGGCTGTGAC
 TTGCTGGAGAAGATGCTTGTATTGGACTCAGATAAGAGAATTACAGCGGCCCAAGC
 CCTTGACATGCCTACTTTGCTCAGTACCACGATCCTGATGATGAACCAGTGGCCGA
 TCCTTATGATCAGTCCTTTGAAAGCAGGGACCTCCTTATAGATGAGTGGAAGAGCCT
 GACCTATGATGAAGTCATCAGCTTTGTGCCACCACCCCTTGACCAAGAAGAGATGG
 AGTCCTGA

CDS PKR человека (SEQ ID NO: 30)

ATGGCTGGTGATCTTTCAGCAGGTTTCTTCATGGAGGAACCTTAATACATACCG
 TCAGAAGCAGGGAGTAGTACTTAAATATCAAGAACTGCCTAATTCAGGACCTCCAC
 ATGATAGGAGGTTTACATTTCAAGTTATAATAGATGGAAGAGAATTTCCAGAAGGT
 GAAGGTAGATCAAAGAAGGAAGCAAAAAATGCCGCAGCCAAATTAGCTGTTGAGA
 TACTTAATAAGGAAAAGAAGGCAGTTAGTCCTTTATTATTGACAACAACGAATTCTT
 CAGAAGGATTATCCATGGGGAATTACATAGGCCTTATCAATAGAATTGCCCAGAAG
 AAAAGACTAACTGTAAATTATGAACAGTGTGCATCGGGGGTGCATGGGCCAGAAGG
 ATTTCAATTATAAATGCAAAATGGGACAGAAAGAATATAGTATTGGTACAGGTTCTAC
 TAAACAGGAAGCAAAACAATTGGCCGCTAAACTTGCATATCTTCAGATATTATCAG

AAGAAACCTCAGTGAAATCTGACTACCTGTCCTCTGGTTCTTTTGCTACTACGTGTG
 AGTCCCAAAGCAACTCTTTAGTGACCAGCACACTCGCTTCTGAATCATCATCTGAAG
 GTGACTTCTCAGCAGATACATCAGAGATAAATTCTAACAGTGACAGTTTAAACAGTT
 CTCGTTGCTTATGAATGGTCTCAGAAATAATCAAAGGAAGGCAAAAAGATCTTTGG
 CACCCAGATTTGACCTTCCTGACATGAAAGAAACAAAGTATACTGTGGACAAGAGG
 TTTGGCATGGATTTTAAAGAAATAGAATTAATTGGCTCAGGTGGATTTGGCCAAGTT
 TTCAAAGCAAAACACAGAATTGACGGAAAGACTTACGTTATTAAACGTGTTAAATA
 TAATAACGAGAAGGCGGAGCGTGAAGTAAAAGCATTGGCAAAACTTGATCATGTAA
 ATATTGTTCACTACAATGGCTGTTGGGATGGATTTGATTATGATCCTGAGACCAGTG
 ATGATTCTCTTGAGAGCAGTGATTATGATCCTGAGAACAGCAAAAATAGTTCAAGGT
 CAAAGACTAAGTGCCTTTTCATCCAAATGGAATTCTGTGATAAAGGGACCTTGGAAAC
 AATGGATTGAAAAAAGAAGAGGCGAGAACTAGACAAAGTTTTGGCTTTGGAACCTC
 TTTGAACAAATAACAAAAGGGGTGGATTATATACATTCAAAAAAATTAATTCATAG
 AGATCTTAAGCCAAGTAATATATTCTTAGTAGATACAAAACAAGTAAAGATTGGAG
 ACTTTGGACTTGTAACATCTCTGAAAAATGATGGAAAGCGAACAAGGAGTAAGGGA
 ACTTTGCGATACATGAGCCCAGAACAGATTTCTTCGCAAGACTATGGAAAGGAAGT
 GGACCTCTACGCTTTGGGGCTAATTCTTGCTGAACTTCTTCATGTATGTGACACTGCT
 TTTGAAACATCAAAGTTTTTCACAGACCTACGGGATGGCATCATCTCAGATATATTT
 GATAAAAAAGAAAAAACTCTTCTACAGAAATTACTCTCAAAGAAACCTGAGGATCG
 ACCTAACACATCTGAAATACTAAGGACCTTGACTGTGTGGAAGAAAAGCCCAGAGA
 AAAATGAACGACACACATGTTAG

CDS Рас человека (SEQ ID NO: 31)

ATGAGCGACGTGGCTATTGTGAAGGAGGGTTGGCTGCACAAACGAGGGGAG
 TACATCAAGACCTGGCGGCCACGCTACTTCCTCCTCAAGAATGATGGCACCTTCATT
 GGCTACAAGGAGCGGCCGAGGATGTGGACCAACGTGAGGCTCCCCTCAACAACCTT
 CTCTGTGGCGCAGTGCCAGCTGATGAAGACGGAGCGGCCCCGGCCCAACACCTTCA
 TCATCCGCTGCCTGCAGTGGACCACTGTCATCGAACGCACCTTCCATGTGGAGACTC
 CTGAGGAGCGGGAGGAGTGGACAACCGCCATCCAGACTGTGGCTGACGGCCTCAAG
 AAGCAGGAGGAGGAGGAGATGGACTTCCGGTCGGGCTCACCCAGTGACAACCTCAGG
 GGCTGAAGAGATGGAGGTGTCCCTGGCCAAGCCCAAGCACCGCGTGACCATGAACG
 AGTTTGAGTACCTGAAGCTGCTGGGCAAGGGCACTTTTCGGCAAGGTGATCCTGGTG
 AAGGAGAAGGCCACAGGCCGCTACTACGCCATGAAGATCCTCAAGAAGGAAGTCAT
 CGTGGCCAAGGACGAGGTGGCCACACACTCACCGAGAACCGCGTCCTGCAGAACT
 CCAGGCACCCCTTCCTCACAGCCCTGAAGTACTCTTCCAGACCCACGACCGCCTCT
 GCTTTGTCATGGAGTACGCCAACGGGGGCGAGCTGTTCTTCCACCTGTCCCGGAGC
 GTGTGTTCTCCGAGGACCGGGCCCGCTTCTATGGCGCTGAGATTGTGTACGCCCTGG
 ACTACCTGCACTCGGAGAAGAACGTGGTGTACCGGGACCTCAAGCTGGAGAACCTC
 ATGCTGGACAAGGACGGGCACATTAAGATCACAGACTTCGGGCTGTGCAAGGAGGG
 GATCAAGGACGGTGCCACCATGAAGACCTTTTGCGGCACACCTGAGTACCTGGCCC
 CCGAGGTGCTGGAGGACAATGACTACGGCCGTGCAGTGGACTGGTGGGGGCTGGGC

GTGGTCATGTACGAGATGATGTGCGGTGCGCTGCCCTTCTACAACCAGGACCATGAG
 AAGCTTTTTGAGCTCATCCTCATGGAGGAGATCCGCTTCCCGCGCACGCTTGGTCCC
 GAGGCCAAGTCCTTGCTTTCAGGG
 CTGCTCAAGAAGGACCCCAAGCAGAGGCTTGGCGGGGGCTCCGAGGACGCCAAGG
 AGATCATGCAGCATCGCTTCTTTGCCGGTATCGTGTGGCAGCACGTGTACGAGAAGA
 AGCTCAGCCCACCCTTCAAGCCCCAGGTCACGTCGGAGACTGACACCAGGTATTTTG
 ATGAGGAGTTACGGCCCAGATGATCACCATCACACCACCTGACCAAGATGACAGC
 ATGGAGTGTGTGGACAGCGAGCGCAGGCCCCACTTCCCCAGTTCTCCTACTCGGCC
 AGCGGCACGGCCTGA

CDS Raf человека (SEQ ID NO: 32)

ATGGCTAGCAAACGAAAATCTACAACCTCCATGCATGGTTCGGACATCACAAG
 TAGTAGAACAAGATGTGCCCCGAGGAAGTAGACAGGGCCAAAGAGAAAGGAATCGG
 CACACCACAGCCTGACGTGGCCAAGGACAGTTGGGCAGCAGAACTTGAAAACCTTT
 CCAAAGAAAACGAAGTGATAGAGGTGAAATCTATGGGGGAAAGCCAGTCCAAAAA
 ACTCCAAGGTGGTTATGAGTGCAAATACTGCCCTACTCCACGCAAAACCTGAACG
 AGTTCACGGAGCATGTGACATGCAGCATCCCAACGTGATTCTCAACCCCTCTACG
 TGTGTGCAGAAATGTAACCTTCACAACCAAAAAGTACGACTCCCTATCCGACCACAACT
 CCAAGTTCCATCCCGGGGAGGCCAACTTCAAGCTGAAGTTAATTAAACGCAATAAT
 CAAACTGTCTTGGAACAGTCCATCGAAACCACCAACCATGTCGTGTCCATCACCACC
 AGTGGCCCTGGAACCTGGTGACAGTGATTCTGGGATCTCGGTGAGTAAAACCCCCATC
 ATGAAGCCTGGAACCAAAAGCGGATGCCAAGAAGGTGCCAAGAAGCCCGAGG
 AGATCACCCCGAGAACCACGTGGAAGGGACCGCCCGCTGGTGACAGACACAGCT
 GAGATCCTCTCGAGACTCGGCGGGGTGGAGCTCCTCCAAGACACATTAGGACACGT
 CATGCCTTCTGTACAGCTGCCACCAAATATCAACCTTGTGCCAAGGTCCCTGTCCC
 ACTAAATACTACCAAATACAACCTCTGCCCTGGATACAAATGCCACGATGATCAACTC
 TTTCAACAAGTTTTCCTTACCCGACCCAGGCTGAGTTGTCCTGGCTGACAGCTGCCTC
 CAAACACCCAGAGGAGCACATCAGAATCTGGTTTGCCACCCAGCGCTTAAAGCATG
 GCATCAGCTGGTCCCCAGAAGAGGTGGAGGAGGCCCGGAAGAAGATGTTCAACGGC
 ACCATCCAGTCAGTACCCCGACCATCACTGTGCTGCCCCGCCAGTTGGCCCCCACA
 AAGGTGACGCAGCCATCCTCCAGACGGCTCTACCGTGCCAGATCCTCGGCCAGACT
 AGCCTGGTGCTGACTCAGGTGACCAGCGGGTCAACAACCGTCTCTTGCTCCCCCATC
 ACACTTGCCGTGGCAGGAGTCACCAACCATGGCCAGAAGAGACCTTGGTGACTCC
 CCAAGCTGCCCCCGAACCCAAGCGTCCACACATCGCTCAGGTGCCAGAGCCCCCAC
 CCAAGGTGGCCAAACCCCGCTCACACCAGCCAGTGACCGCAAGAAGACAAAGGAG
 CAGATAGCACATCTCAAGGCCAGCTTTCTCCAGAGCCAGTTCCCTGACGATGCCGAG
 GTTACCGGCTCATCGAGGTGACTGGCCTTGCCAGGAGCGAGATCAAGAAGTGGTT
 CAGTGACCACCGATATCGGTGTCAAAGGGGCATCGTCCACATCACCAGCGAATCCC
 TTGCCAAAGACAGTTGGCCATCGCGGCCTCCCGACACGGTCGCACGTATCATGCGT
 ACCCAGACTTTGCCCCCAGAAGTTCAAAGAGAAAACACAGGGTCAGGTAAAAATC
 TTGGAAGACAGCTTTTTGAAAAGTTCTTTTCTACCCAAGCAGAACTGGATCGGCTA

AGGGTGGAGACCAAGCTGAGCAGGAGAGAGATCGACTCCTGGTTCTCGGAGAGGCG
 GAAGCTTCGAGACAGCATGGAACAAGCTGTCTTGATTCCATGGGGTCTGGCAAAA
 AAGGCCAAGATGTGGGAGCCCCCAATGGTGCTCTGTCTCGACTCGACCAGCTCTCCG
 GTGCCCAGTTAACAAGTTCTCTGCCAGCCCTTCGCCAGCAATTGCAAAAAGTCAAG
 AACAGGTTTCATCTCCTGAGGAGCACGTTTGCAAGAACCCAGTGCCCTACTCCCCAGG
 AGTACGACCAGTTAGCGGCCAAGACTGGCCTGGTCCGAACTGAGATTGTGCGTTGG
 TTCAAGGAGAACAGATGCTTGCTGAAAACGGGAACCGTGAAGTGGATGGAGCAGTA
 CCAGCACCAGCCCATGGCAGATGATCACGGCTACGATGCCGTAGCAAGGAAAGCAA
 CAAAACCCATGGCCGAGAGCCCAAAGAACGGGGGTGATGTGGTTCCACAATATTAC
 AAGGACCCCAAAAAGCTCTGCGAAGAGGACTTGAGAGAAGTTGGTGACCAGGGTAA
 AAGTAGGCAGCGAGCCAGCAAAAAGACTGTTTGCCAGCAAAGCCCTCAGAGGCCACC
 TCAGACCGGTCAGAGGGCAGCAGCCGGGACGGCCAGGGTAGCGACGAGAACGAGG
 AGTCGAGCGTTGTGGATTACGTGGAGGTGACGGTCGGGGAGGAGGATGCGATCTCA
 GATAGATCAGATAGCTGGAGTCAGGCTGCGGCAGAAAGGTGTGTCGGAACCTGGCTGA
 ATCAGACTCCGACTGCGTCC CTGCAGAGGCTGGCCAGGCCTAG

CDS K-Ras человека (SEQ ID NO: 33)

ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTGGCGTAGGCAAGAGTG
 CCTTGACGATACAGCTAATTCAGAATCATTTTGTGGACGAATATGATCCAACAATAG
 AGGATTCTACAGGAAGCAAGTAGTAATTGATGGAGAAACCTGTCTCTTGGATATTC
 TCGACACAGCAGGTCAAGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGACCAGTACATGAGGACT
 GGGGAGGGCTTTCTTTGTGTATTTGCCATAAATAATACTAAATCATTTGAAGATATT
 CACCATTATAGAGAACAATTAAGAGTTAAGGACTCTGAAGATGTACCTATGGT
 CCTAGTAGGAAATAAATGTGATTTGCCCTTCTAGAACAGTAGACACAAAACAGGCTC
 AGGACTTAGCAAGAAGTTATGGAATTCCTTTTATTGAAACATCAGCAAAGACAAGA
 CAGGGTGTTGATGATGCCTTCTATACATTAGTTCGAGAAATTCGAAAACATAAAGAA
 AAGATGAGCAAAGATGGTAAAAAGAAGAAAAAGAAGTCAAAGACAAAGTGTGTAA
 TTATGTAA

CDS N-Ras человека (SEQ ID NO: 34)

ATGACTGAGTACAACTGGTGGTGGTTGGAGCAGGTGGTGGTGGGAAAAGCG
 CACTGACAATCCAGCTAATCCAGAACCCTTTGTAGATGAATATGATCCCACCATAG
 AGGATTCTTACAGAAAACAAGTGGTTATAGATGGTGAAACCTGTTTGTGGACATAC
 TGGATACAGCTGGACAAGAAGAGTACAGTGCCATGAGAGACCAATACATGAGGAC
 AGGCGAAGGCTTCCTCTGTGTATTTGCCATCAATAATAGCAAGTCATTTGCGGATAT
 TAACCTCTACAGGGAGCAGATTAAGCGAGTAAAAGACTCGGATGATGTACCTATGG
 TGCTAGTGGGAAACAAGTGTGATTTGCCAACAAGGACAGTTGATACAAAACAAGCC
 CACGAACCTGGCCAAGAGTTACGGGATTCCATTCATTGAAACCTCAGCCAAGACCAG
 ACAGGGTGTTGAAGATGCTTTTTACACACTGGTAAGAGAAATACGCCAGTACCGAA
 TGAAAAAACTCAACAGCAGTGATGATGGGACTCAGGGTTGTATGGGATTGCCATGT
 GTGGTGATGTAA

CDS RIP человека (SEQ ID NO: 35)

ATGCAACCAGACATGTCCTTGAATGTCATTAAGATGAAATCCAGTGACTTCCT
 GGAGAGTGCAGAACTGGACAGCGGAGGCTTTGGGAAGGTGTCTCTGTGTTTCCACA
 GAACCCAGGGACTCATGATCATGAAAACAGTGTACAAGGGGCCCAACTGCATTGAG
 CACAACGAGGCCCTCTTGGAGGAGGCGAAGATGATGAACAGACTGAGACACAGCC
 GGGTGGTGAAGCTCCTGGGCGTCATCATAGAGGAAGGGAAGTACTCCCTGGTGATG
 GAGTACATGGAGAAGGGCAACCTGATGCACGTGCTGAAAGCCGAGATGAGTACTCC
 GCTTTCTGTAAAAGGAAGGATAATTTTGGAAATCATTGAAGGAATGTGCTACTTACA
 TGGAAAAGGCGTGATACACAAGGACCTGAAGCCTGAAAATATCCTTGTTGATAATG
 ACTTCCACATTAAGATCGCAGACCTCGGCCTTGCCCTTTAAGATGTGGAGCAAAC
 TGAATAATGAAGAGCACAATGAGCTGAGGGAAGTGGACGGCACCGCTAAGAAGAA
 TGGCGGCACCCCTCTACTACATGGCGCCCGAGCACCTGAATGACGTCAACGCAAAGC
 CCACAGAGAAGTCGGATGTGTACAGCTTTGCTGTAGTACTCTGGGCGATATTTGCAA
 ATAAGGAGCCATATGAAAATGCTATCTGTGAGCAGCAGTTGATAATGTGCATAAAA
 TCTGGGAACAGGCCAGATGTGGATGACATCACTGAGTACTGCCCAAGAGAAATTAT
 CAGTCTCATGAAGCTCTGCTGGGAAGCGAATCCGGAAGCTCGGCCGACATTTCTTGG
 CATTGAAGAAAAATTTAGGCCTTTTTATTTAAGTCAATTAGAAGAAAGTGTAGAAGA
 GGACGTGAAGAGTTTAAAGAAAGAGTATTCAAACGAAAATGCAGTTGTGAAGAGA
 ATGCAGTCTCTTCAACTTGATTGTGTGGCAGTACCTTCAAGCCGGTCAAATTCAGCC
 ACAGAACAGCCTGGTTCACTGCACAGTTCCCAGGGACTTGGGATGGGTCTCTGTGA
 GGAGTCCTGGTTTGTCTCTTCCCTGGAGCACCCACAAGAAGAGAATGAGCCCAGCCT
 GCAGAGTAACTCCAAGACGAAGCCAACCTACCATCTTTATGGCAGCCGCATGGACA
 GGCAGACGAAACAGCAGCCCAGACAGAATGTGGCTTACAACAGAGAGGAGGAAAG
 GAGACGCAGGGTCTCCCATGACCCTTTTGCACAGCAAAGACCTTACGAGAATTTTCA
 GAATACAGAGGGGAAAAGGCACTGCTTATTCCAGTGCAGCCAGTCATGGTAATGCAG
 TGCACCAGCCCTCAGGGCTCACCAGCCAACCTCAAGTACTGTATCAGAACAATGGA
 TTATATAGCTCACATGGCTTTGGAACAAGACCACTGGATCCAGGAACAGCAGGTCC
 CAGAGTTTGGTACAGGCCAATTCCAAGTCATATGCCTAGTCTGCATAATATCCCAGT
 GCCTGAGACCAACTATCTAGGAAATACACCCACCATGCCATTCAGCTCCTTGCCACC
 AACAGATGAATCTATAAAATATACCATATACAATAGTACTGGCATTTCAGATTGGAG
 CCTACAATTATATGGAGATTGGTGGGACGAGTTCATCACTACTAGACAGCACAAAT
 ACGAACTTCAAAGAAGAGCCAGCTGCTAAGTACCAAGCTATCTTTGATAATACCACT
 AGTCTGACGGATAAACACCTGGACCCAATCAGGGAAAAATCTGGGAAAGCACTGGAA
 AAAGTGTGCCCGTAACTGGGCTTCACACAGTCTCAGATTGATGAAATTGACCATGA
 CTATGAGCGAGATGGACTGAAAGAAAAGGTTTACCAGATGCTCCAAAAGTGGGTGA
 TGAGGGAAGGCATAAAGGGAGCCACGGTGGGGAAGCTGGCCAGGCGCTCCACCA
 GTGTTCCAGGATCGACC TTCTGAGCAGCTTGATTACGTCAGCCAGAACTAA

CDS TRAF6 человека (SEQ ID NO: 36)

ATGAGTCTGCTAAACTGTGAAAACAGCTGTGGATCCAGCCAGTCTGAAAGTG
 ACTGCTGTGTGGCCATGGCCAGCTCCTGTAGCGCTGTAACAAAAGATGATAGTGTGG
 GTGGAAGTCCAGCACGGGGAACCTCTCCAGCTCATTTATGGAGGAGATCCAGGGA

TATGATGTAGAGTTTGACCCACCCCTGGAAAGCAAGTATGAATGCCCCATCTGCTTG
 ATGGCATTACGAGAAGCAGTGCAAACGCCATGCGGCCATAGGTTCTGCAAAGCCTG
 CATCATAAAATCAATAAGGGATGCAGGTCACAAATGTCCAGTTGACAATGAAATAC
 TGCTGGAAAATCAACTATTTCCAGACAATTTTGCAAAACGTGAGATTCTTTCTCTGA
 TGGTGAAATGTCCAAATGAAGGTTGTTTGCAACAAGATGGAAGTGAACATCTTGAG
 GATCATCAAGCACATTGTGAGTTTGCTCTTATGGATTGTCCCCAATGCCAGCGTCCC
 TTCCAAAAATCCCATATTAATATTACATTCTGAAGGATTGTCCAAGGAGACAGGTT
 TCTTGTGACAACTGTGCTGCATCAATGGCATTGTAAGATAAAGAGATCCATGACCAG
 AACTGTCTTTTGGCAAATGTCATCTGTGAATACTGCAATACTATACTCATCAGAGAA
 CAGATGCCTAATCATTATGATCTAGACTGCCCTACAGCCCCAATTCCATGCACATTC
 AGTACTTTTGGTTGCCATGAAAAGATGCAGAGGAATCACTTGGCACGCCACCTACA
 AGAGAACACCCAGTCACACATGAGAATGTTGGCCAGGCTGTTTCATAGTTTGAGCG
 TTATACCCGACTCTGGGTATATCTCAGAGGTCCGGAATTTCCAGGAAACTATTACCC
 AGTTAGAGGGTTCGCTTGTAAAGACAAGACCATCAAATCCGGGAGCTGACTGCTAAA
 ATGGAAACTCAGAGTATGTATGTAAGTGAGCTCAAACGAACCATTGCAACCCTTGA
 GGACAAAGTTGCTGAAATCGAAGCACAGCAGTGCAATGGAATTTATATTTGGAAGA
 TTGGCAACTTTGGAATGCATTTGAAATGTCAAGAAGAGGAGAAACCTGTTGTGATTC
 ATAGCCCTGGATTCTACACTGGCAAACCCGGGTACAAACTGTGCATGCGCTTGCAACC
 TTCAGTTACCGACTGCTCAGCGCTGTGCAAACTATATATCCCTTTTGTCCACACAAT
 GCAAGGAGAATATGACAGCCACCTCCCTTGGCCCTTCCAGGGTACAATACGCCTTAC
 AATTCTTGATCAGTCTGAAGCACCTGTAAGGCAAAACCACGAAGAGATAATGGATG
 CCAAACCAGAGCTGCTTGTCTTTCCAGCGACCCACAATCCCACGGAACCCAAAAGGT
 TTTGGCTATGTAACCTTTATGCATCTGGAAGCCCTAAGACAAAGAACTTTTATTAAG
 GATGACACATTATTAGTGCGCTGTGAGGTCTCCACCCGCTTTGACATGGGTAGCCTT
 CGGAGGGAGGGTTTTTCAGCCACGAAGTACTGATGCAGGGGTATAG

CDS ТТР человека (SEQ ID NO: 37)

ATGGCCAACCGTTACACCATGGATCTGACTGCCATCTACGAGAGCCTCCTGTC
 GCTGAGCCCTGACGTGCCCCTGCCATCCGACCATGGAGGGACTGAGTCCAGCCCAG
 GCTGGGGCTCCTCGGGACCCTGGAGCCTGAGCCCCTCCGACTCCAGCCCGTCTGGGG
 TCACCTCCCGCTGCCTGGCCGCTCCACCAGCCTAGTGGAGGGCCGACGTGTGGCT
 GGGTGCCCCACCCCTGGCTTCGCACCGCTGGCTCCCCGCTGGGGCCTGAGCTGT
 CACCCTCACCCACTTCGCCCCTGCAACCTCCACCACCCCTCGCGCTACAAGACTG
 AGCTATGTCGGACCTTCTCAGAGAGTGGGCGCTGCCGCTACGGGGCCAAGTGCCAG
 TTTGCCCATGGCCTGGGCGAGCTGCGCCAGGCCAATCGCCACCCCAAATACAAGAC
 GGAACCTCTGTACAAAGTTCTACCTCCAGGGCCGCTGCCCCTACGGCTCTCGCTGCCA
 CTTTCATCCACAACCCTAGCGAAGACCTGGCGGGCCCCGGGCCACCCTCCTGTGCTTCG
 CCAGAGCATCAGCTTCTCCGGCCTGCCCTCTGGCCGCCGGACCTCACCACCACCACC
 AGGCCTGGCCGGCCCTTCCCTGTCTCCAGCTCCTTCTCGCCCTCCAGTCCCCACCA
 CCACCTGGGGACCTTCCACTGTACCCCTCTGCCTTCTCTGCTGCCCCCTGGCACCCCCC
 TGGCTCGAAGAGACCCCAACCCAGTCTGTTGCCCTCCTGCCGAAGGGCCACTCCTA
 TCAGCGTCTGGGGGCCCTTGGGTGGCTGGTTTCGGACCCCTCTGTACAGTCCCTGG
 GATCCGACCCCTGATGAATATGCCAGCAGCGGCAGCAGCCTGGGGGGCTCTGACTCT
 CCCGTCTTCGAGGCGGGAGTTTTTGACCAACCCAGCCCGTGGCAGCCCCCGGCGA
 CTCCTCATCTTCAATCGCATCTCTGTTTCTGAGTGA

Молекула антисмысловой нуклеиновой кислоты может быть комплементарной всему или части не-кодирующего участка кодирующей нити нуклеотидной последовательности, кодирующей белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или ТТРМЕКК1. Некодирующие участки (5'- и 3'-нетранслируемые участки) представляют собой 5'- и 3'-последовательности, которые фланкируют кодирующий участок в гене и не транслируются в аминокислоты.

На основе последовательностей, раскрытых в данном документе, специалист в данной области техники может легко подобрать и синтезировать любую из целого ряда подходящих антисмысловых нук-

леиновых кислот для целенаправленного воздействия на нуклеиновую кислоту, кодирующую белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, описанный в данном документе. Антисмысловые нуклеиновые кислоты, целенаправленно воздействующие на нуклеиновую кислоту, кодирующую белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP/MEKK1, можно разрабатывать с применением программного обеспечения, доступного на веб-сайте Integrated DNA Technologies.

Длина антисмысловой нуклеиновой кислоты может составлять, например, приблизительно 5, 10, 15, 18, 20, 22, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 35, 36, 38, 40, 42, 44, 45, 46, 48 или 50 нуклеотидов или больше. Антисмысловый олигонуклеотид можно сконструировать с применением ферментативных реакций лигирования и химического синтеза с применением процедур, известных из уровня техники. Например, антисмысловую нуклеиновую кислоту можно синтезировать химическим путем с применением разнообразным образом модифицированных нуклеотидов или встречающихся в природе нуклеотидов, предназначенных для повышения физической стабильности дуплекса, образующегося между антисмысловой и смысловой нуклеиновыми кислотами, например, тиофосфатных производных нуклеотидов и нуклеотидов, замещенных акридином, или для повышения биологической стабильности молекул.

Примеры модифицированных нуклеотидов, которые можно использовать для получения антисмысловой нуклеиновой кислоты, включают 1-метилгуанин, 1-метилюридин, 2,2-диметилгуанин, 2-метиладенин, 2-метилгуанин, 3-метилцитозин, 2-метилтио-N6-изопентениладенин, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), вибутоксозин, псевдоурацил, квеуозин, 2-тиоцитозин, 5-фторурацил, 5-бром урацил, 5-хлорурацил, 5-йодурацил, гипоксантин, ксантин, 4-ацетилцитозин, 5-(карбоксигидроксиметил)урацил, 5-карбоксиметиламин метил-2-тиоуридин, 5-карбоксиметиламин метилурацил, дигидроурацил, бета-D-галактозилквеуозин, инозин, N6-изопентениладенин, 5-метилцитозин, N6-аденин, 7-метилгуанин, 5-метиламин метилурацил, 5-метоксиамин метил-2-тиоурацил, бета-D-маннозилквеуозин, 5'-метоксикарбоксиметиламин метилурацил, 5-метоксиурацил, 5-метил-2-тиоурацил, 2-тиоурацил, 4-тиоурацил, 5-метилурацил, метиловый эфир урацил-5-оксиуксусной кислоты, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), 5-метил-2-тиоурацил, 3-(3-амино-3-N-2-карбоксипропил)урацил, (асп3)w и 2,6-диаминопурин. В качестве альтернативы, антисмысловую нуклеиновую кислоту можно получать биологическим путем с применением вектора экспрессии, в который нуклеиновая кислота субклонирована в антисмысловой ориентации (т.е., РНК, транскрибируемая со вставленной нуклеиновой кислоты, будет находиться в антисмысловой ориентации в отношении целевой нуклеиновой кислоты, представляющей интерес).

Молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты, описанные в данном документе, можно получать *in vitro* и вводить субъекту, например субъекту-человеку. В качестве альтернативы, их можно получать *in situ* так, чтобы они гибридизовались или связывались с клеточной мРНК и/или геномной ДНК, кодирующими белок AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, обеспечивая тем самым подавление экспрессии, например путем подавления транскрипции и/или трансляции. Гибридизация может осуществляться с помощью традиционного принципа комплементарности нуклеотидов с образованием устойчивого дуплекса или, например, в случае молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты, которая связывается с ДНК-дуплексами, осуществляться с помощью специфических взаимодействий в большой борозде двойной спирали. Молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты можно доставлять к клетке млекопитающего с применением вектора (например, вектора на основе аденовируса, лентивируса или ретровируса).

Антисмысловая нуклеиновая кислота может представлять собой α-аномерную молекулу нуклеиновой кислоты. Молекула α-аномерной нуклеиновой кислоты образует специфические двухнитевые гибриды с комплементарной РНК, в которой, в отличие от обычных, β-единиц, нити идут параллельно друг другу (Gaultier et al., *Nucleic Acids Res* 15:6625-6641, 1987). Антисмысловая нуклеиновая кислота может также содержать химерный РНК-ДНК-аналог (Inoue et al., *FEBS Lett.* 215:327-330, 1987) или 2'-О-метилрибонуклеотид (Inoue et al., *Nucleic Acids Res.* 15:6131-6148, 1987).

Другой пример ингибирующей нуклеиновой кислоты представляет собой рибозим, который характеризуется специфичностью в отношении нуклеиновой кислоты, кодирующей мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, например, специфичностью в отношении любой из SEQ ID NO: 1-37). Рибозимы представляют собой каталитические молекулы РНК с рибонуклеазной активностью, которые способны к расщеплению одонитевой нуклеиновой кислоты, такой как мРНК, к которой они имеют комплементарный участок. Таким образом, рибозимы (например, молотоголовые рибозимы (описаны в Haselhoff and Gerlach, *Nature* 334:585-591, 1988)) можно применять для каталитического расщепления транскриптов мРНК, обеспечи-

вая тем самым ингибирование трансляции белка, кодируемого с помощью мРНК. мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP можно применять для отбора каталитической РНК, обладающей специфической рибонуклеазной активностью, из общего пула молекул РНК. См., например, Bartel et al., *Science* 261:1411-1418, 1993.

В качестве альтернативы, рибозим, характеризующийся специфичностью в отношении мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, можно разрабатывать на основе нуклеотидной последовательности любой из последовательностей мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, PCK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, раскрытых в данном документе. Например, можно сконструировать производное РНК L-19 IVS тетрахимены, в котором нуклеотидная последовательность активного сайта является комплементарной нуклеотидной последовательности в мРНК AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP, подлежащей расщеплению (см., например, патенты США №№ 4987071 и 5116742).

Ингибирующая нуклеиновая кислота может также представлять собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая образует тройные спиральные структуры. Например, экспрессию полипептида AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP можно подавлять с помощью целенаправленного воздействия на нуклеотидные последовательности, комплементарные регуляторному участку гена, кодирующего полипептид AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, PCK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 или TTP (например, промотор и/или энхансер, например последовательность, которая находится на по меньшей мере 1 т.о., 2 т.о., 3 т.о., 4 т.о. или 5 т.о. выше исходного положения инициации транскрипции), с образованием тройных спиральных структур, которые препятствуют транскрипции гена в клетке-мишени. См. В общих чертах Maher, *Bioassays* 14(12):807-15, 1992; Helene, *Anticancer DrugDes.* 6(6):569-84, 1991 и Helene, *Ann. NY. Acad. Sci.* 660:27-36, 1992.

В различных вариантах осуществления ингибирующие нуклеиновые кислоты могут быть модифицированы по фрагменту сахара, фрагменту основания или фосфатному остову для улучшения молекулы, например в отношении растворимости, стабильности или гибридизации. Например, фосфатный остов дезоксирибозы в нуклеиновых кислотах может быть модифицирован с получением пептид-нуклеиновых кислот (см., например, Nugur et al., *Bioorganic Medicinal Chem.* 4(1):5-23, 1996). Пептид-нуклеиновые кислоты (PNA) представляют собой миметики нуклеиновой кислоты, например миметики ДНК, в которых фосфатный остов дезоксирибозы заменен остовом псевдопептида, и сохраняются только четыре природных нуклеиновых основания. Нейтральный остов PNA обеспечивает возможность специфической гибридизации с РНК и ДНК при условиях низкой ионной силы. Олигомеры PNA можно синтезировать с применением стандартных протоколов твердофазного пептидного синтеза (см., например, Perry-O'Keefe et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:14670-675, 1996). PNA можно применять в качестве средств, функционирующих на основе антисмысловых последовательностей или антигенных свойств, для последовательность-специфического модулирования экспрессии генов с помощью, например, в том числе блокирования транскрипции или трансляции или подавления репликации.

Малые молекулы.

В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли-конвертирующего фермента (TACE) (например, Moss et al., *Nature Clinical Practice Rheumatology* 4: 300-309, 2008). В некоторых вариантах осуществления средство, подавляющее TNFα, представляет собой C87 (Ma et al., *J. Biol. Chem.* 289(18): 12457-66, 2014). В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой LMP-420 (например, Naraguchi et al., *AIDS Res. Ther.* 3:8, 2006). В некоторых вариантах осуществления ингибитор TACE представляет собой TMI-005 и BMS-561392. Дополнительные примеры низкомолекулярных ингибиторов описаны в, например, He et al., *Science* 310(5750): 1022-1025, 2005.

В некоторых примерах средство, подавляющее TNFα, представляет собой малую молекулу, которая ингибирует активность одного из AP-1, ASK1, IKK, JNK, MAPK, MEKK 1/4, MEKK4/7, MEKK3/6, NIK, TRADD, RIP, NF-κB и TRADD в клетке (например, в клетке, полученной от субъекта, клетке млекопитающего).

В некоторых примерах средство, подавляющее TNFα, представляет собой малую молекулу, которая ингибирует активность одного из CD14, MyD88 (см., например, Olson et al., *Scientific Reports* 5:14246, 2015), gas (например, Baker et al., *Nature* 497:577-578, 2013), raf (например, вемурафениб (PLX4032,

RG7204), сорафениба тозилат, PLX-4720, дабрафениб (GSK2118436), GDC-0879, RAF265 (CHIR-265), AZ 628, NVP-BHG712, SB590885, ZM 336372, сорафениб, GW5074, TAK-632, CEP-32496, энкорафениб (LGX818), CCT196969, LY3009120, RO5126766 (CH5126766), PLX7904 и MLN2480).

В некоторых примерах средство, подавляющее TNF α , ингибитор TNF α , представляет собой малую молекулу которая ингибирует активность одного из MK2 (PF 3644022 и PHA 767491), JNK (например, AEG 3482, BI 78D3, CEP 1347, пептид c-JUN, IQ 1S, JIP-1 (153-163), SP600125, SU3327 и TCS JNK60), c-jun (например, AEG3482, BI 78D3, CEP 1347, пептид c-JUN, IQ 1S, JIP-1 (153-163), SP600125, SU 3327 и TCS JNK60), MEK3/6 (например, Akinleye et al., J. Hematol. Oncol. 6:27, 2013), p38 (например, AL 8697, AMG 548, BIRB 796, CMPD-1, дигидрохлорид DBM 1285, EO 1428, JX 401, ML 3403, Org 48762-0, PH 797804, RWJ 67657, SB 202190, SB 203580, SB 239063, SB 706504, SCIO 469, SKF 86002, SX011, TA01, TA02, TAK 715, VX 702 и VX 745), PKR (например, 2-аминопурин или CAS 608512-97-6), TTP (например, CAS 329907-28-0), MEK1/2 (например, Facciorusso et al., Expert Review Gastroentrol. Hepatol. 9:993-1003, 2015), ERK1/2 (например, Mandal et al., Oncogene 35:2547-2561, 2016), NIK (например, Mortier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 20:4515-4520, 2010), IKK (например, Reilly et al., Nature Med. 19:313-321, 2013), I κ B (например, Suzuki et al., Expert. Opin. Invest. Drugs 20:395-405, 2011), NF- κ B (например, Gupta et al., Biochim. Biophys. Acta 1799(10-12):775-787, 2010), рас (например, патент США № 9278956), MEK4/7, IRAK (Chaudhary et al., J. Med. Chem. 58(1):96-110, 2015), LBP (см., например, патент США № 5705398) и TRAF6 (например, 3-[(2,5-диметилфенил)амино]-1-фенил-2-пропен-1-он).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, длина ингибирующей нуклеиновой кислоты может составлять от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов (например, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 16 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 14 нуклеотидов, от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 12 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 16 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 14 нуклеотидов, от приблизительно 12 нуклеотидов до приблизительно 15 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 15 нуклеотидов до приблизительно 16 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 16 нуклеотидов до приблизительно 18 нуклеотидов, от приблизительно 18 нуклеотидов до приблизительно 20 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеоти-

дов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 24 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 22 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 26 нуклеотидов, от приблизительно 24 нуклеотидов до приблизительно 25 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 26 нуклеотидов до приблизительно 28 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 28 нуклеотидов до приблизительно 30 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 38 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 36 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 34 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 32 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 32 нуклеотидов до приблизительно 35 нуклеотидов, от приблизительно 35 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 35 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 35 нуклеотидов до приблизительно 40 нуклеотидов, от приблизительно 40 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 40 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов, от приблизительно 42 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов, от приблизительно 42 нуклеотидов до приблизительно 45 нуклеотидов или от приблизительно 45 нуклеотидов до приблизительно 50 нуклеотидов). Специалисту в данной области техники будет понятно, что ингибирующие нуклеиновые кислоты могут содержать по меньшей мере одну модифицированную нуклеиновую кислоту либо на 5'-, либо на 3'-конце ДНК или РНК.

В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота может быть составлена в виде липосомы, мицеллы (например, смешанной мицеллы), наноэмульсии или микроэмульсии, твердой наночастицы или наночастицы (например, наночастицы, содержащей один или несколько синтетических полимеров). Дополнительные иллюстративные структурные признаки ингибирующих нуклеиновых кислот описаны в US 2016/0090598.

В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, любая ингибирующая нуклеиновая кислота, описанная в данном документе) может предусматривать стерильный солевой раствор (например, фосфатно-солевой буферный раствор (PBS)). В некоторых вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, любая ингибирующая нуклеиновая кислота, описанная в данном документе) может предусматривать молекулу для тканеспецифической доставки (например, тканеспецифическое антитело).

Получение соединений и биологические анализы.

Как может понять квалифицированный специалист, способы синтеза соединений формул, представленных в данном документе, будут очевидными для специалистов в данной области техники. Преобразования из области синтетической химии и технологии защитной группы (введения и удаления защитной группы), применимые при синтезировании соединений, описанных в данном документе, известны из уровня техники и включают, например, таковые, описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and R.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующие издания.

Препаративные примеры.

Следующие сокращения имеют указанные значения:

ACN=ацетонитрил;

BTC=трихлорметилвый эфир хлормуравьиной кислоты;

Woc=трет-бутилоксикарбонил;

Davephos=2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил;

DCM=дихлорметан;

DEA=диэтиламин;

DMF=N,N-диметилформамид;
 DMSO=диметилсульфоксид;
 DIEA=N,N-диизопропилэтиламин;
 DPPA=дифенилфосфориазид;
 dppf=1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;
 EtOH=этанол;
 HATU=гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида;
 Нех=гексан;
 HPLC=высокоэффективная жидкостная хроматография;
 LC-MS=жидкостная хроматография и масс-спектрометрия;
 LiHMDS=бис(триметилсилил)амид лития;
 LDA=диизопропиламин лития;
 М=моль/л;
 Me=метил;
 MeOH=метанол;
 MSA=метансульфоновая кислота;
 NBS=N-бромсукцинимид;
 NCS=N-хлорсукцинимид;
 ЯМР=ядерный магнитный резонанс;
 Pd(dppf)Cl₂=дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий;
 Ph=фенил;
 PPh₃Cl₂=дихлортрифенилфосфоран;
 Py=пиридин;
 к.т.=комнатная температура;
 R_t=время удерживания;
 R_f=фактор удерживания;
 насыщ.=насыщенный;
 TBAF=фторид тетрабутиламмония;
 TBS=трет-бутилдиметилсилил;
 TBSCl=трет-бутилдиметилсилилхлорид;
 TBDPSCl=трет-бутилдифенилсилилхлорид;
 TEA=триэтиламин;
 TFA=трифторуксусная кислота;
 THF=тетрагидрофуран;
 TLC=тонкослойная хроматография;
 TsOH=4-метилбензолсульфоновая кислота;
 УФ=ультрафиолетовое излучение.
 Общая информация.

Протекание реакции зачастую контролировали с помощью TLC или LC-MS. Идентичность продуктов зачастую подтверждали с помощью LC-MS. LC-MS регистрировали с применением одного из следующих способов.

Способ А. Колонка Shim-pack XR-ODS, C18, 3×50 мм, 2,5 мкм, 1,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин скорость потока, 90-900 а.е.м. диапазон сканирования, 190-400 нм УФ-диапазон, 5-100% (1,1 мин), 100% (0,6 мин) градиент с ACN (0,05% TFA) и водой (0,05% TFA), 2 минуты общее время прогона.

Способ В. Колонка Kinetex EVO, C18, 3×50 мм, 2,2 мкм, 1,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин скорость потока, 90-900 а.е.м. диапазон сканирования, 190-400 нм УФ-диапазон, 10-95% (1,1 мин), 95% (0,6 мин) градиент с ACN и водой (0,5% NH₄HCO₃), 2 минуты общее время прогона.

Способ С. Колонка Shim-pack XR-ODS, C18, 3×50 мм, 2,5 мкм, 1,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин скорость потока, 90-900 а.е.м. диапазон сканирования, 190-400 нм УФ-диапазон, 5-100% (2,1 мин), 100% (0,6 мин) градиент с ACN (0,05% TFA) и водой (0,05% TFA), 3 минуты общее время прогона.

Способ D. Колонка Kinetex EVO, C18, 3×50 мм, 2,2 мкм, 1,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин скорость потока, 90-900 а.е.м. диапазон сканирования, 190-400 нм УФ-диапазон, 10-95% (2,1 мин), 95% (0,6 мин) градиент с ACN и водой (0,5% NH₄HCO₃), 3 минуты общее время прогона.

Способ F. Р heomenex, CH0-7644, Onyx Monolithic C18, 50×4,6 мм, 10,0 мкл вводимый объем, 1,5 мл/мин, скорость потока, 100-1500 а.е.м. диапазон сканирования, 220 и 254 нм УФ-детекция, от 5% с ACN (0,1% TFA) до 100% воды (0,1% TFA) в течение 9,5 мин с остановкой при 100% (ACN, 0,1% TFA) в течение 1 мин, затем уравнивание до 5% (ACN, 0,1% TFA) в течение 1,5 мин.

Конечные целевые вещества очищали с помощью препаративной FIPLC. Препаративную HPLC проводили с применением следующего способа.

Способ Е. Препаративная HPLC: колонка XBridge Shield RP18 OBD (19×250 мм, 10 мкм); подвиж-

ная фаза вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN, УФ-детекция 254/210 нм.

Способ G. Препаративная HPLC: колонка Higgins Analytical Proto 200, C18, 250×20 мм, 10 мкм; подвижная фаза вода (0,1% TFA) и ACN (0,1% TFA), УФ-детекция 254/210 нм.

ЯМР регистрировали на приборе BRUKER NMR 300,03 МГц, DUL-C-H, ULTRASHIELD™300, AVANCE II 300 B-ACS™120 или BRUKER NMR 400,13 МГц, BBFO, ULTRASHIELD™400, AVANCE III 400, B-ACS™120 или BRUKER AC 250 NMR с применением TMS в качестве эталона, измеренного в ppm (частях на миллион).

Рацемические соединения по данному изобретению можно разделять для получения отдельных энантиомеров с применением множества известных способов. Например, можно применять хиральные неподвижные фазы, и условия элюирования могут включать нормальную фазу или сверхкритическую жидкость с кислотными или основными добавками или без них. Энантиомерно чистые кислоты или основания можно использовать для образования диастереоизомерных солей с рацемическими соединениями, в результате чего можно получать чистые энантиомеры путем фракционной кристаллизации. Рацематы также можно получать с помощью энантиомерно чистых вспомогательных реагентов с образованием диастереоизомерных смесей, которые можно разделить. Вспомогательное вещество затем удаляют с получением чистых энантиомеров.

Схемы для получения конечных целевых веществ.

На схемах 1-3 ниже проиллюстрированы несколько условий, применяемых для реакции сочетания сульфонидамида 1 или 5 и изоцианата 2 с получением аминокарбонилсульфонидамида 4 с помощью 3 или 6 после удаления защитной группы. Применяемые на схемах кольца "A" и "B" могут быть замещены, как раскрыто в данном документе.

Схема 1

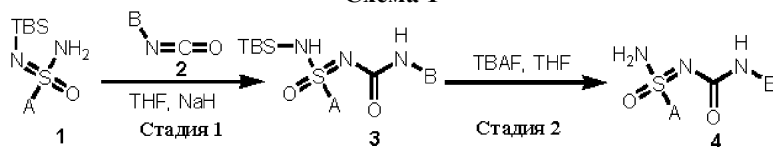


Схема 2

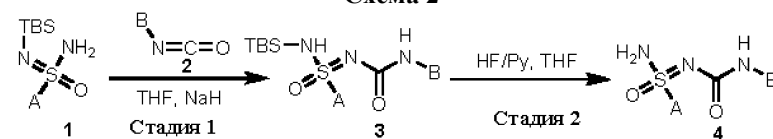


Схема 3

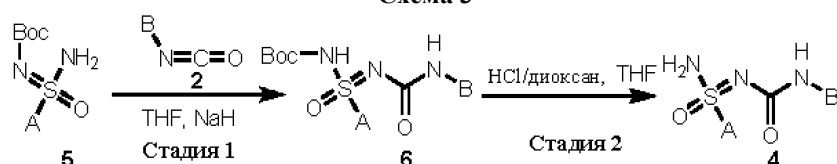


Схема 3А

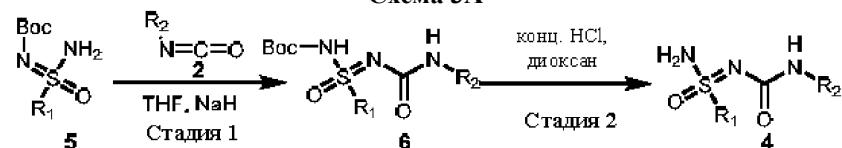
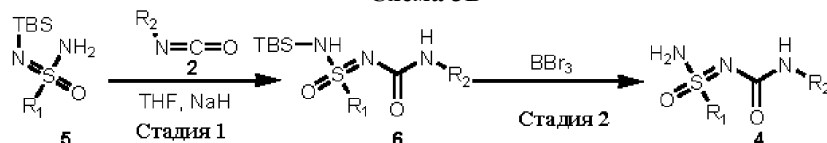


Схема 3В



На схеме 4 ниже проиллюстрирована реакция сочетания между сульфонидамидом 7 и изоцианатом 2 с получением сульфонидамида 8.

Схема 4

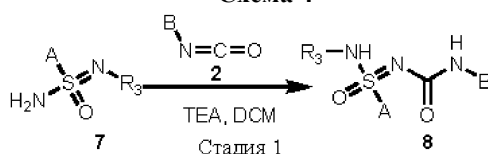
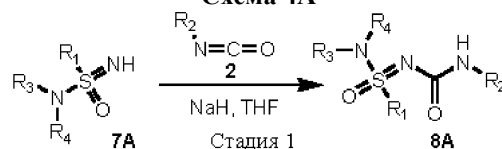
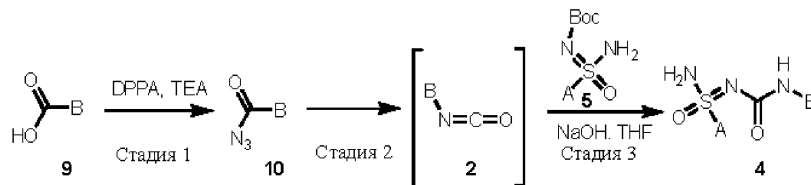


Схема 4А



На схеме 5 ниже проиллюстрировано превращение карбоновой кислоты 9 посредством перегруппировки Курциуса в изоцианат 2 с помощью ацилазида 10, после чего реакция сочетания между 2 и сульфониамидом 5 обеспечивает получение аминокарбонилсульфонимида 4.

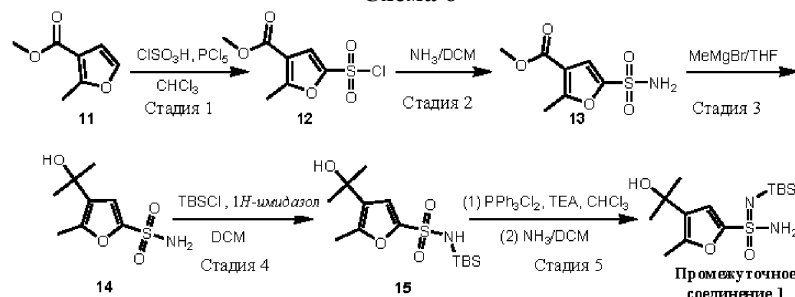
Схема 5



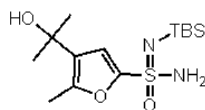
Схемы для получения сульфониамидных промежуточных соединений 1-29

На схемах ниже проиллюстрировано получение сульфонамидных промежуточных соединений.

Схема 6



Промежуточное соединение 1



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфониамид.

Стадия 1: метил-5-(хлорсульфонил)-2-метилфуран-3-карбоксилат.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали метил-2-метилфуран-3-карбоксилат (7 г, 50 ммоль) в CHCl_3 (200 мл). За этим следовало добавление по каплям хлорсульфоновой кислоты (11,6 г, 100 ммоль) с перемешиванием при -10°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при к.т., после чего систему охлаждали до -10°C . Затем к вышеуказанному добавляли пентахлорид фосфора (22,9 г, 110 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 50°C и затем гасили путем выливания в 200 мл воды/льда. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 7,5 г (неочищенное вещество, 63%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 2: метил-2-метил-5-сульфамойлфуран-3-карбоксилат.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-5-(хлорсульфонил)-2-метилфуран-3-карбоксилата (7,5 г, неочищенный) в DCM (75 мл). К вышеуказанному добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:4 до 1:2). Это обеспечивало получение 5,0 г (46% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 218,0 (M-1).

Стадия 3: 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор метил-2-метил-5-сульфамойлфуран-3-карбоксилата (3,7 г, 16,9 ммоль) в THF (100 мл). За этим следовало добавление по каплям MeMgBr (3 М в THF, 25 мл) с перемешиванием при -10°C . Полученную смесь перемешивали в течение 10 ч при к.т. и затем гасили путем добавления 50 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:3 до 1:1). Это обеспечивало получение 2,6 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 218,0 (M-1).

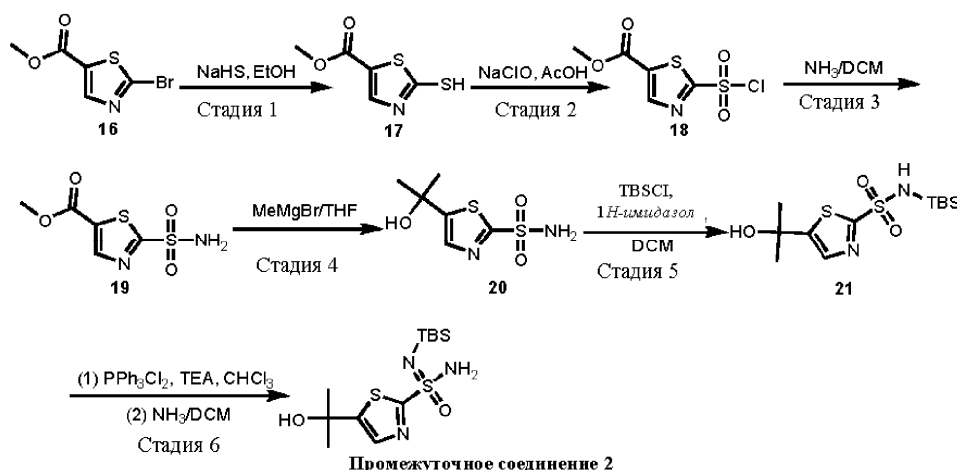
Стадия 4: N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамид (1,0 г, 4,56 ммоль), DCM (100 мл), 1Н-имидазол (612 мг, 9,12 ммоль) и TBSCl (3,4 г, 22,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM, и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 1,4 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 332,0 (M-1).

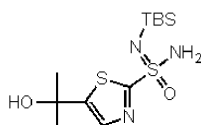
Стадия 5: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали PPh_3Cl_2 (3,0 г, 10,2 ммоль) в CHCl_3 (100 мл). За этим следовало добавление по каплям TEA (2,06 г, 20,4 ммоль) с перемешиванием при к.т. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин к вышеуказанному добавляли по каплям раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонамида (2,3 г, 6,8 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) с перемешиванием при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение 30 мин при 0°C. В смесь добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 0,80 г (52,8%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 333,0 (M+1).

Схема 7А



Промежуточное соединение 2



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид.

Стадия 1: метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат.

В 250-мл круглодонную колбу помещали метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат (10 г, 45 ммоль), EtOH (100 мл) и гидросульфид натрия (5 г, 89 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C и затем охлаждали до 0°C с помощью водяной/ледяной бани. Значение pH раствора регулировали до 3 с помощью водн. раствора HCl (1 н.). Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 6 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 176,0 (M+1).

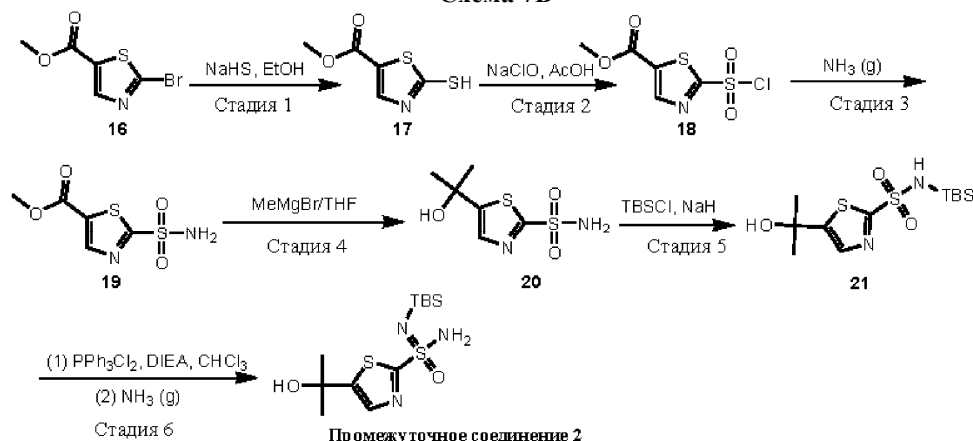
Стадия 2: метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат.

В 250-мл круглодонную колбу помещали метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат (6 г, 34 ммоль) и уксусную кислоту (60 мл). За этим следовало добавление порциями гипохлорита натрия (60 мл, 8-10 вес.%) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 5 г (неочищенное вещество, 60%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

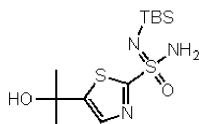
На стадиях 3-6 применяли аналогичную процедуру для превращения соединения 12 в промежуточ-

ное соединение 1, показанную на схеме 6, с получением промежуточного соединения 2. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 7B



Промежуточное соединение 2



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид.

Стадия 1: метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат.

В 2-л круглодонную колбу помещали метил-2-бромтиазол-5-карбоксилат (100 г, 450 ммоль), EtOH (1000 мл), гидросульфид натрия (50 г, 890 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C и затем охлаждали до 0°C с помощью водяной/ледяной бани. Значение pH раствора регулировали до 3 с помощью хлороводорода (1 н.). Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 63,2 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 176,0 (M+1).

Стадия 2: метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат.

В 1-л круглодонную колбу помещали метил-2-меркаптотиазол-5-карбоксилат (30 г, 170 ммоль) и уксусную кислоту (300 мл). За этим следовало добавление порциями гипохлорита натрия (300 мл, 8-10 вес.%) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем разбавляли с помощью 500 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл DCM, и объединенные органические слои промывали с помощью 2×300 мл солевого раствора и высушивали над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт в виде желтого раствора в DCM применяли на следующей стадии.

Стадия 3: метил-2-сульфамойлтиазол-5-карбоксилат.

В 2-л круглодонную колбу помещали метил-2-(хлорсульфонил)тиазол-5-карбоксилат в виде неочищенного раствора в DCM (900 мл). В раствор вводили NH₃ (газ.) при температуре ниже 0°C в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 23 г (75%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1).

Стадия 4: 5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор метил-2-сульфамойлтиазол-5-карбоксилата (15 г, 67,5 ммоль) в THF (150 мл). За этим следовало добавление MeMgBr/THF (3 M, 90 мл) по каплям с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 11,5 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1), 221,0 (M-1) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов соответственно.

Стадия 5: N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамид.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамида (5 г, 22,5 ммоль) в THF (100 мл). Затем к вышеуказанному добавляли порциями NaH (60 вес.%, 1,8 г, 45,0 ммоль) в ледяной/водяной бане. После перемешивания в течение 20 минут в водяной/ледяной бане за этим следовало добавление по каплям раствора TBSCl (4,1 г, 27,2 ммоль) в THF (10 мл) с перемешиванием при 0°C. По-

лученный раствор перемешивали в течение 4 ч при к. т. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество промывали с помощью этилацетат/гексан (1:5) (2×100 мл). Это обеспечивало получение 6,81 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 337,1 (M+1), 335,1 (M-1) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов соответственно.

Стадия 6: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидаид.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (3 г, 9,0 ммоль) в CHCl_3 (100 мл). За этим следовало добавление по каплям DIEA (1,54 г, 11,9 ммоль) с перемешиванием при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при к. т. За этим следовало добавление по каплям раствора N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонамида (2,0 г, 5,9 ммоль) в CHCl_3 (30 мл) при перемешивании в ледяной/водяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин в ледяной/водяной бане. В вышеуказанное вводили NH_3 (газ.) при температуре ниже 0°C в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 20 минут при к.т. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, и остаток растворяли в 300 мл этилацетата. Раствор промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество промывали с помощью CHCl_3 (100 мл). Затем фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток дополнительно очищали с помощью колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Исходное промытое твердое вещество и твердое вещество после очистки силикагелем объединяли. Это обеспечивало получение 1,2 г (60%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 336,1 (M+1).

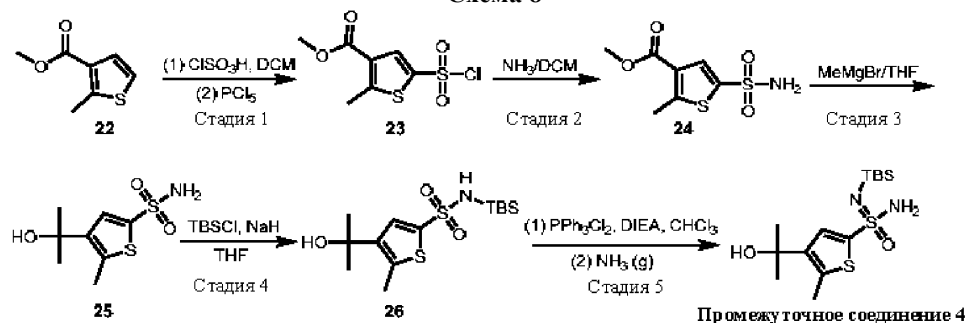
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 1,51 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Промежуточное соединение в следующей таблице 2 получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения 16 в промежуточное соединение 2, показанных на схеме 7B, исходя из этил-5-бром-4-метилтиазол-2-карбоксилата.

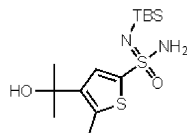
Таблица 2

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 3		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидаид	350,2

Схема 8



Промежуточное соединение 4



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиофен-2-сульфонимидаид.

На стадиях 1-3 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 11 в соединение 14, показанные на схеме 6, с получением соединения 25 из соединения 22. MS-ESI: 234,0 (M-1).

На стадиях 4-5 применяли аналогичную процедуру для превращения соединения 20 в промежуточное соединение 2, показанную на схеме 7B, с получением промежуточного соединения 4 из соединения 25. MS-ESI: 349,1 (M+1).

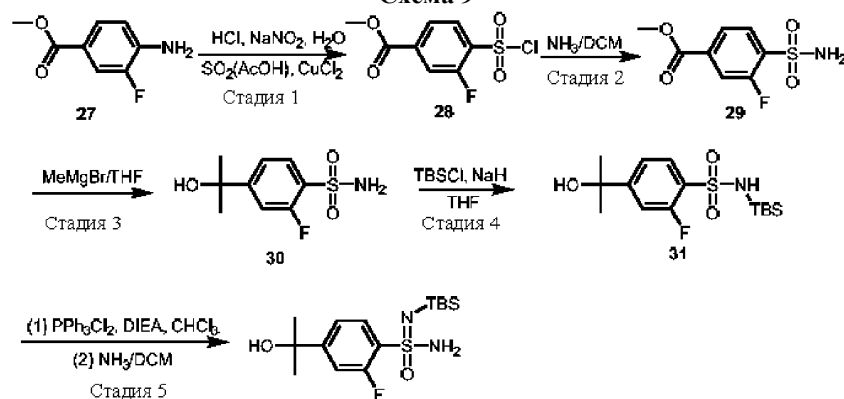
Промежуточное соединение в следующей таблице 3 получали с применением процедуры, аналогичной показанной на схеме 8 выше для превращения соединения 22 в промежуточное соединение 4,

исходя из подходящих материалов.

Таблица 3

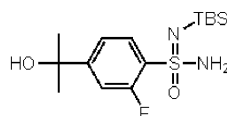
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 5		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	335,1
Промежуточное соединение 6		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	335,1
Промежуточное соединение 7		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимид	349,1
Промежуточное соединение 8		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиофен-2-сульфонимид	349,1
Промежуточное соединение 9		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	353,1
Промежуточное соединение 10		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимид	319,1

Схема 9



Промежуточное соединение 11

Промежуточное соединение 11



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид.

Стадия 1: метил-4-(хлорсульфонил)-3-фторбензоат.

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор метил-4-амино-3-фторбензоата (10 г, 59,1 ммоль) в водн. растворе HCl (6 н., 200 мл). За этим следовало добавление по каплям раствора NaNO₂ (6,1 г, 88,8 ммоль) в воду (20 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Вышеуказанную смесь добавляли по каплям в насыщенный раствор SO₂ в AcOH (200 мл) с пе-

ремешиванием при 0°C. Затем к вышеуказанному добавляли CuCl_2 (8,0 г, 59,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к. т. и затем гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 10 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: метил-3-фтор-4-сульфамоилбензоат.

В 1000-мл круглодонную колбу помещали раствор раствора метил-4-(хлорсульфонил)-3-фторбензоата (10 г, 39,5 ммоль) в DCM (50 мл). За этим следовало добавление порциями насыщенного раствора аммиака в DCM (500 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колонки с гелем SiO_2 и разбавляли с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 8,28 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 232,1 (M-1).

Стадия 3: 2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид.

В 1-л 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор метил-3-фтор-4-сульфамоилбензоата (8,28 г, 35,5 ммоль) в THF (500 мл). За этим следовало добавление MeMgBr/THF (3 M, 60 мл) по каплям с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл насыщ. NH_4Cl . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл этилацетата, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 7,45 г (89,9%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 233,1 (M+1).

Стадия 4: N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид.

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамида (7,45 г, 31,9 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление NaNH (60 вес.%, 1,91 г, 79,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. За этим следовало добавление по каплям раствора TBSCl (7,19 г, 47,9 ммоль) в THF (50 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл); полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колонки с гелем SiO_2 и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:2). Это обеспечивало получение 10 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 348,1 (M+1).

Стадия 5: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид.

В 1-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (19,2 г, 57,6 ммоль) в CHCl_3 (100 мл). За этим следовало добавление по каплям DIEA (7,4 г, 57,6 ммоль) с перемешиванием при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин к вышеуказанному добавляли по каплям раствор N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамида (10 г, 28,8 ммоль) в CHCl_3 (100 мл) с перемешиванием при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение 30 мин при 0°C. В смесь добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (500 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM, и объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 5 г (50%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 347,2 (M+1).

Промежуточные соединения в следующей таблице 4 получали с применением процедуры, аналогичной показанной на схеме 9 выше для превращения соединения 27 в промежуточное соединение 11, исходя из подходящих материалов.

Таблица 4

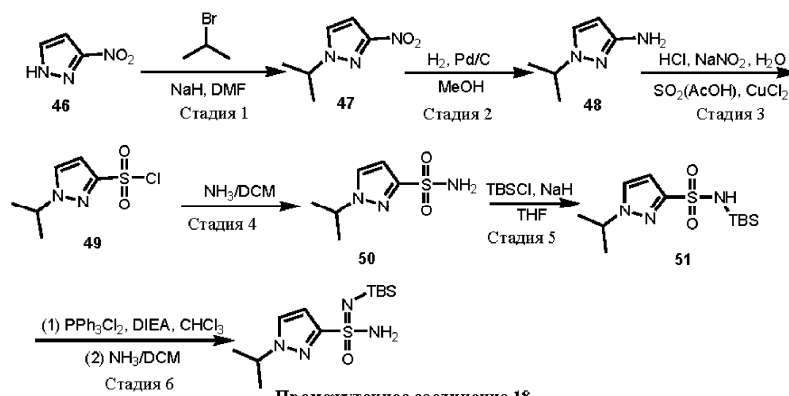
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 12		N'-(<i>трет</i> -бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензолсульфонимидамид	343,2
Промежуточное соединение 13		N'-(<i>трет</i> -бутилдиметилсилил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	329,1
Промежуточное соединение 14		N'-(<i>трет</i> -бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилбензолсульфонимидамид	343,2
Промежуточное соединение 15		N'-(<i>трет</i> -бутилдиметилсилил)-4-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	347,2
Промежуточное соединение 16		N'-(<i>трет</i> -бутилдиметилсилил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	347,2
Промежуточное соединение 17		N'-(<i>трет</i> -бутилдиметилсилил)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	347,2
Промежуточное соединение 18		N'-(<i>трет</i> -бутилдиметилсилил)-2-хлор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	363,1

Промежуточное соединение в следующей таблице 5 получали с применением процедуры, аналогичной показанной на схеме 9 выше для превращения соединения 28 в промежуточное соединение 11, исходя из метил-4-(хлорсульфонил)бензоата.

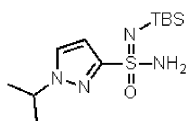
Таблица 5

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 19		N'-(<i>трет</i> -бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	329,2

Схема 10



Промежуточное соединение 18



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонидамида.

Стадия 1: 1-изопропил-3-нитро-1H-пиразол.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-нитро-1H-пиразола (10 г, 88,4 ммоль) в DMF (100 мл). За этим следовало добавление порциями NaH (60 вес.%, 3,9 г, 97,5 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C. За этим следовало добавление по каплям 2-бромпропана (14,1 г, 114,6 ммоль) с перемешиванием при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. и затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 11,8 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 156,1 (M+1).

Стадия 2: 3-амино-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-изопропил-3-нитро-1H-пиразола (10,8 г, 69,6 ммоль) в MeOH (100 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 1,5 г). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Смесь перемешивали в течение 24 ч при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 7,27 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 126,1 (M+1).

На стадиях 3-4 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 27 в соединение 29, показанные на схеме 9, с получением соединения 50 из соединения 48.

MS-ESI: 188,0 (M-1).

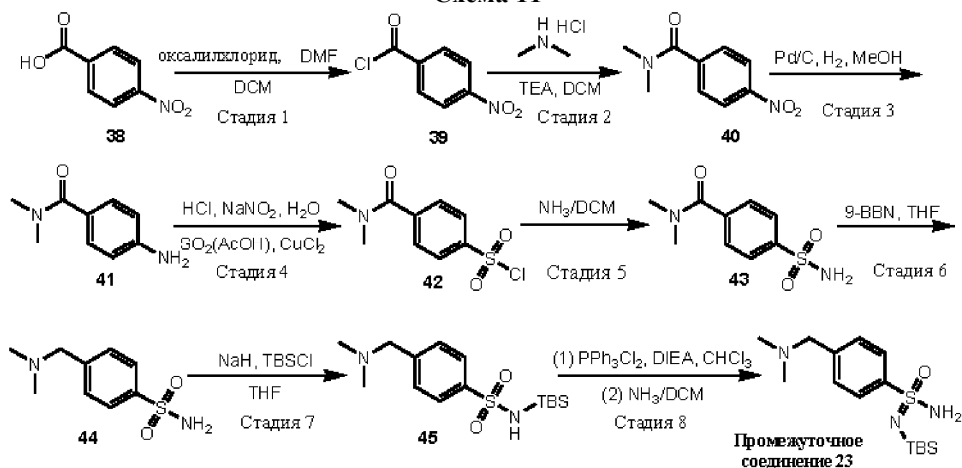
На стадиях 5-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 30 в промежуточное соединение 11, показанные на схеме 9, с получением промежуточного соединения 18 из соединения 50. MS-ESI: 303,2 (M+1).

Промежуточное соединение в следующей таблице 6 получали с применением процедуры, аналогичной показанной на схеме 10 выше для превращения соединения 48 в промежуточное соединение 18, исходя из подходящих материалов.

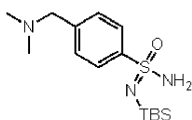
Таблица 6

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 21		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонидамида	349,1
Промежуточное соединение 22		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-3-(метилсульфонил)бензолсульфонидамида	349,1

Схема 11



Промежуточное соединение 23



N'-((трет-бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид.

Стадия 1: 4-нитробензоилхлорид.

В 500-мл круглодонную колбу помещали 4-нитробензойную кислоту (20 г, 120 ммоль), DCM (200 мл) и DMF (0,2 мл). За этим следовало добавление по каплям оксалилхлорида (15 мл, 177,1 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 22 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 2: N,N-диметил-4-нитробензамид.

В 500-мл круглодонную колбу помещали гидрохлорид диметиламина (6,5 г, 79,7 ммоль), DCM (200 мл) и TEA (50 мл). За этим следовало добавление по каплям 4-нитробензоилхлорида (22 г, 119 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при к. т. и затем концентрировали под вакуумом. Полученную смесь промывали с помощью 2×50 мл воды. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 16 г (69% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 195,1 (M+1).

Стадия 3: 4-амино-N,N-диметилбензамид.

В 250-мл круглодонную колбу помещали N,N-диметил-4-нитробензамид (16 г, 82,4 ммоль), MeOH (100 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 1 г). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к. т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 13 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 165,1 (M+1).

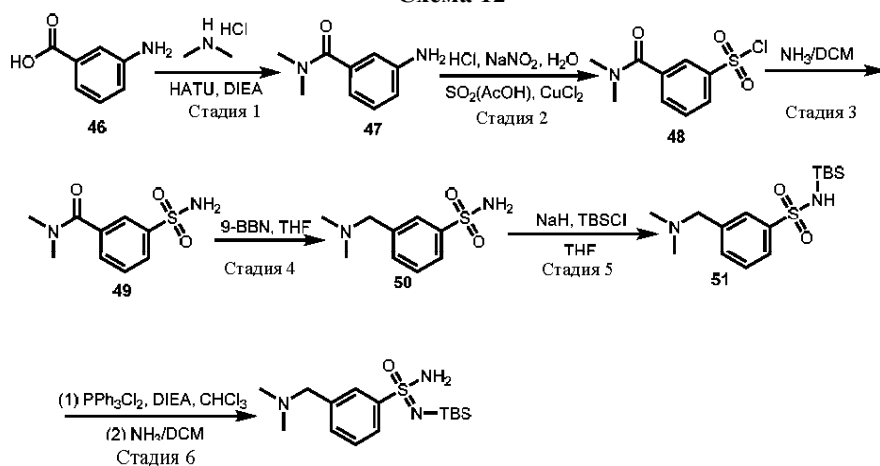
На стадиях 4-5 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 27 в соединение 29, показанные на схеме 9, с получением соединения 43 из соединения 41. MS-ESI: 229,1 (M+1).

Стадия 6: 4-((диметиламино)метил)бензолсульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор N,N-диметил-4-сульфамойлбензамида (1,8 г, 7,9 ммоль) в THF (50 мл). За этим следовало добавление порциями 9-BBN (5,8 г) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 70°C и затем гасили путем добавления 20 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 200 мл воды, и затем органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом DCM/MeOH (от 20:1 до 15:1). Это обеспечивало получение 1 г (59%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 215,1 (M+1).

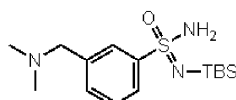
На стадиях 7-8 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 30 в промежуточное соединение 11, показанные на схеме 9, с получением промежуточного соединения 23 из соединения 44. MS-ESI: 328,2 (M+1).

Схема 12



Промежуточное соединение 24

Промежуточное соединение 24



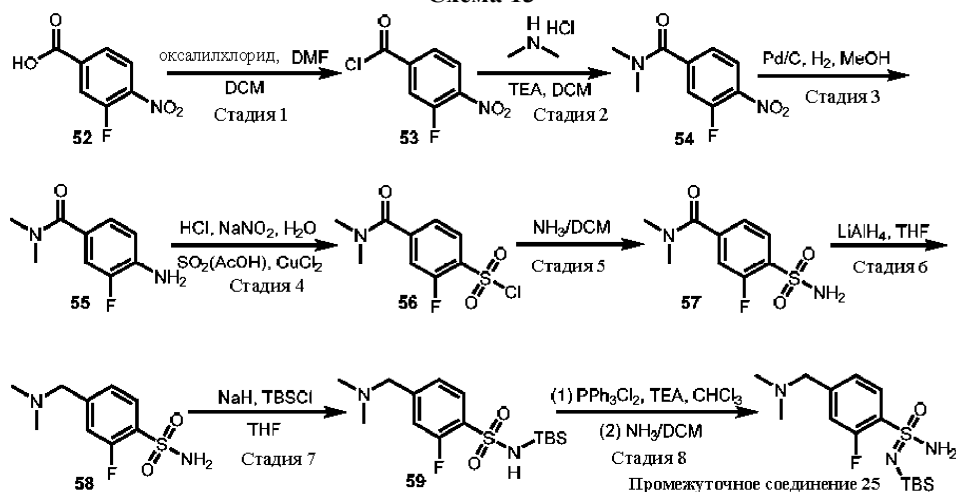
N'-(трет-бутилдиметилсилил)-3-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид.

Стадия 1: 3-амино-N,N-диметилбензамид.

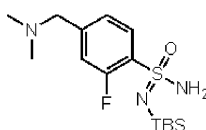
В 1000-мл круглодонную колбу помещали диметиламин в виде хлористоводородной соли (16,3 г, 200 ммоль) в DCM (500 мл), DIEA (25,83 мг, 200 ммоль). К вышеуказанному добавляли 3-аминобензойную кислоту (13,7 г, 100 ммоль), HATU (57 г, 150 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к. т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл NH_4Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×500 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом DCM/метанол (от 50:1 до 20:1). Это обеспечивало получение 13,14 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 165,1 (M+1).

На стадиях 2-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 41 в промежуточное соединение 23, показанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения 24 из соединения 47. MS-ESI: 328,2 (M+1).

Схема 13



Промежуточное соединение 25



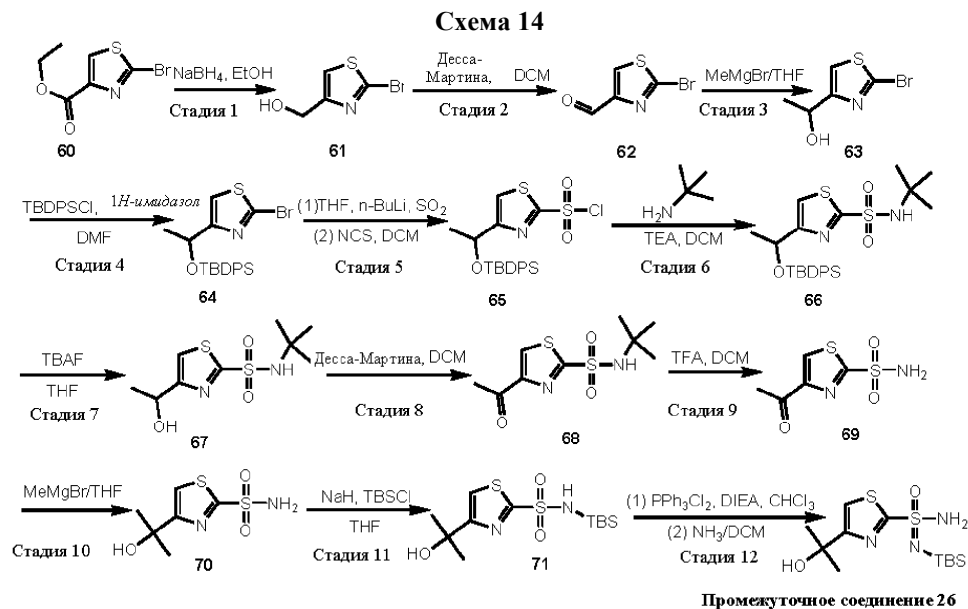
N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)-2-фторбензолсульфонимидамид.

На стадиях 1-5 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 38 в соединение 43, показанные на схеме 11, с получением соединения 57. MS-ESI: 247,0 (M+1).

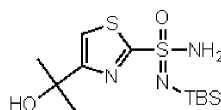
Стадия 6: 4-((диметиламино)метил)-2-фторбензолсульфонамид.

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 3-фтор-N,N-диметил-4-сульфамилбензамида (19,3 г, 78,4 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление порциями LiAlH_4 (8,8 г, 231,9 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. и затем гасили путем добавления 10 мл воды. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 6:1 до 8:1). Это обеспечивало получение 7,0 г (38%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 233,1 (M+1).

На стадиях 7-8 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 44 в промежуточное соединение 23, показанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения 25. MS-ESI: 346,2 (M+1).



Промежуточное соединение 26



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонидамида.

Стадия 1: (2-бромтиазол-4-ил)метанол.

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор этил-2-бромтиазол-4-карбоксилата (14 г, 59,3 ммоль), EtOH (200 мл). За этим следовало добавление порциями NaBH_4 (2,3 г, 60,5 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. и затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×200 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 10,0 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 195,9, 193,9 (M+1).

Стадия 2: 2-бромтиазол-4-карбальдегид.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор (2-бромтиазол-4-ил)метанола (10,0 г, 51,5 ммоль) в DCM (100 мл). В раствор добавляли реагент Десса-Мартина (24,0 г, 56,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:20). Это обеспечивало получение 8,0 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 193,9, 191,9 (M+1).

Стадия 3: 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанол.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-бромтиазол-4-карбальдегида (8 г, 41,7 ммоль) в THF (100 мл). За этим следовало добавление по каплям MeMgBr (3 М в THF, 15 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к. т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 6,0 г (69%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 209,9, 207,9 (M+1).

Стадия 4: 2-бром-4-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-(2-бромтиазол-4-ил)этанола (6,0 г, 28,8 ммоль) и 1H-имидазола (4,0 г, 58,8 ммоль) в DMF (50 мл). В раствор добавляли TBDPSCl (8,7 г, 31,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к. т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды.

Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:50). Это обеспечивало получение 10,0 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 448,1, 446,1 (M+1).

Стадия 5: 4-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонилхлорид.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-бром-4-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазола (10,0 г, 22,4 ммоль) в THF (100 мл). За этим следовало добавление n-BuLi (2,5 М в THF, 11 мл) по каплям с перемешиванием при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. В вышеуказанное вводили газообразный SO₂. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM (100 мл), и затем добавляли NCS (3,6 г, 26,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 8,0 г (неочищенное вещество, 77%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 6: N-трет-бутил-4-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонилхлорида (8,0 г, 17,2 ммоль) в DCM (50 мл). В раствор добавляли TEA (3,5 г, 34,6 ммоль) и 2-метилпропан-2-амин (1,9 г, 26,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:15 до 1:5).

Это обеспечивало получение 8,0 г (71%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 503,2 (M+1).

Стадия 7: N-трет-бутил-4-(1-гидроксиэтил)тиазол-2-сульфонамид.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор N-трет-бутил-4-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-2-сульфонамида (8,0 г, 15,9 ммоль) в THF (100 мл). В раствор добавляли TBAF (9,6 г, 292,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 4,0 г (95%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 265,1 (M+1).

Стадия 8: 4-ацетил-N-трет-бутилтиазол-2-сульфонамид.

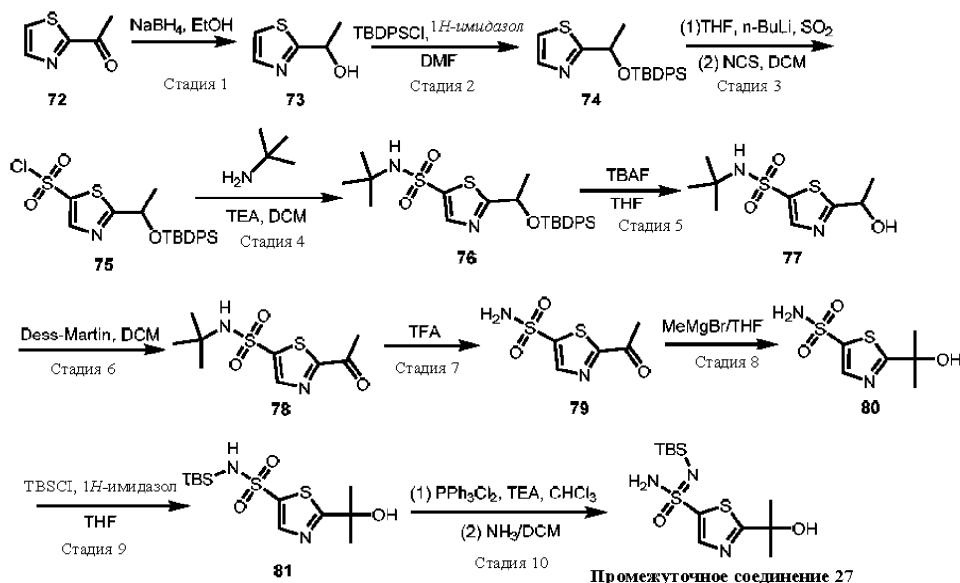
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор N-трет-бутил-4-(1-гидроксиэтил)тиазол-2-сульфонамида (4,0 г, 15,1 ммоль) в DCM (50 мл). В раствор добавляли реагент Десса-Мартина (7,1 г, 16,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 3,5 г (88%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 363,0 (M+1).

Стадия 9: 4-ацетилтиазол-2-сульфонамид.

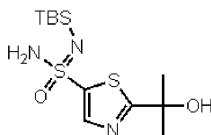
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-ацетил-N-трет-бутилтиазол-2-сульфонамида (3,5 г, 13,3 ммоль) в DCM (5 мл). В раствор добавляли TFA (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 40°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 2,5 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества. MS-ESI: 207,0 (M+1).

На стадиях 10-12 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 29 в промежуточное соединение 11, показанные на схеме 9, с получением промежуточного соединения 26 из соединения 69. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 15А



Промежуточное соединение 27



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид.

Стадия 1: 1-(тиазол-2-ил)этанол.

В 500-мл круглодонную колбу помещали 1-(тиазол-2-ил)этанон (20 г, 157 ммоль), EtOH (200 мл). За этим следовало добавление порциями NaBH_4 (3 г, 81,3 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем гасили путем добавления 10 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью 2×200 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 20 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 130,0 (M+1).

Стадия 2: 2-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол.

В 500-мл круглодонную колбу помещали 1-(тиазол-2-ил)этанол (20 г, 154,8 ммоль), DMF (150 мл), 1H-имидазол (20,5 г, 301 ммоль). За этим следовало добавление по каплям TBDPSCl (46 г, 167 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем разбавляли с помощью 300 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:80). Это обеспечивало получение 55 г (97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 368,1 (M+1).

Стадия 3: 2-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонилхлорид.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазола (30 г, 81,6 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление $n\text{-BuLi}$ (2,5 M в THF, 35,2 мл) по каплям с перемешиванием при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C, и затем вводили SO_2 в вышеуказанную реакционную смесь. Реакционную смесь медленно нагревали до к.т., и затем добавляли NCS (12,8 г, 95,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 30 г (неочищенное вещество, 79%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 4: N-трет-бутил-2-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонамид.

В 500-мл круглодонную колбу помещали 2-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонилхлорид (неочищенный, 30 г, 64,37 ммоль), DCM (200 мл), TEA (13 г, 128,47 ммоль). За этим следовало добавление по каплям 2-метилпропан-2-амин (5,6 г, 76,6 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 25 г (61% за две стадии) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 503,2 (M+1).

Стадия 5: N-трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)тиазол-5-сульфонамид.

В 500-мл круглодонную колбу помещали N-трет-бутил-2-(1-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиазол-5-сульфонамид (25 г, 49,7 ммоль), THF (200 мл), TBAF (30 г, 99,67 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем разбавляли с помощью 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 12 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 265,1 (M+1).

Стадия 6: 2-ацетил-N-трет-бутилтиазол-5-сульфонамид.

В 500-мл круглодонную колбу помещали N-трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)тиазол-5-сульфонамид (12 г, 45,4 ммоль), DCM (200 мл). В данный раствор добавляли порциями реагент Десса-Мартина (20 г, 47,2 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 9 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 263,0 (M+1).

Стадия 7: 2-ацетилтиазол-5-сульфонамид.

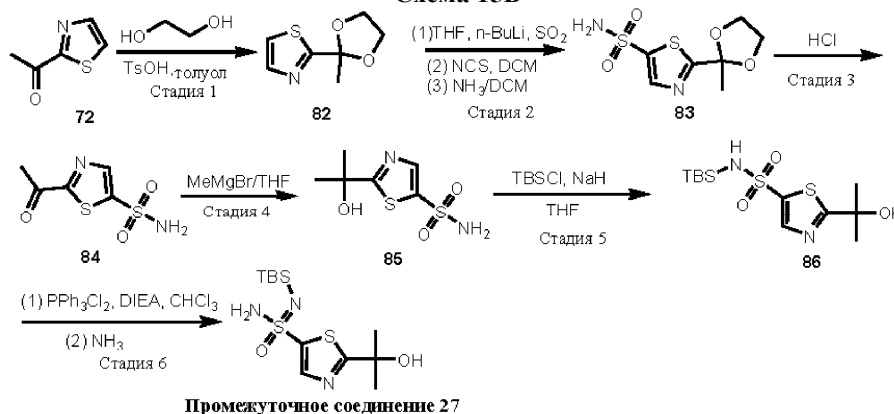
В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-ацетил-N-трет-бутилтиазол-5-сульфонамид (7 г, 26,7 ммоль), TFA (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 70°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 5 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 207,0 (M+1).

Стадия 8: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид.

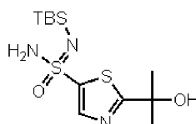
В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 2-ацетилтиазол-5-сульфонамид (5 г, 24,3 ммоль), THF (100 мл). За этим следовало добавление по каплям MeMgBr (3 M в THF, 8,1 мл, 24,3 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14ч при к.т. и затем гасили путем добавления 100 мл NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×150 мл DCM. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 2,9 г (54%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 223,0 (M+1).

На стадиях 9-10 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 14 в промежуточное соединение 1, показанные на схеме 6, с получением промежуточного соединения 27 из соединения 80. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 15B



Промежуточное соединение 27



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид.

Стадия 1: 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол.

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-(тиазол-2-ил)этанона (20 г, 157,0 ммоль) в толуоле (300 мл) и этан-1,2-диоле (19,5 г, 314 ммоль). В раствор добавляли TsOH (2,7 г, 15,7 ммоль). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи, и воду отделяли от раствора во время нагревания с обратным холодильником. Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл воды и экстрагировали с помощью 2×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 26,6 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 172,0 (M+1).

Стадия 2: 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-5-сульфонамид.

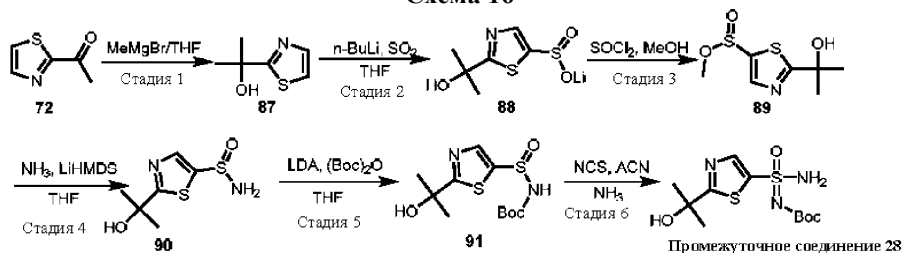
В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазола (14 г, 81,6 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление по каплям *n*-BuLi (2,5 М в THF, 35,2 мл, 88,0 ммоль) с перемешиванием при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C, и затем вводили SO₂ в вышеуказанную реакционную смесь. Реакционную смесь медленно нагревали до к.т., и затем добавляли NCS (12,8 г, 95,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом и затем разбавляли в DCM (160 мл). К вышеуказанному добавляли насыщенный раствор аммиака в DCM (300 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:5). Это обеспечивало получение 12,5 г (61%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 251,0 (M+1).

Стадия 3: 2-ацетилтиазол-5-сульфонамид.

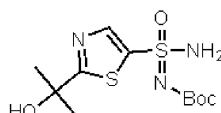
В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-5-сульфонамида (12,5 г, 50,0 ммоль) в THF (125 мл). К вышеуказанному добавляли водн. раствор HCl (4 н., 50,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 70°C. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью 2×200 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 9,3 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 207,0 (M+1).

На стадиях 4-6 применяли такие же процедуры для превращения соединения 19 в промежуточное соединение 2, показанные на схеме 7B, с получением промежуточного соединения 27 из соединения 84. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 16



Промежуточное соединение 28



N'-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид.

Стадия 1: 2-(тиазол-2-ил)пропан-2-ол.

В 10-л 4-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 1-(тиазол-2-ил)этанона (200 г, 1,6 моль) в THF (4 л). За этим следовало добавление MeMgBr (3 М в THF, 942 мл) по каплям с перемешиванием при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После нагревания смеси до к.т., раствор перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 3 л NH₄Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×1 л этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:3 до 1:1). Это обеспечивало получение 210 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 144,0 (M+1).

Стадия 2: литий-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат.

В 10-л 4-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-(тиазол-2-ил)пропан-2-ола (50 г, 349,0 ммоль) в THF (1,5 л). За этим следовало добавление по каплям *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 350 мл) с перемешиванием при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем SO₂ барботировали в смесь в течение 15 мин при температуре ниже -30°C. Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 87 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат.

В 2-л 3-горлой круглодонной колбе литий-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат (87 г, не-

очищенный) растворяли в безводном MeOH (500 мл). Затем SOCl_2 (43 г, 360 ммоль) добавляли по каплям в смесь с перемешиванием при 0°C . Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с помощью 500 мл этилацетата. Полученный раствор промывали с помощью 2×200 мл воды и 2×200 мл солевого раствора. Раствор высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 72 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамид.

В 10-л 4-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфината (72 г, 326 ммоль) в THF (500 мл). Затем к вышеуказанному добавляли NH_3 (0,5 М в THF, 2,0 л). После охлаждения до -78°C LiHMDS (1М в THF, 2,0 л) добавляли по каплям в смесь при перемешивании. Затем смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 32 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

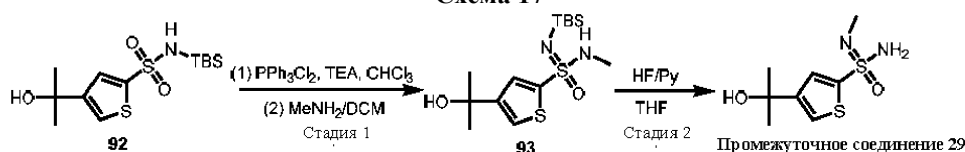
Стадия 5: трет-бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-илсульфинилкарбамат.

В 1-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамида (32 г, неочищенный) в THF (300 мл). За этим следовало добавление по каплям LDA (2М в THF, 116 мл) с перемешиванием при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли порциями $(\text{Boc})_2\text{O}$ (33,8 г, 155 ммоль) при 0°C . Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 200 мл ледяной воды (200 мл), и значение pH раствора регулировали до 6 с помощью HCOOH . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 19 г (18%, 4 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

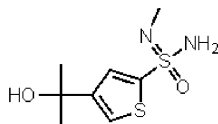
Стадия 6: N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид.

В 1-л 3-горлой круглодонной колбе, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, растворяли трет-бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-илсульфинилкарбамат (19 г, 62 ммоль) в свежей дистиллированной ACN (200 мл). Затем к вышеуказанному раствору добавляли порциями NCS (9,8 г, 74 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и затем NH_3 барботировали в смесь в течение 15 мин. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:1). Это обеспечивало получение 13 г (65%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Схема 17



Промежуточное соединение 29



4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиофен-2-сульфонимидамид.

На стадии 1 применяли процедуры для превращения соединения 15 в промежуточное соединение 1, показанные на схеме 6, с получением соединения 93 путем замещения аммиака метиламином. MS-ESI: 349,1 (M+1).

Стадия 2: 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиофен-2-сульфонимидамид.

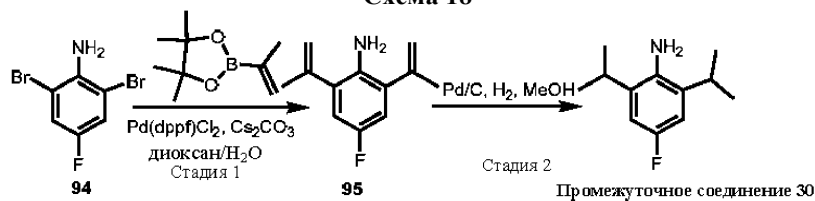
В 25-мл круглодонную колбу, которую продували в атмосфере азота, помещали раствор N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфонимидамида (500 мг, 1,43 ммоль) в DCM (10 мл). В раствор добавляли HF/Py (70 вес. %, 200 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью водн. раствора Na_2CO_3 (5 вес.%). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 300 мг (89%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 235,0

(M+1).

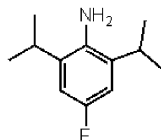
Схемы для получения изоцианатных промежуточных соединений 30-58.

На схемах ниже проиллюстрирован синтез изоцианатов.

Схема 18



Промежуточное соединение 30



4-фтор-2,6-диизопропилбензоламин.

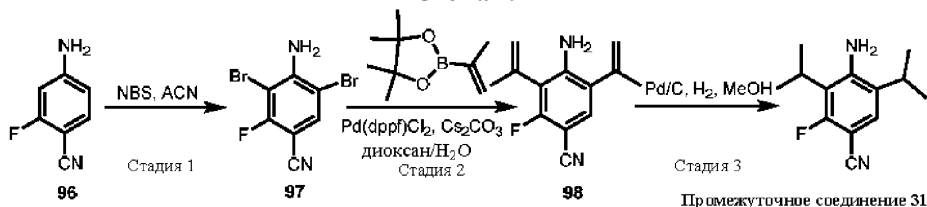
Стадия 1: 4-фтор-2,6-бис(проп-1-ен-2-ил)анилин.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 2,6-дибром-4-фторанилин (15 г, 55,8 ммоль), диоксан (150 мл), воду (15 мл), Cs_2CO_3 (55 г, 169 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (25 г, 149 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4 г, 5,47 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч при 100°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:8). Это обеспечивало получение 9,2 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 192,1 (M+1).

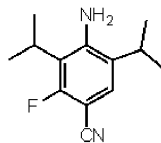
Стадия 2: 4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)анилин.

В 500-мл круглодонную колбу помещали 4-фтор-2,6-бис(проп-1-ен-2-ил)анилин (9,2 г, 48,1 ммоль) и MeOH (200 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 900 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:8). Это обеспечивало получение 7,2 г (77%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 196,1 (M+1).

Схема 19



Промежуточное соединение 31



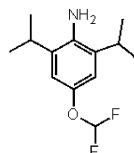
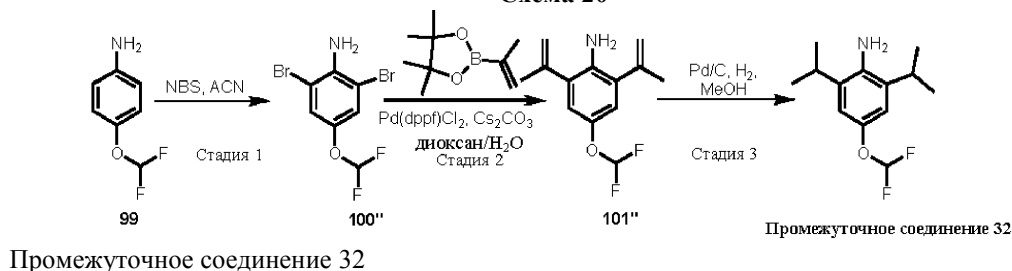
4-амино-2-фтор-3,5-диизопропилбензонитрил.

Стадия 1: 4-амино-3,5-дибром-2-фторбензонитрил

В 1-л круглодонную колбу помещали 4-амино-2-фторбензонитрил (25 г, 184 ммоль), ACN (500 мл) и NBS (81,7 г, 459 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 75°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:98). Это обеспечивало получение 50 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 294,9/292,9/296,9 (M+1).

На стадиях 2-3 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 94 в промежуточное соединение 30, показанные на схеме 18, с получением промежуточного соединения 31 из соединения 97. MS-ESI: 221,1 (M+1).

Схема 20



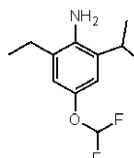
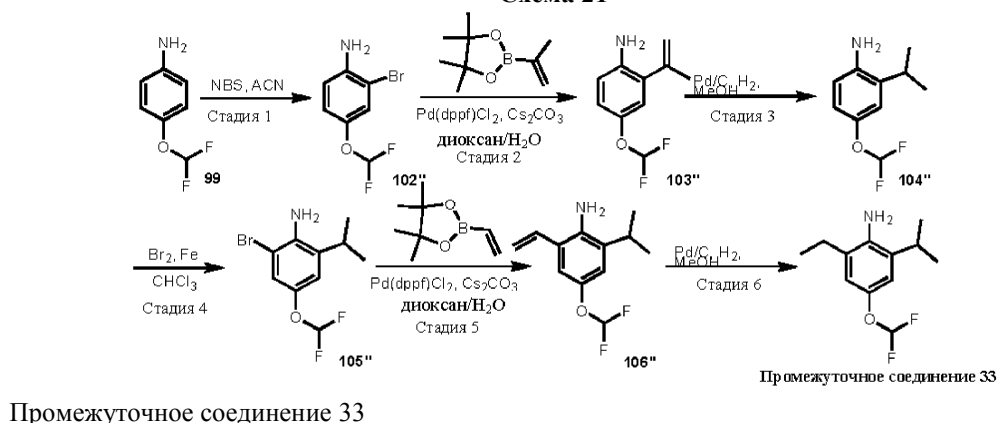
4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилбензоламин.

Стадия 1: 2,6-дибром-4-(дифторметокси)бензоламин.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 4-(дифторметокси)бензоламин (3 г, 18,9 ммоль), ACN (30 мл) и NBS (7,7 г, 43,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 2,9 г (48%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 317,9/315,9/319,9 (M+1).

На стадиях 2-3 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 94 в промежуточное соединение 30, показанные на схеме 18, с получением промежуточного соединения 32 из соединения 100''. MS-ESI: 244,1 (M+1).

Схема 21



4-(дифторметокси)-2-этил-6-изопропилбензоламин.

Стадия 1: 2-бром-4-(дифторметокси)бензоламин.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 4-(дифторметокси)бензоламин (10 г, 62,8 ммоль), ACN (100 мл) и NBS (5,59 г, 31,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 7,9 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде красного масла. MS-ESI: 238,0/240,0 (M+1).

Стадия 2: 4-(дифторметокси)-2-(проп-1-ен-2-ил)бензоламин.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 2-бром-4-(дифторметокси)бензоламин (7,9 г, 33,2 ммоль), диоксан (100 мл), воду (10 мл), Cs₂CO₃ (32,46 г, 99,63 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (8,36 г, 49,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,21 г, 1,65 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 5,3 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 200,1 (M+1).

Стадия 3: 4-(дифторметокси)-2-изопропилбензоламин.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-(дифторметокси)-2-(проп-1-ен-2-ил)бензоламин (5,3 г, 26,6 ммоль) в MeOH (100 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 500 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 5,15 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде красного масла. MS-ESI: 202,1 (M+1).

Стадия 4: 2-бром-4-(дифторметокси)-6-изопропилбензоламин В 500-мл круглодонную колбу помещали 4-(дифторметокси)-2-изопропилбензоламин (5,15 г, 25,6 ммоль), CHCl₃ (200 мл), стружки Fe (500 мг) и Br₂ (4,45 г, 27,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C и затем гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM, и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 6,98 г (97%) указанного в заголовке соединения в виде темно-красного масла. MS-ESI: 280,0/282,0 (M+1).

Стадия 5: 4-(дифторметокси)-2-изопропил-6-винилбензоламин. В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 2-бром-4-(дифторметокси)-6-изопропилбензоламин (3 г, 10,7 ммоль), диоксан (100 мл), воду (10 мл), Cs₂CO₃ (10,47 г, 32,13 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (2,47 г, 16,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (784 мг, 1,07 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 2,3 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде темно-зеленого масла. MS-ESI: 228,1 (M+1).

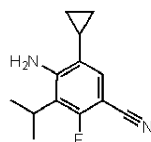
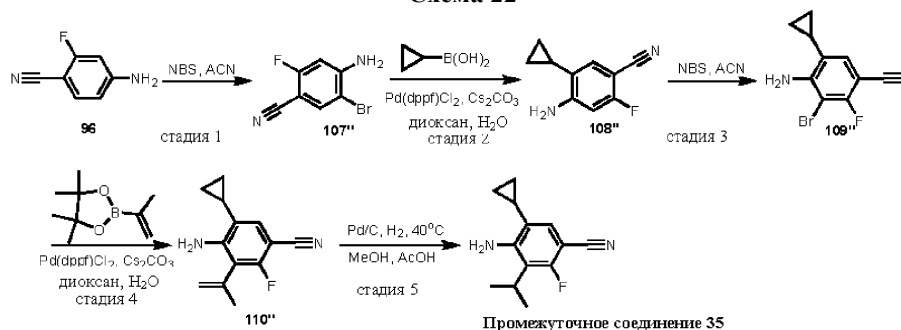
Стадия 6: 4-(дифторметокси)-2-этил-6-изопропилбензоламин.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-(дифторметокси)-2-изопропил-6-винилбензоламин (2,3 г, 10,1 ммоль), MeOH (100 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 200 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,2 г (95%) указанного в заголовке соединения в виде красного масла. MS-ESI: 230,1 (M+1). Промежуточное соединение 34 в следующей таблице 7 получали из соединения 105" с применением процедуры, аналогичной показанной на схеме 21 выше для превращения соединения 105" в 106".

Таблица 7

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 34		2-Циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилбензоламин	242,1

Схема 22



4-амино-5-циклопропил-2-фтор-3-изопропилбензонитрил.

Стадия 1: 4-амино-5-бром-2-фторбензонитрил.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-амино-2-фторбензонитрила (9 г, 66,1 ммоль) в ACN (120 мл). Затем добавляли NBS (12,4 г, 69,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 10,9 г (77%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 215,0/217,0 (M+1).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,69 (br s, 2H), 6,63 (d, J=12,0 Гц, 1H).

Стадия 2: 4-амино-5-циклопропил-2-фторбензонитрил.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-амино-5-бром-2-фторбензонитрила (6,37 г, 29,6 ммоль) в диоксане (70 мл) и воде (10 мл). В раствор добавляли Cs₂CO₃ (9,7 г, 29,8 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (3,8 г, 44,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,08 г, 1,48 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 5,03 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 177,1 (M+1).

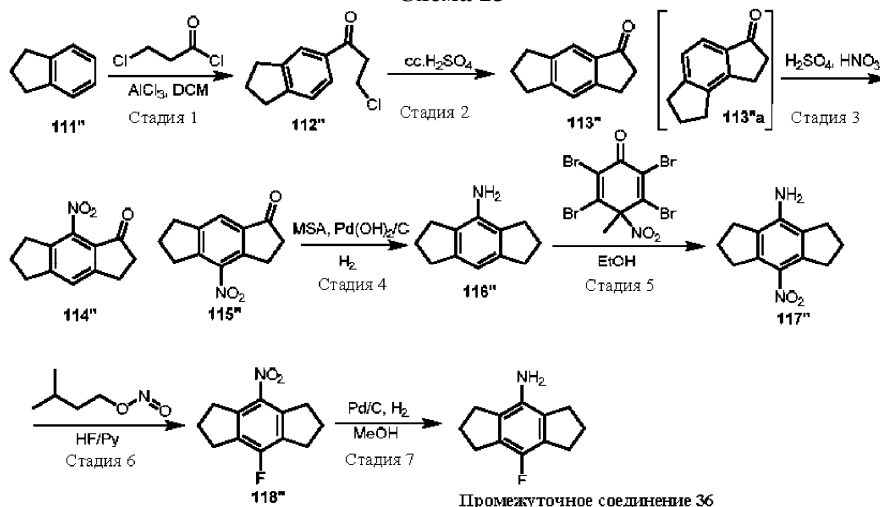
Стадия 3: 4-амино-3-бром-5-циклопропил-2-фторбензонитрил.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-амино-5-циклопропил-2-фторбензонитрила (5,03 г, 28,7 ммоль) в ACN (50 мл). В раствор добавляли NBS (5,6 г, 31,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 6,972 г (96%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 255,0/257,0 (M+1).

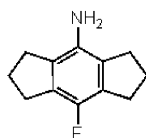
Стадия 4: 4-амино-5-циклопропил-2-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)бензонитрил. В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-амино-3-бром-5-циклопропил-2-фторбензонитрила (6,972 г, 27,33 ммоль) в диоксане (120 мл) и воде (20 мл). В раствор добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (6,9 г, 41,00 ммоль), Cs₂CO₃ (13,4 г, 41,00 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,4 г, 0,55 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 4,73 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 217,1 (M+1).

Стадия 5: 4-амино-5-циклопропил-2-фтор-3-изопропилбензонитрил. В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-амино-5-циклопропил-2-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)бензонитрила (4,73 г, 21,97 ммоль), MeOH (100 мл). В раствор добавляли AcOH (0,5 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 500 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 40°C в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 4,71 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 219,1 (M+1).

Схема 23



Промежуточное соединение 36



8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амин.

Стадия 1: 3-хлор-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)пропан-1-он.

В 3-л круглодонную колбу помещали раствор AlCl_3 (111 г, 834 ммоль) в DCM (1200 мл). За этим следовало добавление по каплям раствора 2,3-дигидро-1*H*-индена (90 г, 762 ммоль) и 3-хлорпропаноилхлорида (96,3 г, 759 ммоль) в DCM (300 мл) с перемешиванием при -10°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Затем реакционную смесь добавляли по каплям в холодную HCl (3 н., 1200 мл) в течение 45 мин при -10°C . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×600 мл DCM, и органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 160,5 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии.

Стадия 2: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-1-он.

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 3-хлор-1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)пропан-1-она (160,5 г, 759 ммоль) в конц. H_2SO_4 (900 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 55°C и затем гасили путем осторожного добавления реакционной смеси в 4500 мл воды/льда. Твердые вещества собирали путем фильтрации и высушивали над инфракрасной лампой в течение 24 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии и элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:100). Это обеспечивало получение 10 г (7,6%) 1,6,7,8-тетрагидро-*as*-индацен-3(2*H*)-она (соединение 113"а) и 112,2 г (85%) указанного в заголовке соединения (соединение 113") в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,13-2,79 (m, 8H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 2H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,19-2,98 (m, 4H), 2,93-2,80 (m, 3H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2H).

Стадия 3: 4-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-*s*-индацен-1(5*H*)-он (114) (основной) и 8-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-*s*-индацен-1(5*H*)-он (115) (минорный).

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-1-она (80 г, 464,5 ммоль) в H_2SO_4 (500 мл). Затем HNO_3 (58,5 г, 929 ммоль) добавляли по каплям в течение 1 ч при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Реакционную смесь медленно добавляли в смесь воды/льда (1000 мл) и DCM (500 мл) с охлаждением на ледяной бане. Органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 90 г (90%) смеси 4-нитро-2,3,6,7-гексагидро-*s*-индацен-1-она и 8-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-*s*-индацен-1(5*H*)-она в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амин.

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор смеси 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-1-она и 8-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-*s*-индацен-1(5*H*)-она (21,7 г, 100 ммоль) в MeOH (300 мл). В раствор добавляли MSA (11,5 г, 120 ммоль). Затем добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 вес.%, 5,5 г). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм). Твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью метанола. Фильтрат и промывку метанола разбавляли с помощью воды (500 мл), и pH регулировали до 10,6 с помощью 2 н. NaOH . Полученную взвесь фильтровали и неочищенные твердые вещества перекристаллизовывали из метанол/вода (9:1) при нагревании. Это обеспечивало получение 13,7 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 5: 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амин.

В 500-мл круглодонную колбу помещали 1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амин (8 г, 46,2 ммоль), EtOH (200 мл) и 2,3,5,6-тетрабром-4-метил-4-нитроциклогекса-2,5-диенон (21,6 г, 46,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:30). Это обеспечивало получение 5 г (50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI : 219,1 ($\text{M}+1$).

Стадия 6: 4-фтор-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен.

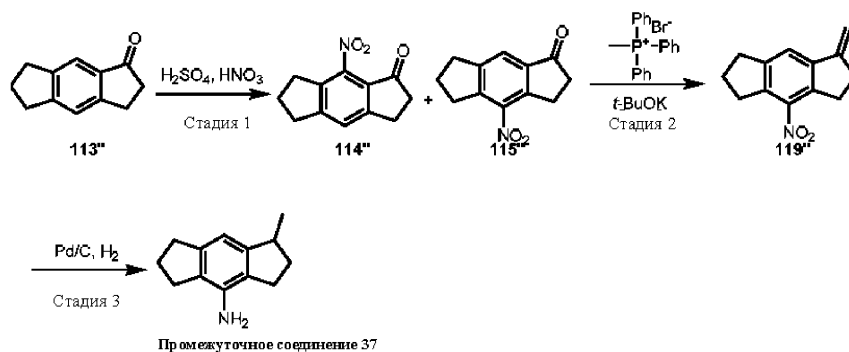
В 100-мл круглодонную колбу помещали 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амин (5 г, 22,9 ммоль) и HF/Py (70 вес.%, 20 мл). За этим следовало добавление по каплям 3-метилбутилнитрита (3 г, 25,6 ммоль) с перемешиванием при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем разбавляли с помощью 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 4 г (неочищенное вещество, 79%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

Стадия 7: 8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амин.

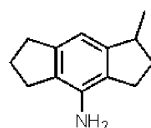
В 100-мл круглодонную колбу помещали 4-фтор-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен (4 г, 18,1 ммоль) в MeOH (50 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 0,5 г). Колбу вакуумировали и заполняли три

раза водородом. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:5). Это обеспечивало получение 2 г (46%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 192,1 (M+1).

Схема 24



Промежуточное соединение 37



1-Метил-1,2,3,5, 6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин.

Стадия 1: 4-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(5H)-он.

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (40 г, 232 ммоль) в H_2SO_4 (250 мл). Затем HNO_3 (29 г, 464 ммоль) добавляли по каплям в течение 1 ч при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Реакционную смесь медленно добавляли в смесь воды/льда (500 мл) и DCM (250 мл) с охлаждением на ледяной бане. Органический слой собирали, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем с градиентом этилацетата и петролейного эфира (от 1:50 до 1:1). Это обеспечивало получение второстепенного продукта, 5 г (10%) указанного в заголовке соединения, и основного продукта, 30 г (60%) 8-нитро-2,3,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(5H)-она, оба в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 1-метил-4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен. В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор метилтрифенилфосфонийбромид (16,4 г, 46,04 ммоль) и *t*-BuOK (5,2 г, 46,0 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C . Затем раствор 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (5 г, 23,0 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям в реакционную смесь при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это обеспечивало получение 2,6 г (52%) указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества.

Стадия 3: 1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин. В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-метилен-4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (2,6 г, 12,1 ммоль) в MeOH (20 мл), добавляли Pd/C (10 вес.%, 300 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Затем вводили H_2 (газ.) с помощью баллона. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Катализатор Pd/C отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Это обеспечивало получение 2 г указанного в заголовке соединения в виде красного масла.

Промежуточное соединение 38 в следующей таблице 8 получали из соединения 114'' с применением процедуры, аналогичной показанной на схеме 24 выше для превращения соединения 115'' в промежуточное соединение 37.

Таблица 8

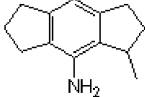
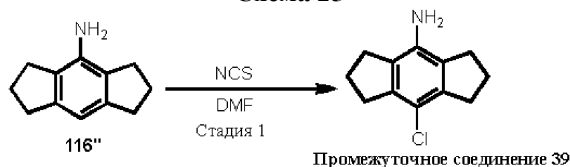
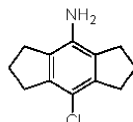
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 38		3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин	188,1

Схема 25



Промежуточное соединение 39



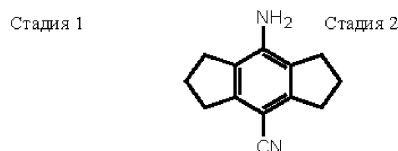
8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин.

Стадия 1: 8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин.

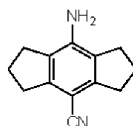
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина (1,73 г, 9,99 ммоль) в DMF (10 мл). В раствор добавляли NCS (1,47 г, 11,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. и затем разбавляли с помощью 30 мл DCM. Полученную смесь промывали с помощью 3×10 мл воды, и органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 1,88 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 208,1/210,1 (M+1).

Схема 26

Intermediate 40



Промежуточное соединение 40



8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-карбонитрил.

Стадия 1: 8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин.

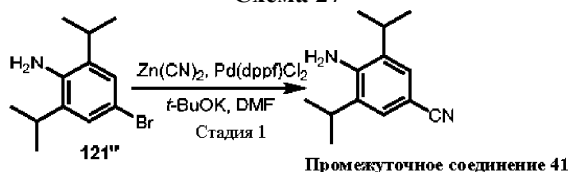
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина (2,6 г, 15,0 ммоль) в DMF (30 мл). В раствор добавляли NBS (2,9 г, 16,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. и затем разбавляли с помощью 80 мл этилацетата. Полученную смесь промывали с помощью 3×20 мл воды и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 3,0 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 252,0, 254,0 (M+1).

Стадия 2: 8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-карбонитрил.

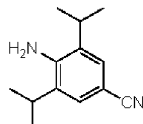
В 50-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амина (725 мг, 2,88 ммоль) в DMF (10 мл). В раствор добавляли t-BuOK (330 мг, 2,90 ммоль), CuCN (386 мг, 4,32 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (424 мг, 0,58 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 120°C и затем разбавляли с помощью 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали под вакуумом. Остаток

наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:60 до 1:40). Это обеспечивало получение 192 мг (34%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 199,1 (M+1).

Схема 27



Промежуточное соединение 41

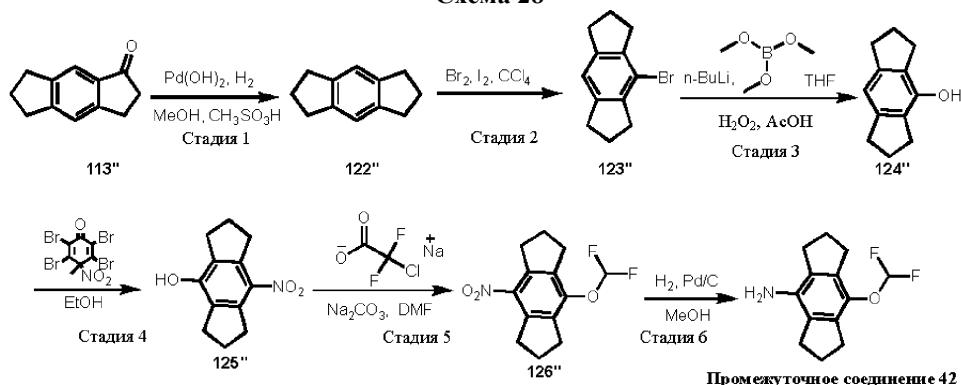


4-амино-3,5-диизопропилбензонитрил.

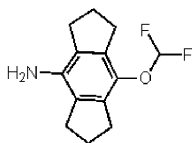
Стадия 1: 4-амино-3,5-диизопропилбензонитрил.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-бром-2,6-диизопропилбензоламина (5,1 г, 19,9 ммоль) в DMF (30 мл). В раствор добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2,80 г, 23,9 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (732 мг, 1,00 ммоль) и $t\text{-BuOK}$ (3,36 г, 29,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C и затем разбавляли с помощью 30 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл этилацетата, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 3,2 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 203,1 (M+1).

Схема 28



Промежуточное соединение 42



8-(дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин.

Стадия 1: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен.

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (37,2 г, 216 ммоль) и MSA (42 г, 437,5 ммоль) в MeOH (300 мл). Затем добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 вес.%, 8 г). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:150 до 1:100). Это обеспечивало получение 27,1 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 4-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (15 г, 94,8 ммоль) в CCl_4 (200 мл). Затем добавляли I_2 (1,2 г, 4,72 ммоль). За этим следовало добавление по каплям раствора Br_2 (16 г, 100 ммоль) в CCl_4 (50 мл) с перемешиванием при 0°C в 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 150 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл DCM, и объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью

колонки с силикагелем с градиентом этилацетат/гексан (от 1:500 до 1:100). Это обеспечивало получение 19 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,02 (s, 1H), 2,95-2,75 (m, 8H), 2,03-2,01 (m, 4H).

Стадия 3: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ол.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена (5 г, 21,08 ммоль) в THF (150 мл). За этим следовало добавление *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 10 мл) по каплям с перемешиванием при -78°C . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C . Затем к вышеуказанному добавляли по каплям триметилборат (2,6 г, 25,30 ммоль) с перемешиванием при -78°C . Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и затем перемешивали в течение 1 ч при к.т. Затем в смесь добавляли по каплям AcOH (2,0 мл, 33,20 ммоль) и H_2O_2 (1,0 мл, 28,88 ммоль) с перемешиванием при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем гасили путем добавления 200 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:7 до 1:5). Это обеспечивало получение 1,9 г (52%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 175,1 (M+1).

Стадия 4: 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ол.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ола (1,9 г, 10,9 ммоль) в EtOH (100 мл). В раствор добавляли 2,3,5,6-тетрабром-4-метил-4-нитроциклогекса-2,5-диенон (6,1 г, 13,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 1,1 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 218,1 (M-1).

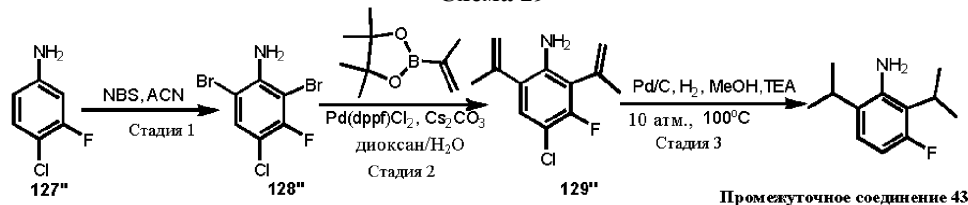
Стадия 5: 4-(дифторметокси)-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ола (1,1 г, 5,0 ммоль) в DMF (20 мл) и воде (2 мл). В раствор добавляли K_2CO_3 (1,4 г, 10,0 ммоль) и натрий-2-хлор-2,2-дифторацетат (1,5 г, 10,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 120°C и затем разбавляли с помощью 20 мл воды. Значение pH раствора регулировали до 7 с помощью водн. раствора HCl (1 н.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:2 до 1:3). Это обеспечивало получение 0,55 г (41%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 270,1 (M+1).

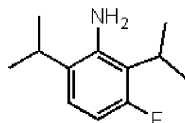
Стадия 6: 8-(дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амин.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-(дифторметокси)-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацена (550 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (10 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 100 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 460 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 240,1 (M+1).

Схема 29



Промежуточное соединение 43



3-фтор-2,6-диизопропилбензоламин.

Стадия 1: 2,6-дибром-4-хлор-3-фторанилин.

В 500-мл круглодонную колбу помещали 4-хлор-3-фторанилин (5,08 г, 34,9 ммоль), ACN (200 мл) и NBS (18,69 г, 105,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:200 до 1:100). Это обеспечивало получение 9,7 г (92%) указанного в заго-

ловке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 303,8/305,8/301,8 (M+1).

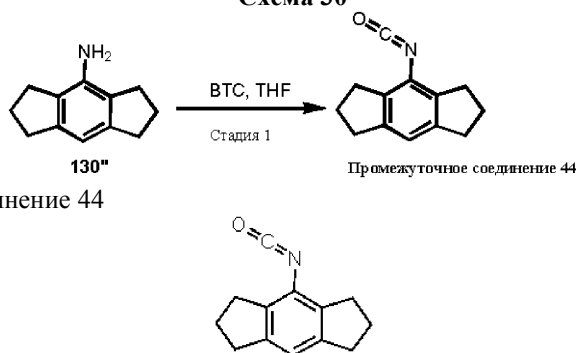
Стадия 2: 4-хлор-3-фтор-2,6-бис(проп-1-ен-2-ил)анилин.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор 2,6-дибром-4-хлор-3-фторанилина (9,03 г, 29,8 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и воде (20 мл). В раствор добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (15,12 г, 89,98 ммоль), Cs₂CO₃ (29,34 г, 90,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (2,20 г, 3,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 90°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:30 до 1:20). Это обеспечивало получение 4,3 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 226,1, 228,1 (M+1).

Стадия 3: 3-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)анилин.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-хлор-3-фтор-2,6-бис(проп-1-ен-2-ил)анилина (1 г, 4,4 ммоль) в MeOH (15 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 100 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 700 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 196,1 (M+1).

Схема 30



Промежуточное соединение 44

4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен.

Стадия 1: 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен.

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин (64 мг, 0,4 ммоль), THF (5 мл) и BTC (37 мг, 0,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 65°C и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 75 мг (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Промежуточные соединения в следующей таблице 9 получали с применением процедуры, аналогичной показанной на схеме 30 выше для превращения соединения 130'' в промежуточное соединение 44.

Таблица 9

№ промежуточно го соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC
Промежуточно е соединение 45		5-Фтор-2-изоцианато-1,3-диизопропилбензол
Промежуточно е соединение 46		2-Фтор-4-изоцианато-3,5- диизопропилбензонитрил
Промежуточно е соединение 47		5-(Диформетокси)-2-изоцианато-1,3- диизопропилбензол
Промежуточно е соединение 48		5-(Диформетокси)-1-этил-2-изоцианато-3- изопропилбензол
Промежуточно е соединение 49		1-Циклопропил-5-(диформетокси)-2- изоцианато-3-изопропилбензол
Промежуточно е соединение 50		4-Хлор-8-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> - индацен
Промежуточно е соединение 51		4-Фтор-8-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> - индацен
Промежуточно е соединение 52		5-Циклопропил-2-фтор-4-изоцианато-3- изопропилбензонитрил
Промежуточно е соединение 53		4-Изоцианато-3,5-диизопропилбензонитрил

Промежуточное соединение 54		1,2,3,5,6,7-Гексагидро-8-изоцианато- <i>s</i> -индацен-4-карбонитрил
Промежуточное соединение 55		4-(Дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-изоцианато- <i>s</i> -индацен
Промежуточное соединение 56		1-Фтор-3-изоцианато-2,4-диизопропилбензол
Промежуточное соединение 57		1,2,3,5,6,7-Гексагидро-8-изоцианато-1-метил- <i>s</i> -индацен
Промежуточное соединение 58		1,2,3,5,6,7-Гексагидро-4-изоцианато-1-метил- <i>s</i> -индацен

На следующих схемах проиллюстрированы дополнительные общие способы синтеза соединений формулы AA.

Схема 31

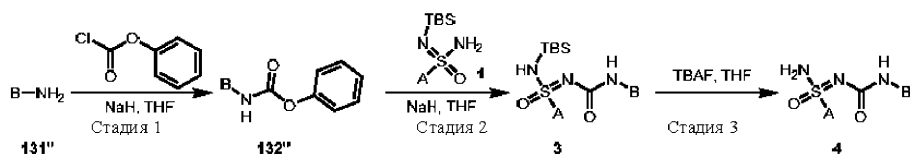


Схема 32

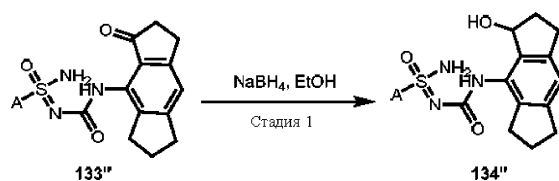


Схема 33A

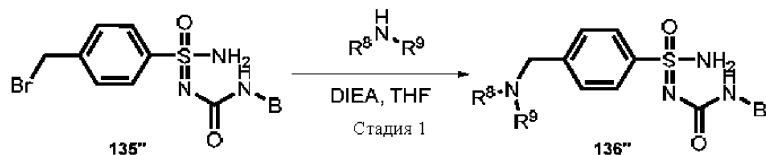


Схема 33B

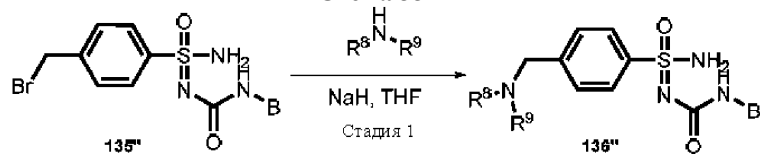


Схема 34

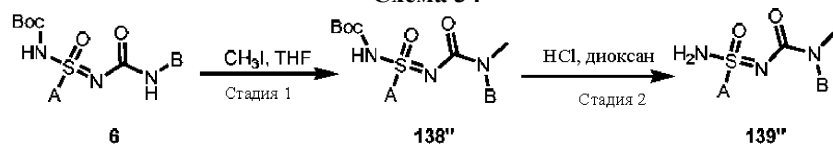


Схема 35

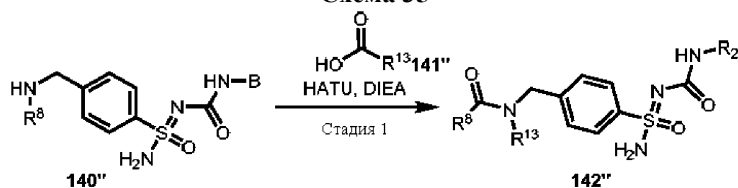


Схема 35А

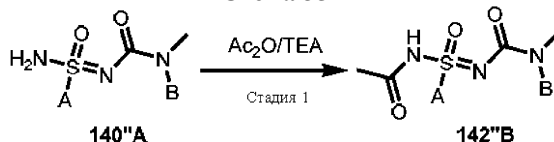
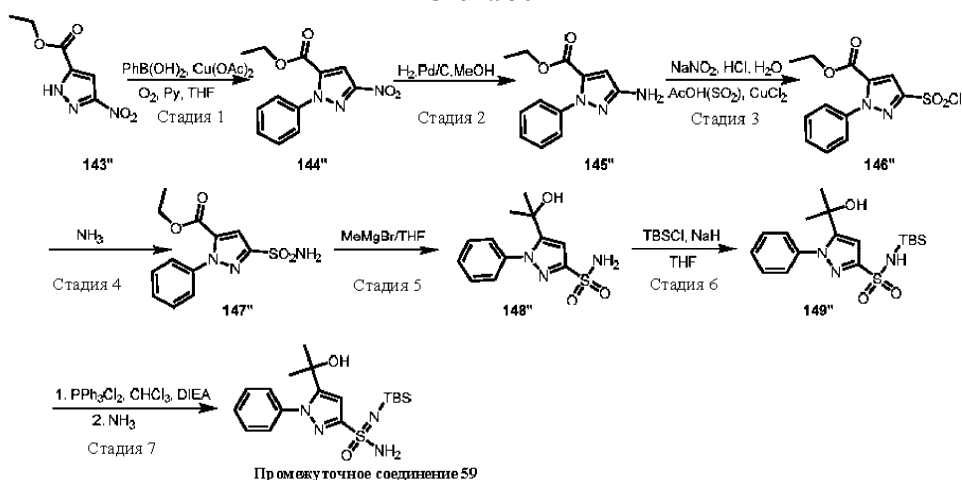
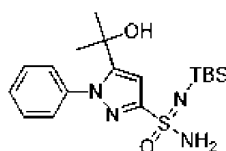


Схема для получения сульфонидамидаидных промежуточных соединений. На схемах ниже проиллюстрировано получение сульфонидамидаидных промежуточных соединений 59-88 и 112-113.

Схема 36



Промежуточное соединение 59



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-сульфонидамид.
Стадия 1: этил-3-нитро-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали этил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилат (5,0 г, 27,0 ммоль), THF (150 мл), фенилбороновую кислоту (6,6 г, 54,1 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (7,38 г, 40,6 ммоль) и пиридин (8,54 г, 108 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 3,1 г (44%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 262 (M+1).

Стадия 2: этил-3-амино-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат.

В 100-мл круглодонную колбу помещали этил-3-нитро-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат (3,92 г, 15,0 ммоль), MeOH (50 мл) и Pd/C (влажный, 10 вес.%, 400 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,8 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 232 (M+1).

Стадия 3: этил-3-(хлорсульфонил)-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат.

В 100-мл круглодонную колбу помещали этил-3-амино-1-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат (1,8 г, 7,78 ммоль), HCl (конц. 6,0 моль/л, 15 мл). За этим следовало добавление по каплям раствора NaNO_2 (646 мг, 9,36 ммоль) в воде (2,0 мл) с перемешиванием при -10°C . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -10°C . Вышеуказанную смесь добавляли в насыщенный раствор SO_2 в AcOH (20 мл) по каплям с перемешиванием при 0°C . Затем к вышеуказанному добавляли CuCl_2 (1,05 г, 7,81 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это

обеспечивало получение 2,2 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4: этил-1-фенил-3-сульфамойл-1Н-пиразол-5-карбоксилат.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор этил-3-(хлорсульфонил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (2,2 г, 6,99 ммоль) в DCM (10 мл). Затем в вышеуказанное вводили газообразный NH_3 , барботируемый при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 1,07 г (52%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 296 (M+1).

Стадия 5: 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонамид.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор этил-1-фенил-3-сульфамойл-1Н-пиразол-5-карбоксилата (1,65 г, 5,59 ммоль) в THF (30 мл). За этим следовало добавление по каплям MeMgBr/THF (3,0 M, 18,6 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 30 мл NH_4Cl (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (2:1). Это обеспечивало получение 1,35 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 282 (M+1).

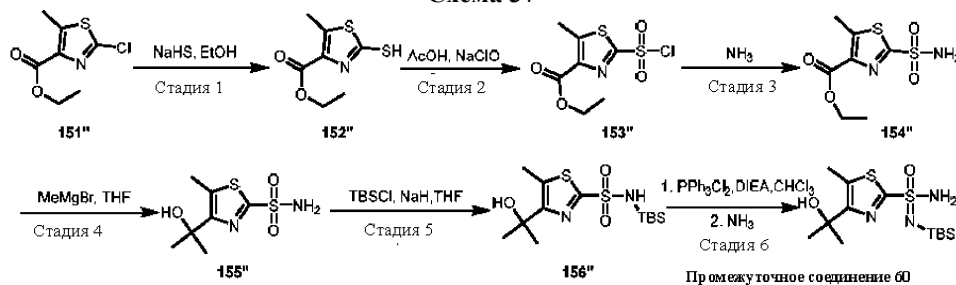
Стадия 6: N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонамид (500 мг, 1,78 ммоль), THF (10 мл). За этим следовало добавление порциями гидрида натрия (60 вес.% масляной дисперсии, 86 мг, 3,58 ммоль) при 0°C. Затем к вышеуказанному добавляли TBSCl (538 мг, 3,57 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:2). Это обеспечивало получение 660 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 396 (M+1).

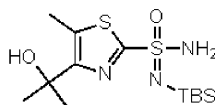
Стадия 7: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (1,67 г, 5,01 ммоль) в хлороформе (30 мл). За этим следовало добавление DIEA (1,29 г, 9,98 ммоль) по каплям с перемешиванием при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при к.т., и реакционную систему охлаждали до 0°C. К полученному добавляли по каплям раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонамида (660 мг, 1,67 ммоль) в хлороформе (3,0 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. В смесь добавляли газообразный NH_3 , вводимый посредством барботирования в течение 15 мин при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный раствор разбавляли с помощью 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 530 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 395 (M+1).

Схема 37



Промежуточное соединение 60

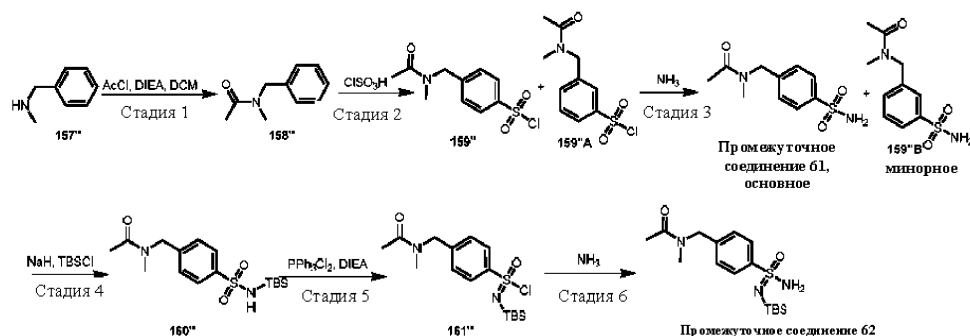


N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиазол-2-сульфонимидамид.

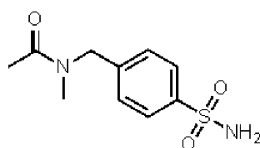
На стадиях 1-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 16 в промежуточ-

ное соединение 2, показанные на схеме 7B, с получением промежуточного соединения 60 из соединения 151". MS-ESI: 350 (M+1).

Схема 38

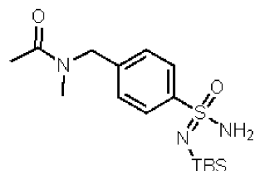


Промежуточное соединение 61



N-метил-N-(4-сульфамоилбензил)ацетамид.

Промежуточное соединение 62



N-(4-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид.

Стадия 1: N-бензил-N-метилацетамид.

В 1,0-л круглодонную колбу добавляли бензил(метил)амин (10 г, 82,5 ммоль) и DCM (500 мл) при 0°C. В данный перемешиваемый раствор добавляли порциями DIEA (21,3 г, 165 ммоль) и ацетилхлорид (9,72 г, 124 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (13 г, 96,5%) в виде желтого масла. MS-ESI: 164 (M+1).

Стадия 2: 4-((N-метилацетида)метил)бензолсульфонилхлорид.

В 250-мл круглодонную колбу добавляли N-бензил-N-метилацетамид (3,0 г, 18,4 ммоль) и DCM (6,0 мл) при 0°C. В данный перемешиваемый раствор добавляли одной порцией ClSO₂OH (6,0 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда (150 мл) при 0°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт указанного в заголовке соединения (2,2 г, 45,7%) применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3: N-метил-N-(4-сульфамоилбензил)ацетамид.

В 250-мл круглодонную колбу добавляли 4-[(N-метилацетида)метил]бензол-1-сульфонилхлорид (2,2 г, 8,41 ммоль) и DCM (3,0 мл) при 0°C. В данный перемешиваемый раствор добавляли по каплям NH₃ (газ.) в DCM (40 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением второстепенного соединения 159B (122 мг, 6,1%) и указанного в заголовке соединения (1,9 г, 93,3%), оба в виде белых твердых веществ. MS-ESI: 243 (M+1).

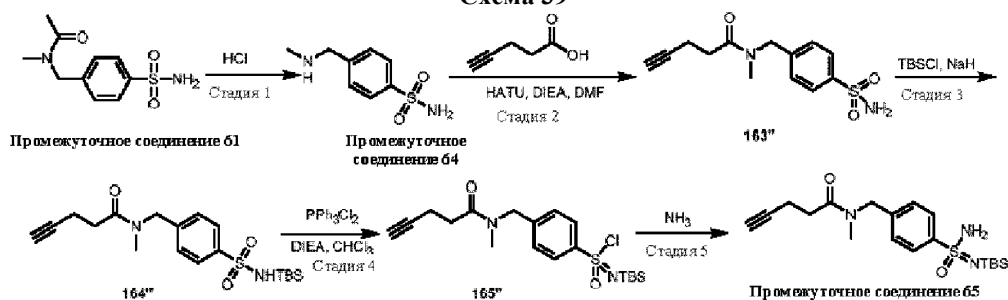
На стадиях 4-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148" в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 62 из промежуточного соединения 61. MS-ESI: 356 (M+1).

Промежуточное соединение 62B в следующей таблице 10 получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения 157" в промежуточное соединение 62, показанных на схеме 38, из соединения 159"B, которое отделяли из стадии 3 на схеме 38. Промежуточное соединение 63 получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения 157" в промежуточное соединение 62, показанных на схеме 38, из подходящих исходных материалов.

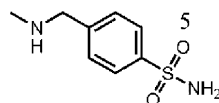
Таблица 10

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточный продукт 62B		N-(3-(N'-(Трет-бутилдиметилсилил)сульфамидомидоил)бензил)-N-метилацетамид	356
Промежуточное соединение 63		N'-(Трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-метоксибензолсульфонимид	319

Схема 39

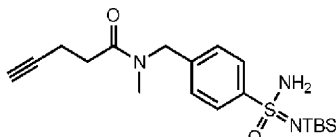


Промежуточное соединение 64



4-((Метиламино)метил)бензолсульфонамид

Промежуточное соединение 65



N-(4-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамидомидоил)бензил)-N-метилпент-4-инамид.

Стадия 1: 4-((метиламино)метил)бензолсульфонамид.

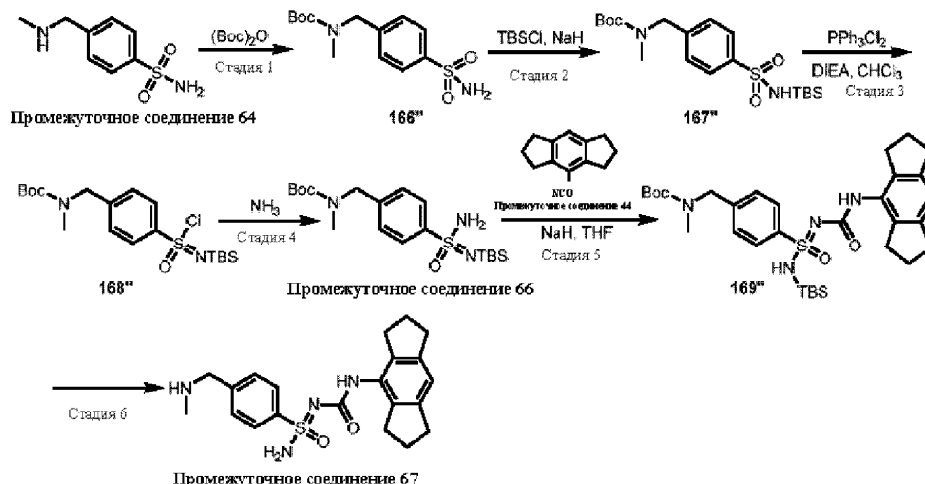
В 500-мл герметизированную пробирку помещали N-метил-N-[(4-сульфамидомидоил)фенил]метилацетамид (5,0 г), хлороводород (200 мл, 12 М). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 5,0 г указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого неочищенного твердого вещества. MS-ESI: 201 (M+1).

Стадия 2: N-метил-N-(4-сульфамидомидоил)пент-4-инамид.

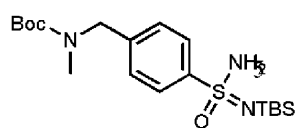
В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-((метиламино)метил)бензолсульфонамид (4,0 г, 20 ммоль) в DMF (40 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли HATU (6,33 г, 16,7 ммоль), DIEA (5,16 г, 40 ммоль) и пент-4-иновую кислоту (2,16 г, 22 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Полученный раствор разбавляли с помощью 40 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 2,97 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 281 (M+1).

На стадиях 3-5 применяли аналогичные процедуры для превращения промежуточного соединения 61 в промежуточное соединение 62, показанные на схеме 38, с получением промежуточного соединения 65 из соединения 163''. MS-ESI: 394 (M+1).

Схема 40А

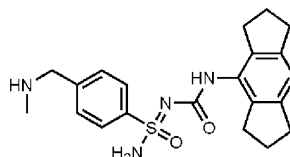


Промежуточное соединение 66



Трет-бутил-4-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамидимидоил)бензил(метил)карбамат

Промежуточное соединение 67



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимид-амид.

Стадия 1: трет-бутилметил(4-сульфамидбензил)карбамат.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-[(метиламино)метил]бензол-1-сульфонамид (5,0 г, 25 ммоль) в DCM (100 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (6,0 г, 27,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 5,0 г (66,7%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 301 (M+1).

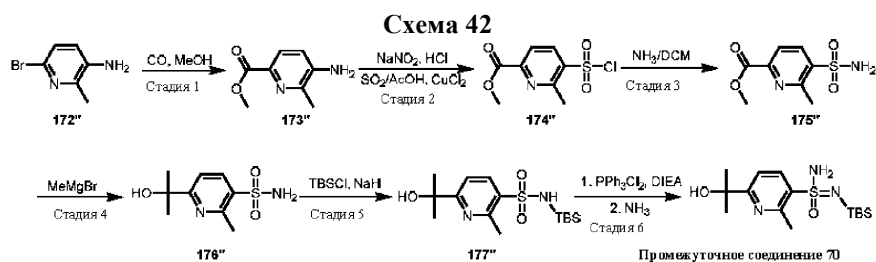
На стадиях 2-4 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148'' в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 66 из соединения 166''. MS-ESI: 414 (M+1).

Стадия 5: трет-бутил(4-(N-трет-бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-сульфамидимидоил)бензил(метил)карбамат.

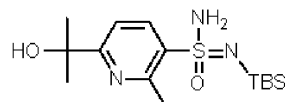
В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-(4-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)сульфамидимидоил)бензил(метил)карбамат (500 мг, 1,21 ммоль) в THF (15 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (343 мг, 1,81 ммоль) и NaH (60 вес.% масляной дисперсии, 96,8 мг, 2,42 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (10 мл). Это обеспечивало получение 500 мг (67,5%) указанного в заголовке соединения в виде белого неочищенного твердого вещества. MS-ESI: 613 (M+1).

Стадия 6: N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимидамид.

В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[(4-[(трет-бутилдиметилсилил)-амино]][(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]имино)оксо-λ⁶-сульфанил]фенил)метил]-N-метилкарбамат (90 мг) и HCl в диоксане (4 M, 5,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 10 мкм, 19*250 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% TFA) и B: ACN (от 20% до 50% градиента B в течение 17 мин); детектор УФ 220/254 нм. Это обеспечивало получение 30 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 399 (M+1).



Промежуточное соединение 70



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-сульфонимидамид.

Стадия 1: метил-5-амино-6-метилпиридинат.

В 50-мл герметизированную пробирку помещали метил-6-бром-2-метилпиридин-3-амин (500 мг, 2,67 ммоль) в MeOH (15 мл) и Pd(OAc)₂ (120 мг, 0,53 ммоль), dppf (444 мг, 0,80 ммоль), TEA (809 мг, 8,01 ммоль). Герметизированную пробирку вакуумировали и продували три раза с помощью CO. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 100°C при 10 атм. CO. Затем раствор концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 351 мг (79,2%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 167 (M+1).

На стадиях 2-4 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 27 в промежуточное соединение 30, показанные на схеме 9, с получением соединения 176'' из соединения 173''. MS-ESI: 231 (M+1).

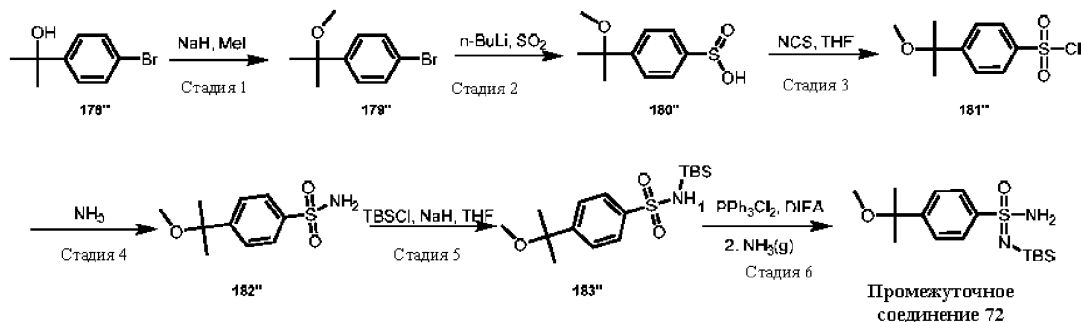
На стадиях 5-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148'' в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 70 из соединения 176''. MS-ESI: 344 (M+1).

Промежуточные соединения в следующей таблице 11 получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения 172'' в промежуточное соединение 70, показанных на схеме 42, из подходящих исходных материалов.

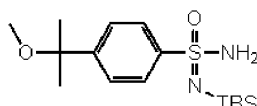
Таблица 11

№ промежуточно го соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 71		N'-(трет-бутилдиметилсилил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	330

Схема 43



Промежуточное соединение 72



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид.

Стадия 1: 1-бром-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 2-(4-бромфенил)пропан-2-ола (10 г, 46,5 ммоль) в THF (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли NaN (60 вес.% масляной дисперсии, 5,19 г, 93 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. В данный перемешиваемый раствор добавляли по каплям MeI (6,60 г, 46,5 ммоль) с перемешиванием при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 15 ч при к.т. Полученный раствор гасили с помощью 40 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (15/85). Это обеспечивало получение 8,5 г (50,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфиновая кислота.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 1-бром-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензола (5,0 г, 21,8 ммоль) в THF (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли по каплям n-BuLi (13 мл, 32,7 ммоль, 2,5 M) с перемешиванием при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. SO₂ (газ.) вводили в перемешиваемый раствор при -78°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 60 мин при к.т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 6,0 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 213 (M-1).

Стадия 3: 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонилхлорид.

В 50-мл круглодонную колбу помещали 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол-1-сульфиновую кислоту (4,9 г, 22,9 ммоль) в THF (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли NCS (4,58 г, 34,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в смеси в течение дополнительных 60 мин при к.т. NH₃ (газ.) вводили в реакционный раствор. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 120 мин при к.т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1/4). Это обеспечивало получение 4,3 г (82%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонамид.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (4,3 г, 17,3 ммоль) в DCM (50 мл). NH₃ (газ.) вводили в реакционный раствор при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 180 мин при к.т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1/3). Это обеспечивало получение 3,9 г (98,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 230 (M+1).

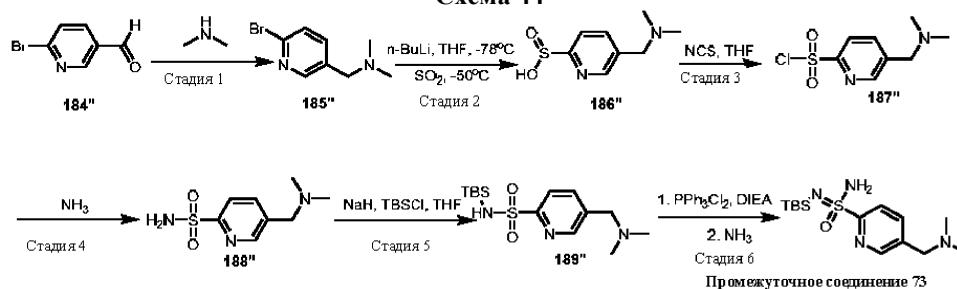
Стадия 5: N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол-1-сульфонамида (4,0 г, 17,5 ммоль) в THF (40 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли NaN (1,4 г, 34,9 ммоль, 60 вес.% масляной дисперсии) и TBSCl (3,16 г, 21 ммоль) при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе при перемешивании в течение 15 ч при к.т. Полученный раствор гасили с помощью 40 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (30/70). Это обеспечивало получение 2,3 г (38,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 344 (M+1).

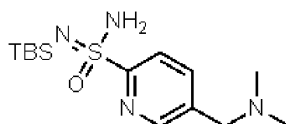
Стадия 6: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор PPh₃Cl₂ (12,4 г, 37,3 ммоль) в хлороформе (150 мл). За этим следовало добавление DIEA (9,63 г, 74,5 ммоль) по каплям с перемешиванием при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при к.т., и реакционную систему охлаждали до 0°C. К полученному добавляли по каплям раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензол-1-сульфонамида (3,2 г, 9,31 ммоль) в хлороформе (30 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. В смесь вводили газообразный NH₃ посредством барботирования в течение 15 мин при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (36/64). Это обеспечивало получение 1,4 г (36,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 343 (M+1).

Схема 44



Промежуточное соединение 73



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)пиридин-2-сульфонимидамид.

Стадия 1: (6-бромпиридин-3-ил)-N,N-диметилметанамин.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (12,3 г, 53,8 ммоль) и диметиламин (4,85 г, 108 ммоль) в MeOH (50 мл) при к.т. К перемешиваемому раствору добавляли по каплям 6-бромпиридин-3-карбальдегид (5,0 г, 26,9 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0°C. Затем реакционный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч NaBH_4 (1,02 г, 26,9 ммоль) добавляли в смесь и полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда (30 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл), и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (5:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 60,5%) в виде желтого масла. MS-ESI: 216/218 (M+1).

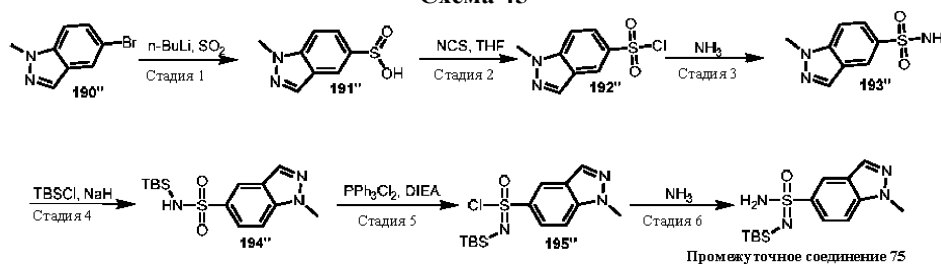
На стадиях 2-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 179'' в промежуточное соединение 72, показанные на схеме 43, с получением промежуточного соединения 73 из соединения 185. MS-ESI: 329 (M+1).

Таблица 12. Промежуточные соединения в следующей таблице получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения 184'' в промежуточное соединение 73, показанных на схеме 44, из подходящих исходных материалов.

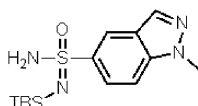
Таблица 12

№ промежуточно го соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 74		N'-(<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)-6- ((диметиламино)метил)пиридин-3-сульфонимидамид	329

Схема 45



Промежуточное соединение 75

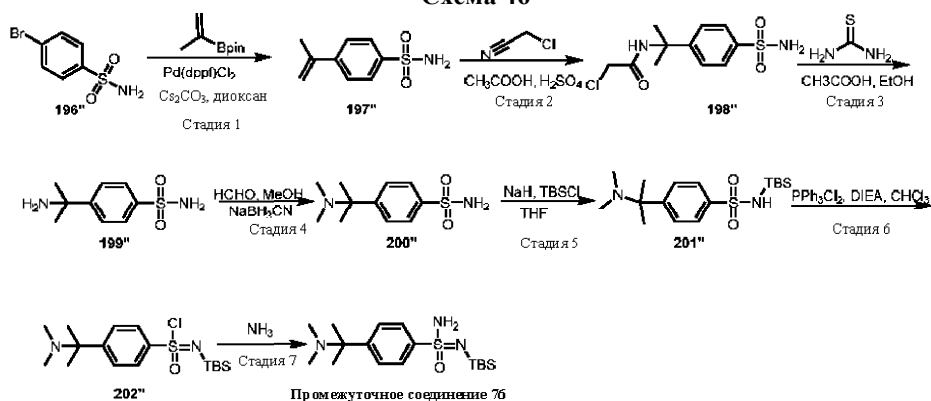


N'-(трет-бутилдиметилсилил)-1-метил-1H-индазол-5-сульфонимидамид.

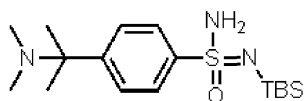
На стадиях 1-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 179'' в промежуточное соединение 72, показанные на схеме 43, с получением промежуточного соединения 75 из соеди-

нения 190". MS-ESI: 325 (M+1).

Схема 46



Промежуточное соединение 76



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)бензолсульфонидамид.

Стадия 1: 4-(проп-1-ен-2-ил)бензолсульфонамид.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 4-бромбензол-1-сульфонамид (5,0 г, 21,2 ммоль) в диоксане (100 мл) и H₂O (15 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (14,2 г, 84,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (4,65 г, 6,35 ммоль) и Cs₂CO₃ (13,8 г, 42,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч при 100°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (40/60). Это обеспечивало получение 3,6 г (86,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 198 (M+1).

Стадия 2: 2-хлор-N-(2-(4-сульфамойлфенил)пропан-2-ил)ацетамид. В 1,0-л круглодонную колбу помещали 4-(проп-1-ен-2-ил)бензол-1-сульфонамид (5,0 г, 25,4 ммоль) в H₂SO₄ (50 мл) и AcOH (250 мл). В перемешиваемый раствор добавляли 2-хлорацетонитрил (38,3 г, 507 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 15 ч при к.т. Значение pH раствора регулировали до 7 с помощью Na₂CO₃ (5,0 М). Затем полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×200 мл), и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (2/3). Это обеспечивало получение 4,2 г (57%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 291 (M+1).

Стадия 3: 4-(2-аминопропан-2-ил)бензолсульфонамид.

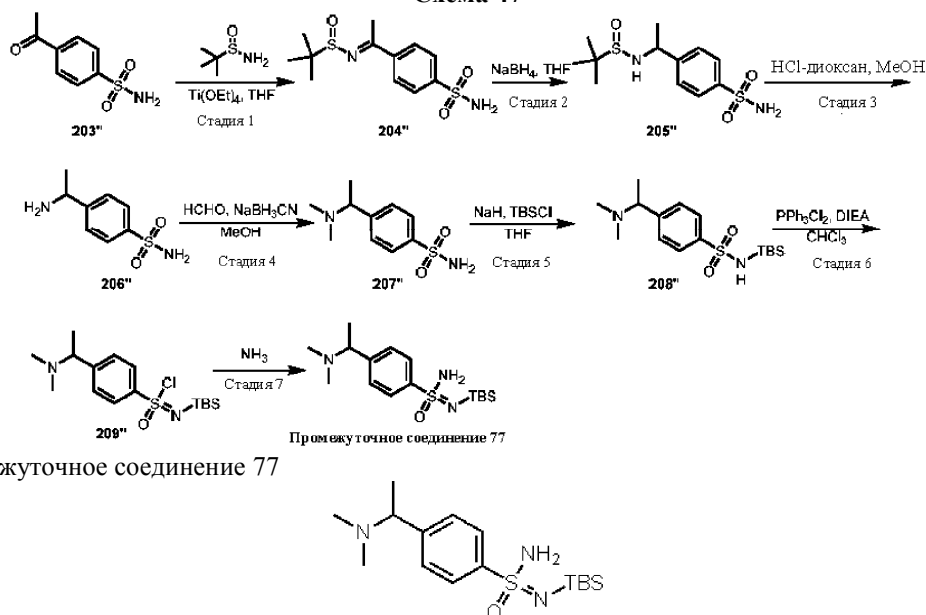
В 250-мл круглодонную колбу помещали 2-хлор-N-[2-(4-сульфамойлфенил)пропан-2-ил]ацетамид (4,2 г, 14,5 ммоль) в CH₃COOH (15 мл) и этаноле (75 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли тиомочевину (1,32 г, 17,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 85°C. Полученную смесь промывали с помощью 100 мл H₂O и экстрагировали с помощью 3×250 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,3 г (54,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 215 (M+1).

Стадия 4: 4-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)бензолсульфонамид.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-(2-аминопропан-2-ил)бензол-1-сульфонамид (2,14 г, 9,99 ммоль) в MeOH (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли HCHO (37 вес.%, 599 мг, 20 ммоль) и NaBH₃CN (1,86 г, 30 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 120 мин при к.т. Полученную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью 3×250 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (30/70). Это обеспечивало получение 1,0 г (41,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 243 (M+1).

На стадиях 5-7 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148" в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 76 из соединения 200. MS-ESI: 356 (M+1).

Схема 47



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(1-(диметиламино)этил)бензолсульфонидамида.

Стадия 1: (E)-4-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)бензолсульфонамид.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (3,04 г, 25,1 ммоль) в THF (50 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли порциями $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (11,5 г, 50,2 ммоль) и 4-ацетилбензол-1-сульфонамид (5,0 г, 25,1 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью воды (20 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 75,8%) в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 303 (M+1).

Стадия 2: 4-(1-((трет-бутилсульфинил)амино)этил)бензолсульфонамид

В 500-мл круглодонную колбу добавляли 4-[(1E)-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]этил]бензол-1-сульфонамид (4,65 г, 15,4 ммоль) в THF (200 мл) при к.т. В данный перемешиваемый раствор добавляли порциями NaBH_4 (1,16 г, 30,8 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили путем добавления HCl (2 M, 50 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 96,1%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 305 (M+1).

Стадия 3: 4-(1-аминоэтил)бензолсульфонамид.

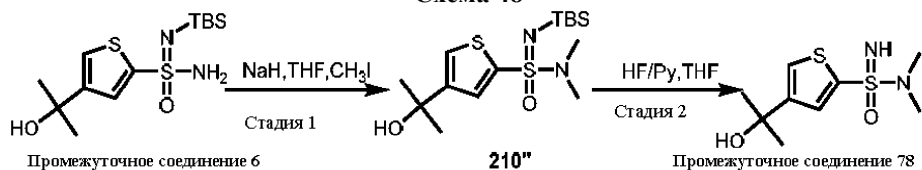
В 250-мл круглодонную колбу добавляли 4-[1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]этил]бензол-1-сульфонамид (4,4 г, 14,5 ммоль) и MeOH (50 мл) при комнатной температуре. В данный перемешиваемый раствор добавляли одной порцией HCl (газ.) в 1,4-диоксане (8,0 мл, 26,3 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обратной фазой при следующих условиях (колонок C18 Silica Gel; подвижная фаза MeCN в воде, от 10% до 50% градиента за 10 мин; детектор УФ 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 89,7%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 201 (M+1).

Стадия 4: 4-(1-(диметиламино)этил)бензолсульфонамид.

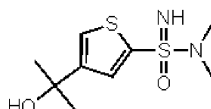
В 250-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1-аминоэтил)бензол-1-сульфонамид (2,0 г, 9,99 ммоль) и MeOH (60 мл) при к.т. В данный перемешиваемый раствор добавляли порциями HCHO (37 вес.%, 1,61 г, 53,6 ммоль) и NaBH_3CN (1,25 г, 20 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:2) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 65,8%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 229 (M+1).

На стадиях 5-7 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148" в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 77 из соединения 207". MS-ESI: 342 (M+1).

Схема 48



Промежуточное соединение 78



4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид.

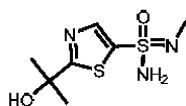
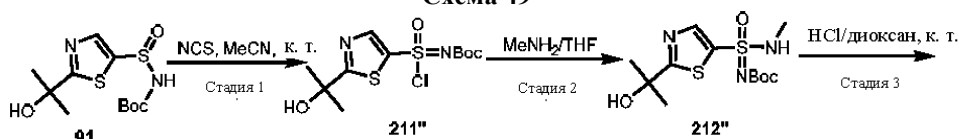
Стадия 1: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид.

В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфоимидамид (300 мг, 0,90 ммоль) в THF (3,0 мл). В раствор добавляли NaH (60 вес.% масляной дисперсии, 53,8 мг, 1,35 ммоль) при -10°C в бане этанол/лед. В раствор добавляли по каплям йодметан (0,50 мл) с перемешиванием при 0°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления NH₄Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата, и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Это обеспечивало получение 252 мг (77,5%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 363 (M+1).

Стадия 2: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид.

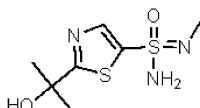
В 50-мл круглодонную колбу помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметилтиофен-2-сульфоимидамид (200 мг, 0,55 ммоль) в THF (10 мл). В раствор по каплям добавляли HF/Py (70 вес.%, 0,10 мл) с перемешиванием при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 60 мин при к.т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3×10 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетата. Это обеспечивало получение 127 мг (92,7%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 249 (M+1).

Схема 49



Промежуточное соединение 79

Промежуточное соединение 79



2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид.

Стадия 1: трет-бутил(хлор(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-карбамат.

В 1,0-л круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]сульфинил]карбамат (100 г, 326 ммоль) в ACN (500 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NCS (65,4 г, 490 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный раствор кон-

центрировали. Это обеспечивало получение 120 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 341/343 (M+1).

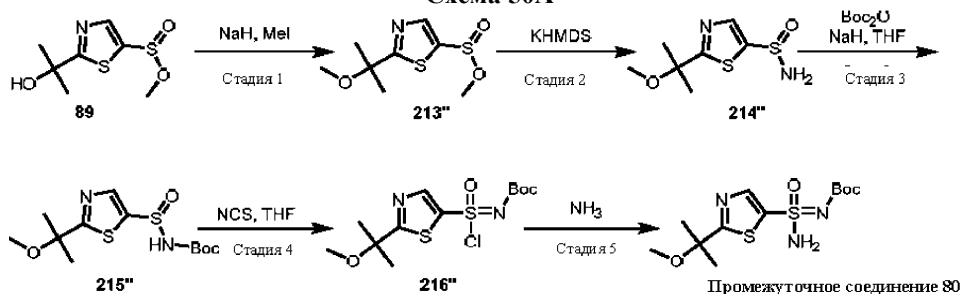
Стадия 2: трет-бутил((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(метиламино)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат.

В 250-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил(хлор(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат (10 г, 29,3 ммоль) в THF (100 мл). В перемешиваемый раствор добавляли CH_3NH_2 (1,82 г, 58,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный раствор концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 6,1 г (62%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 336 (M+1).

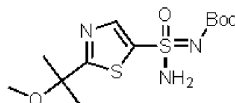
Стадия 3: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиазол-5-сульфонимидамид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(метиламино)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат (3,0 г, 8,94 ммоль) в HCl (газ.) в 1,4-диоксане (8 мл, 26,3 ммоль) одной порцией при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 60 мин при к.т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,10 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 236 (M+1).

Схема 50A



Промежуточное соединение 80



Трет-бутил(амино(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат.

Стадия 1: метил-2-(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинат.

В 1-л круглодонную колбу помещали раствор метил-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфината (40 г, 181 ммоль) в THF (500 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли тремя порциями NaH (60 вес.% масляной дисперсии, 7,95 г, 199 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. В данный реакционный раствор добавляли MeI (51,3 г, 362 ммоль) по каплям с перемешиванием при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) при 0°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 32 г (75,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 236 (M+1).

Стадия 2: 2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфинамид.

В 1-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор метил-2-(2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфината (20 г, 85 ммоль) в THF (500 мл). За этим следовало добавление по каплям KHMDS (500 мл, 1,0 моль, 2 M) с перемешиванием при -78°C в бане жидкий азот/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при -78°C в бане жидкий азот/этанол. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это обеспечивало получение 14 г (74,8%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 221,0 (M+1).

Стадия 3: трет-бутил((2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)сульфинил)карбамат.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-сульфинамида (10 г, 45,4 ммоль) в THF (250 мл). В данный перемешиваемый раствор добавляли тремя порциями NaH (60 вес.% масляной дисперсии, 3,63 г, 90,8 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. В данный раствор добавляли порциями Boc_2O (9,91 г, 45,4 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл этилацетата, концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 12 г (82,5%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 321,1 (M+1).

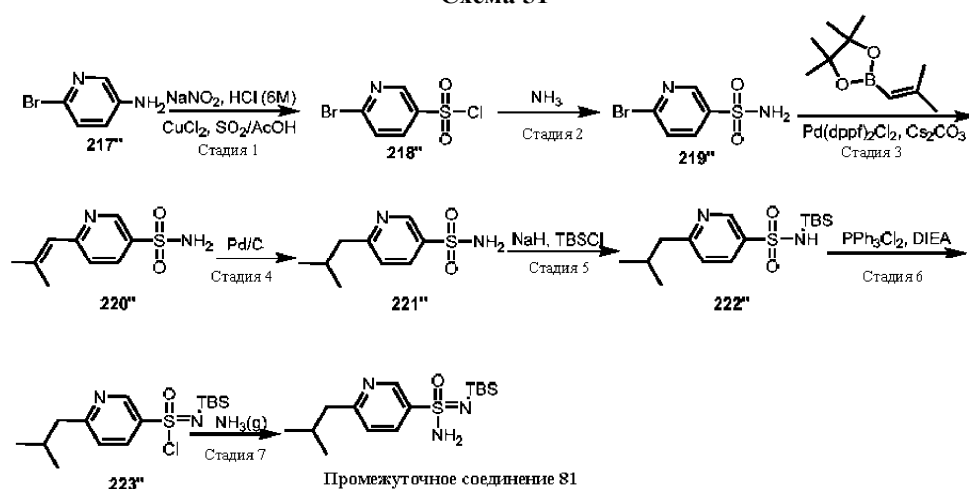
Стадия 4: трет-бутил(хлор(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-N-[[2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]сульфинил]карбамата (11 г, 34,3 ммоль) в THF (200 мл). NCS (13,8 г, 103 ммоль) добавляли одной порцией в реакционный раствор при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Данный реакционный раствор применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

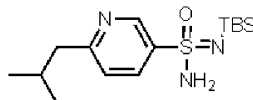
Стадия 5: трет-бутил(амино(2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)карбамат.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-N-[[2-(2-метоксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]сульфинил]карбамата (9,0 г, 28,9 ммоль) в THF (200 мл). В смесь добавляли газообразный NH_3 , вводимый посредством барботирования в течение 15 мин при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 7 г (72,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 336,1 (M+1).

Схема 51



Промежуточное соединение 81



N'-(трет-бутилдиметилсил)-6-изобутилпиридин-3-сульфонимид.

На стадиях 1-2 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 27 в промежуточное соединение 29, показанные на схеме 9, с получением соединения 219^{''} из соединения 217^{''}. MS-ESI: 238 (M+1).

Стадия 3: 6-(2-метилпроп-1-енил)пиридин-3-сульфонамид.

В 500-мл круглодонную колбу добавляли 6-бромпиридин-3-сульфонамид (5,5 г, 23,2 ммоль), и диоксан (150 мл), и воду (15 мл) при к.т. В данный раствор добавляли одной порцией Pd(dppf)Cl_2 (1,7 г, 2,32 ммоль), Cs_2CO_3 (15,1 г, 46,4 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан (8,45 г, 46,4 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 81,2%) в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 213 (M+1).

Стадия 4: 6-изобутилпиридин-3-сульфонамид.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу добавляли 6-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиридин-3-сульфонамид (4 г, 18,8 ммоль) и MeOH (100 мл) при к.т. в атмосфере азота. В данный перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (влажный, 10 вес.%, 900 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали; осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт указанного в заголовке соединения (3,8 г) применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. MS-ESI: 215 (M+1).

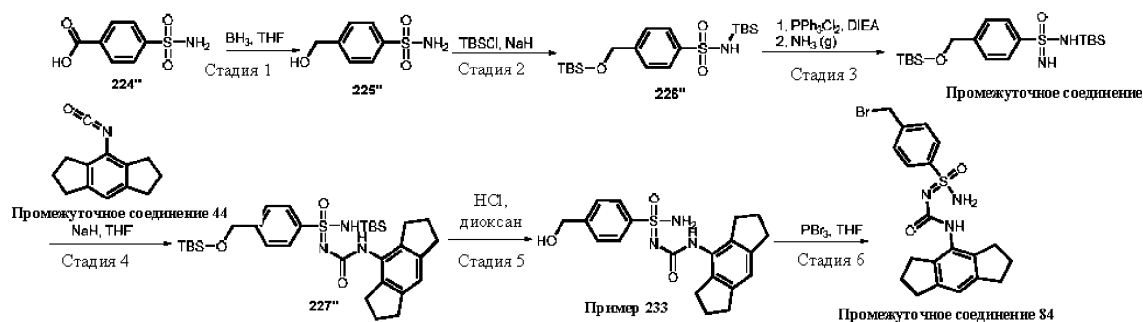
На стадиях 5-7 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148^{''} в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 81 из соединения 221^{''}. MS-ESI: 328 (M+1).

Промежуточные соединения в следующей таблице 13 получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения 217" в промежуточное соединение 81, показанных на схеме 51, из подходящих исходных материалов.

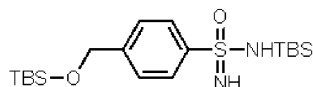
Таблица 13

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 82		N'-(Трет-бутилдиметилсилил)-4-изобутилбензолсульфонимид	327

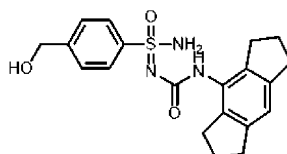
Схема 52



Промежуточное соединение 83



N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)бензолсульфонимидамид.
Пример 233 (соединение 342).

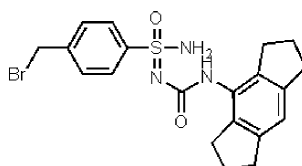


N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)бензолсульфонимидамид.
Стадия 1: 4-(гидроксиметил)бензолсульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 4-сульфамойлбензойную кислоту (1,0 г, 4,97 ммоль) в THF (15 мл). За этим следовало добавление по каплям $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (14,3 мл, 149 ммоль) с перемешиванием при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления по каплям HCl (50 мл, 2 М) в ледяной бане и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь экстрагировали с помощью 8×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли и концентрировали. Это обеспечивало получение 800 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 188 (M+1).

На стадиях 2-3 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148" в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 83 из соединения 225". MS-ESI: 415 (M+1). На стадиях 4-5 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 166" в промежуточное соединение 67, показанные на схеме 40A, с получением соединения из примера 233 из промежуточного соединения 83. MS-ESI: 386 (M+1).

Промежуточное соединение 84



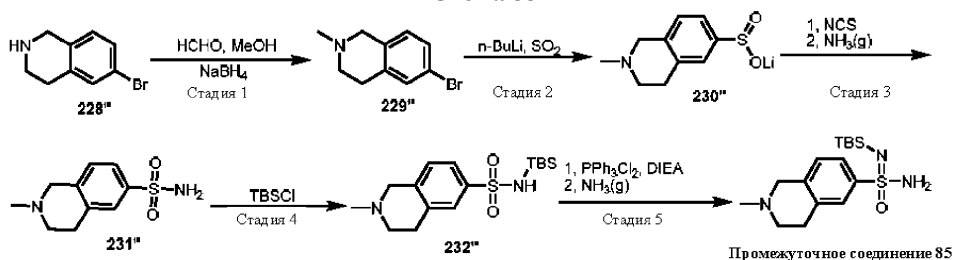
4-(бромметил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид.

Стадия 6: 4-(бромметил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид.

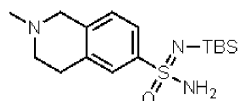
В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере

азота, помещали 1-[амино[4-(гидроксиметил)фенил]оксо- λ^6 -сульфанилиден]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)мочевину (1,0 г, 2,59 ммоль) в THF (50 мл). В перемешиваемый раствор добавляли порциями PBr_3 (702 мг, 2,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 500 мг (43%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 449/411 ($\text{M}+1$).

Схема 53



Промежуточное соединение 85



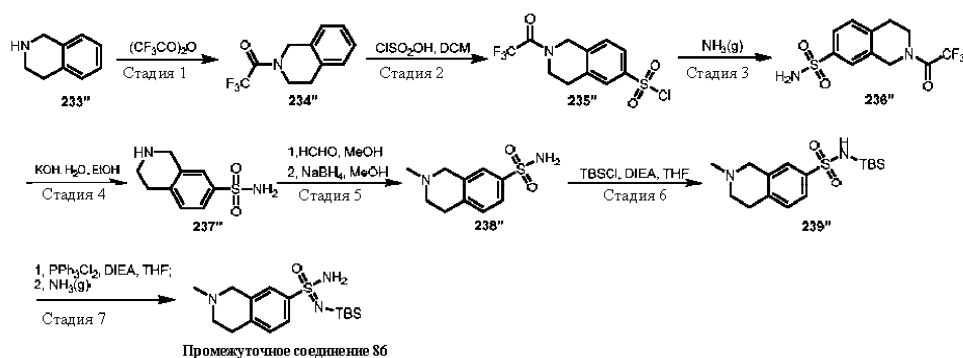
N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-сульфонимидамид.

Стадия 1: 6-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

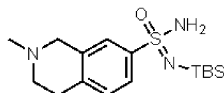
В 250-мл круглодонную колбу помещали 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (6,0 г, 28,3 ммоль) в MeOH (100 мл) в атмосфере N_2 . В перемешиваемый раствор добавляли порциями HCHO (1,02 г, 34 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч, затем добавляли порциями NaBH_3CN (3,56 г, 56,6 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл) и экстрагировали с помощью 3×150 мл этилацетата. Органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт элюировали из колонки с силикагелем с помощью ацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 5 г (78,2%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 226/228 ($\text{M}+1$).

На стадиях 2-5 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 185'' в промежуточное соединение 173'', показанные на схеме 44, с получением промежуточного соединения 85 из соединения 229. MS-ESI: 238 ($\text{M}+1$).

Схема 54



Промежуточное соединение 86



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонимидамид.

Стадия 1: 1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2,2,2-трифторэтанон.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (8,0 г, 60,1 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (25,2 г, 120 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 10 г (72,6%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 230 ($\text{M}+1$).

На стадиях 2-3 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 158'' в промежуточное соединение 61, показанные на схеме 38, с получением соединения 236'' из соединения 234''. MS-ESI: 309 ($\text{M}+1$).

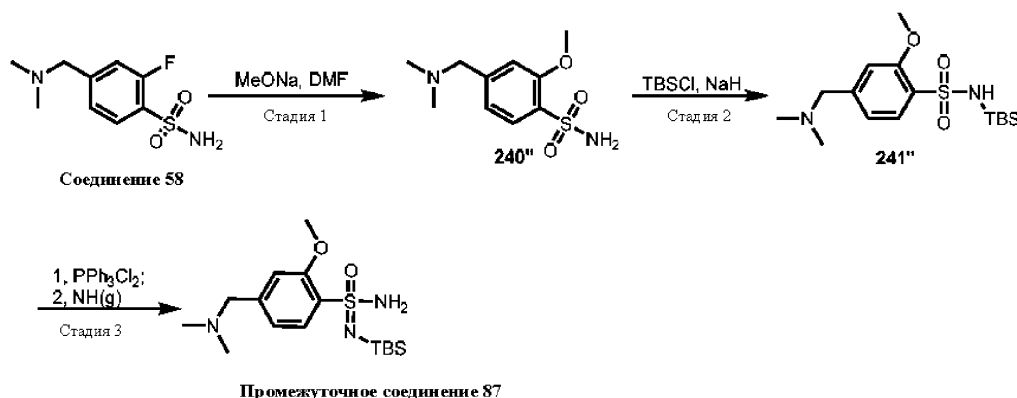
Стадия 4: 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-(2,2,2-трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонамид (8,0 г, 26 ммоль) в этаноле (12 мл) и H₂O (60 мл). В перемешиваемый раствор добавляли одной порцией KOH (7,28 г, 123 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт наносили на колонку с силикагелем с применением DCM/MeOH (10:1). Это обеспечивало получение 5,0 г (90,8%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

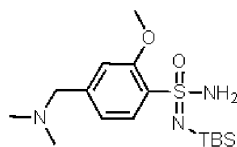
На стадии 5 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 228" в соединение 229", показанные на схеме 53, с получением соединения 238" из соединения 237". MS-ESI: 227 (M+1).

На стадиях 6-7 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148" в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 86 из соединения 238". MS-ESI: 340 (M+1).

Схема 55



Промежуточное соединение 87



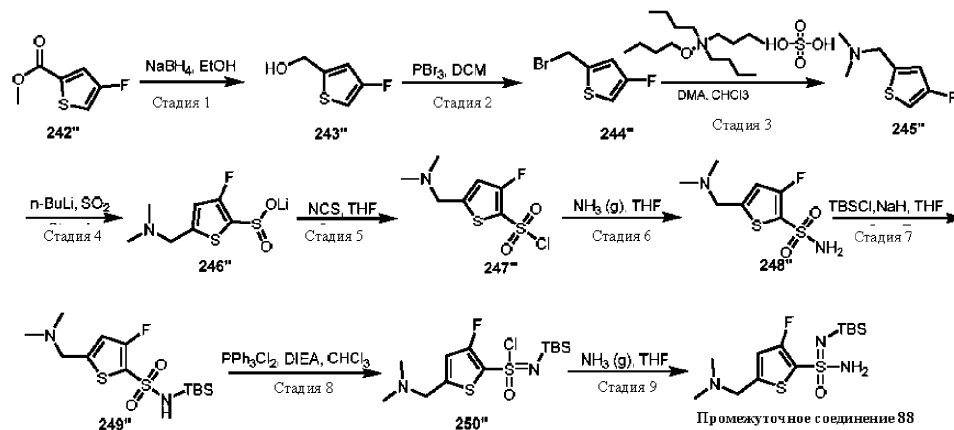
N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонимидамид.

Стадия 1: 4-((диметиламино)метил)-2-метоксибензолсульфонамид.

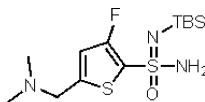
В 50-мл круглодонную колбу помещали 4-[(диметиламино)метил]-2-фторбензол-1-сульфонамид (1 г, 4,31 ммоль) и DMF (10 мл, 0,14 ммоль). Затем к вышеуказанному добавляли метоксид натрия (2,16 г, 40 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл воды. Остаток элюировали из колонки C18 с помощью ACN:H₂O (3:7). Это обеспечивало получение 800 мг (76,1%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 245 (M+1).

На стадиях 2-3 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148" в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 87 из соединения 240". MS-ESI: 358 (M+1).

Схема 56



Промежуточное соединение 88



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонимид.

Стадия 1: (4-фтортиофен-2-ил)метанол.

В 1000-мл круглодонную колбу помещали метил-4-фтортиофен-2-карбоксилат (10 г, 62,4 ммоль) в этаноле (300 мл). Затем к вышеуказанному раствору добавляли порциями NaBH_4 (4,62 г, 125 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C , и затем обеспечивали осуществление реакции в реакционном растворе в течение дополнительных 16 ч при к.т. Затем реакцию смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Затем смесь концентрировали и экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 6,4 г (77,6%) указанного в заголовке соединения в виде белого масла. MS-ESI: 133 (M+1).

Стадия 2: 2-(бромметил)-4-фтортиофен.

В 250-мл круглодонную колбу помещали (4-фтортиофен-2-ил)метанол (8,5 г, 64,3 ммоль) в DCM (70 мл). В перемешиваемый раствор добавляли по каплям PBr_3 (19,2 г, 70,8 ммоль) при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C . Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 12 ч при к.т. Затем реакцию смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Затем смесь концентрировали и экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (15/85). Это обеспечивало получение 7,0 г (55,8%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 194/196 (M+1).

Стадия 3: 1-(4-фтортиофен-2-ил)-N,N-диметилметанамин.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 2-(бромметил)-4-фтортиофен (7,4 г, 37,9 ммоль) в CHCl_3 (50 мл). В вышеуказанный раствор добавляли бутокситрибутил-14-азансульфат (6,76 г, 19 ммоль) и DMA (37 мл, 425 ммоль) с перемешиванием при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C . Затем реакцию смесь гасили путем добавления 50 мл воды. Затем смесь концентрировали и экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (17/83). Это обеспечивало получение 6,0 г (99,5%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 160 (M+1).

Стадия 4: 5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфинат лития.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали раствор [(4-фтортиофен-2-ил)метил]диметиламина (6,2 г, 38,9 ммоль) в THF (60 мл). За этим следовало добавление по каплям n-BuLi/THF (18,7 мл, 2,5 M) с перемешиванием при -78°C в бане жидкий азот/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C . В вышеуказанное вводили SO_2 (газ.) в реакционный раствор при -78°C . Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 2 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 10 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 222 (M-1).

Стадия 5: 5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонилхлорид.

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-сульфиновой кислоты (10 г, 44,8 ммоль) в THF (100 мл). В вышеуказанный раствор добавляли NCS (7,18 г, 53,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C , и затем обеспечивали осуществление реакции в течение дополнительных 2 ч при к.т. Данный реакционный раствор применяли для следующей стадии без очистки.

Стадия 6: 5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонамид. В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-сульфонилхлорида (10 г, 38,8 ммоль) в THF (100 мл). В вышеуказанное вводили NH_3 (газ.) при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (60/40). Это обеспечивало получение 2,1 г (22,7%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 239 (M+1).

Стадия 7: N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-сульфонамида (1,8 г, 7,55 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере N_2 . В вышеуказанный раствор добавляли NaH (60 вес.% масляной дисперсии, 640 мг, 15 ммоль) с перемешиванием при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин при 0°C . За этим следовало добавление TBSCl (1,37 г, 9,09 ммоль) при 0°C . Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 15 ч при к.т. Затем реакцию смесь гасили путем добавления 20 мл воды. Затем смесь концентрировали и экс-

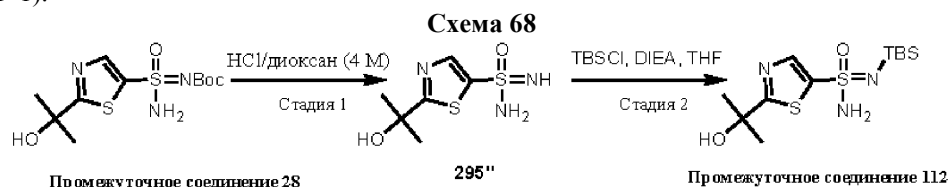
трагировали с помощью 3×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 2,0 г (75,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 353 (M+1).

Стадия 8: N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонимидохлорид.

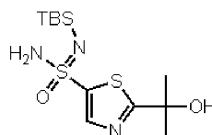
В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор PPh_3Cl_2 (29,5 г, 88,7 ммоль) в CHCl_3 (50 мл). В вышеуказанный раствор добавляли по каплям DIEA (17,2 г, 133 ммоль) в ледяной/водяной бане. Раствор перемешивали при к.т. в течение 20 мин. За этим следовало добавление N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-сульфонамида (15,7 г, 44,4 ммоль) в CHCl_3 (30 мл) при 0°C. Обеспечивали осуществление реакции в полученном растворе в течение дополнительных 30 мин при 0°C. Затем реакционный раствор применяли для следующей стадии без очистки.

Стадия 9: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-5-((диметиламино)метил)-3-фтортиофен-2-сульфонимидамид.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали [(трет-бутилдиметилсилил)имино](хлор)[5-[(диметиламино)метил]-3-фтортиофен-2-ил]- λ^6 -сульфанон (16,5 г, 44,4 ммоль) в CHCl_3 (80 мл). В вышеуказанное вводили NH_3 (газ.) при 0°C в течение 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C, и затем обеспечивали осуществление реакции в течение дополнительных 15 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (60/40). Это обеспечивало получение 5,8 г (37,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 352(M+1).



Промежуточное соединение 112



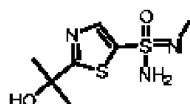
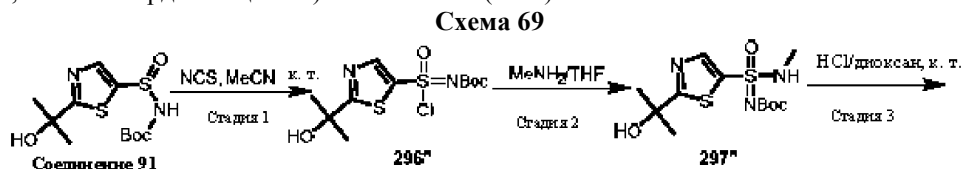
N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид.

Стадия 1: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоилкарбамата (3,21 г, 10 ммоль) в HCl /диоксан (4 М, 50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, неочищенное желтое масло). MS-ESI: 222 (M+1).

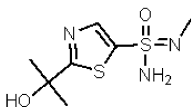
Стадия 2: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (3,2 г, неочищенный, 10 ммоль) в THF (100 мл), добавляли DIEA (3,87 г, 30 ммоль) при к.т. Затем TBSCl (3,0 г, 20 ммоль) добавляли порциями в раствор. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Раствор концентрировали, и неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем с применением этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, выход 70%, желтое твердое вещество). MS-ESI: 336 (M+1).



Промежуточное соединение 113

Промежуточное соединение 113



2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид.

Стадия 1: трет-бутил(хлор(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-карбамат.

В 1-л круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]сульфинил]карбамат (100 г, 326 ммоль) в ACN (500 мл). В перемешиваемый раствор добавляли NCS (65,4 г, 49 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный раствор концентрировали. Это обеспечивало получение 120 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(метиламино)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-карбамат.

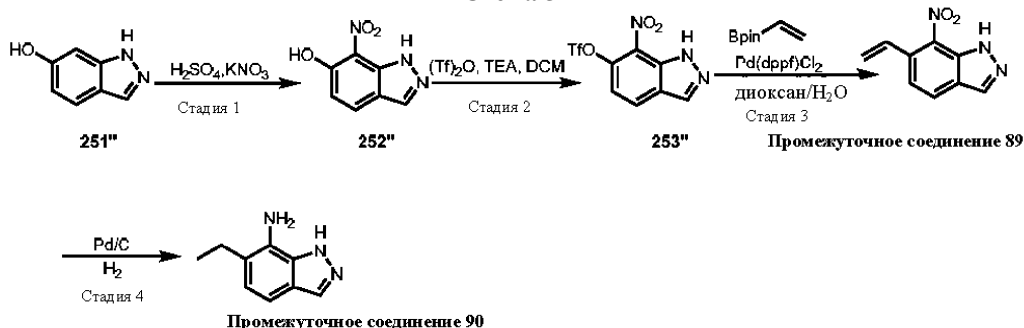
В 250-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[хлор[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат (10 г, 29,3 ммоль) в THF (100 мл). В перемешиваемый раствор добавляли CH₃NH₂ (1,82 г, 58,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный раствор концентрировали. Остаток элюировали из силикагеля с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 6,1 г (62%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 336 (M+1).

Стадия 3: 2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиазол-5-сульфонимидамид.

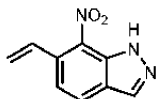
В 100-мл круглодонную колбу помещали одной порцией трет-бутил((2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(метиламино)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат (3,0 г, 8,94 ммоль) в HCl (газ.) в 1,4-диоксане (8,0 мл, 26,3 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 60 мин при к.т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,10 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 236 (M+1).

На схемах ниже проиллюстрирован синтез промежуточных соединений 89-96, 101-104, 114-117А и 118"-126", которые представляют собой изоцианат и его предшественников, а также других промежуточных соединений.

Схема 57



Промежуточное соединение 89



7-нитро-6-винил-1H-индазол.

Стадия 1: 7-нитро-1H-индазол-6-ол.

В 25-мл круглодонную колбу помещали 1H-индазол-6-ол (500 мг, 3,73 ммоль). За этим следовало добавление несколькими партиями H₂SO₄ (5,0 мл) при 0°C. К полученному добавляли порциями KNO₃ (377 мг, 3,73 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C в водяной/ледяной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл воды/льда. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 350 мг (52,4%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 180 (M+1).

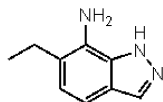
Стадия 2: 7-нитро-1H-индазол-6-илтрифторметансульфонат.

В 50-мл круглодонную колбу помещали 7-нитро-1H-индазол-6-ол (350 мг, 1,95 ммоль) в DCM (10 мл), TEA (593 мг, 5,86 ммоль), Tf₂O (717 мг, 2,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Полученный раствор разбавляли с помощью 20 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это обеспечивало получение 80 мг (13,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 312 (M+1).

Стадия 3: 7-нитро-6-винил-1Н-индазол.

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 7-нитро-1Н-индазол-6-илтрифторметансульфонат (100 мг, 0,32 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (2,0 мл), Cs₂CO₃ (209 мг, 0,64 ммоль), 2-этинил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (59,4 мг, 0,39 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (23,5 мг, 0,030 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C в масляной бане. Затем смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Это обеспечивало получение 50 мг (82,6%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 190 (M+1).

Промежуточное соединение 90

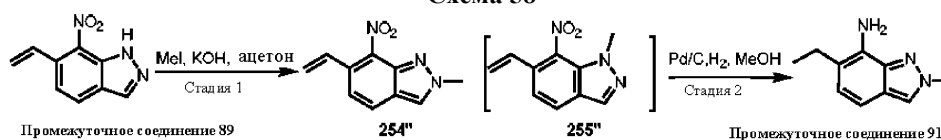


6-этил-1Н-индазол-7-амин.

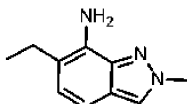
Стадия 4: 6-этил-1Н-индазол-7-амин.

В 50-мл круглодонную колбу помещали 6-этинил-7-нитро-1Н-индазол (50 мг) в MeOH (10 мл) и Pd/C (10 вес.%, 5,0 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 44 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 162 (M+1).

Схема 58



Промежуточное соединение 91



6-этил-2-метил-2Н-индазол-7-амин.

Стадия 1: 2-метил-7-нитро-6-винил-2Н-индазол.

В 50-мл круглодонную колбу помещали 6-этинил-7-нитро-1Н-индазол (380 мг, 2,01 ммоль) в ацетоне (20 мл), KOH (225 мг, 4,02 ммоль). За этим следовало добавление по каплям MeI (342 мг, 2,41 ммоль) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C в водяной/ледяной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 20 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 210 мг (51,5%) 254'' в виде желтого твердого вещества и 180 мг (44%) 255'' в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 208 (M+1).

Стадия 2: 6-этил-2-метил-2Н-индазол-7-амин.

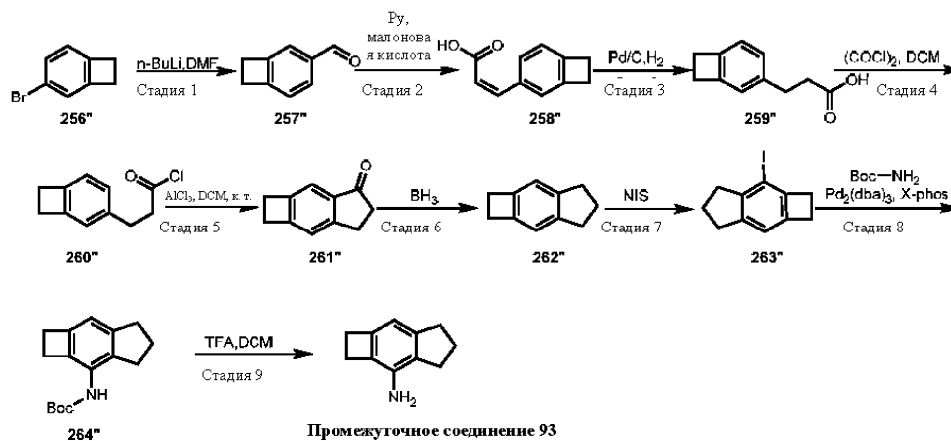
В 50-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью N₂ и выдерживали в его инертной атмосфере, помещали 6-этинил-1-метил-7-нитро-1Н-индазол (210 мг, 1,03 ммоль) в MeOH (15 мл) и Pd/C (10 вес.%, 50 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 160 мг (88,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 176 (M+1).

Промежуточные соединения в следующей таблице 14 получали с применением аналогичных процедур для превращения соединения 254'' в промежуточное соединение 91, показанных на схеме 58, из 255''.

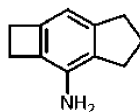
Таблица 14

№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
Промежуточное соединение 92		6-Этил-1-метил-1Н-индазол-7-амин	176

Схема 59



Промежуточное соединение 93



2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амин.

Стадия 1: бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбальдегид.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-бромбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен (70 г, 382 ммоль) в THF (300 мл). За этим следовало добавление по каплям *n*-BuLi (184 мл, 459 ммоль) с перемешиванием при приблизительно -70°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. В данный раствор добавляли по каплям DMF (36,3 г, 497 ммоль) с перемешиванием при -70°C в бане с жидким азотом. Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и затем гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , и затем органические слои концентрировали. Это обеспечивало получение 50 г (98,9%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 133 (M+1).

Стадия 2: (Z)-3-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)акриловая кислота.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбальдегид (1,7 г, 12,9 ммоль) в пиридине (20 мл), пропандиовую кислоту (1,99 г, 19,2 ммоль) и пиперидин (110 мг, 1,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 2,1 г (93,7%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. MS-ESI: 173 (M-1).

Стадия 3: 3-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)пропановая кислота.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 2-(Z или E)-3-[бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил]проп-2-еновую кислоту (2,1 г, 12,1 ммоль) и Pd/C (10 вес.%, 200 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,1 г (98,9%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. MS-ESI: 175 (M-1).

Стадия 4: 3-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил)пропаноилхлорид.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-[бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил]пропановую кислоту (10 г, 56,8 ммоль) в DCM (100 мл). За этим следовало добавление по каплям оксалилхлорида (7,2 г, 56,8 ммоль) с перемешиванием при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C в водяной/ледяной бане. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 10 г (90,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Стадия 5: 1,2,5,6-тетрагидро-4H-циклобута[f]инден-4-он.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-[бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-ил]пропаноилхлорид (5,0 г, 25,7 ммоль) в DCM (50 мл). За этим следовало добавление порциями AlCl_3 (3,4 г, 25,7 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C в водяной/ледяной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:15). Это обеспечивало получение 3,5 г (86,1%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,45 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,18-3,00 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 2H).

Стадия 6: 2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1,2,5,6-тетрагидроциклобута[f]инден-4-он (20 г, 126 ммоль) в THF (200 мл). За этим следовало добавление по каплям $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (25,3 мл, 253 ммоль, 10 М) при 0°C в ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 70°C в масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл MeOH. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:50). Это обеспечивало получение 15 г (82,3%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,95 (s, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,88 (t, $J=7,4$ Гц, 4H), 2,03 (p, $J=7,4$ Гц, 2H).

Стадия 7: 3-йод-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден.

В 500-мл круглодонную колбу помещали уксусную кислоту (100 мл), 2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден (15 г, 104 ммоль) и NIS (35,1 г, 156 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 50°C в масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:80). Это обеспечивало получение 5,0 г (17,8%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 8: трет-бутил(2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамат.

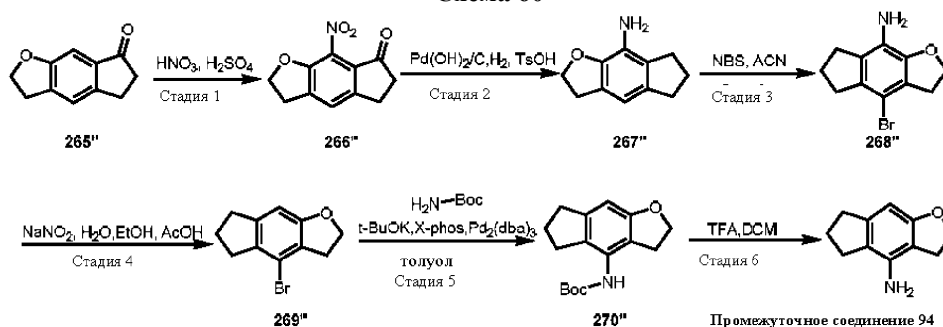
В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-йод-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден (5,0 г, 18,5 ммоль) в толуоле (100 мл), трет-бутилкарбамат (6,5 г, 55,5 ммоль), X-phos (900 мг, 1,85 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (800 мг, 0,93 ммоль), $t\text{-BuOK}$ (6,2 г, 55,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:20). Это обеспечивало получение 3,0 г (83,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 260 ($M+1$).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,72 (s, 1H), 6,13 (br, 1H), 3,26 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,01 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 2,90 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,75 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,06 (p, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,52 (s, 9H).

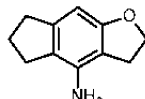
Стадия 9: 2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-амин.

В 100-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-илкарбамат (3,0 г, 11,6 ммоль) в DCM (20 мл), 2,2,2-трифторуксусной кислоте (5,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный раствор разбавляли с помощью 50 мл воды. Значение pH раствора регулировали до 10 с помощью насыщ. водного раствора Na_2CO_3 . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали. Это обеспечивало получение 1,5 г (81,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 160 ($M+1$).

Схема 60



Промежуточное соединение 94



3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-4-амин.

Стадия 1: 8-нитро-2,3,5,6-тетрагидро-7H-индено[5,6-b]фуран-7-он.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 2H,3H,5H,6H,7H-индено[5,6-b]фуран-7-он (4 г, 23 ммоль) в H_2SO_4 (20 мл). За этим следовало добавление по каплям HNO_3 (2,13 г, 23 ммоль, 68%) с перемешиванием при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Затем реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл воды/льда. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Это обеспечивало получение 4,0 г (79,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. MS-ESI: 220 ($M+1$).

Стадия 2: 3,5,6,7-тетрагидро-2Н-индено[5,6-б]фуран-8-амин.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 8-нитро-2Н,3Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-б]фуран-7-он (4,0 г, 18,3 ммоль) в MeOH (50 мл), TsOH (1,0 мл), Pd(OH)₂/C (20 вес.%, 1 г). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в 50 мл EA. Полученную смесь промывали с помощью 2×50 мл NaHCO₃ и 3×40 мл H₂O. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:9). Это обеспечивало получение 1,1 г (34,4%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 176 (M+1).

Стадия 3: 4-бром-3,5,6,7-тетрагидро-2Н-индено[5,6-б]фуран-8-амин. В 50-мл круглодонную колбу помещали 2Н,3Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-б]фуран-8-амин (1,1 г, 6,28 ммоль) в ACN (30 мл) и NBS (1,34 г, 7,53 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:8). Это обеспечивало получение 83 мг (52%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 254 (M+1).

Стадия 4: 4-бром-3,5,6,7-тетрагидро-2Н-индено[5,6-б]фуран.

В 50-мл круглодонную колбу помещали 4-бром-2Н,3Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-б]фуран-8-амин (500 мг, 1,97 ммоль) в этаноле (15 мл) и уксусной кислоте (3,0 мл, 0,050 ммоль). В вышеуказанный раствор добавляли по каплям NaNO₂ (1,36 г, 19,7 ммоль) в H₂O (3 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный раствор разбавляли с помощью 30 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×30 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:10). Это обеспечивало получение 100 мг (21,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 239 (M+1).

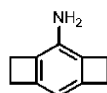
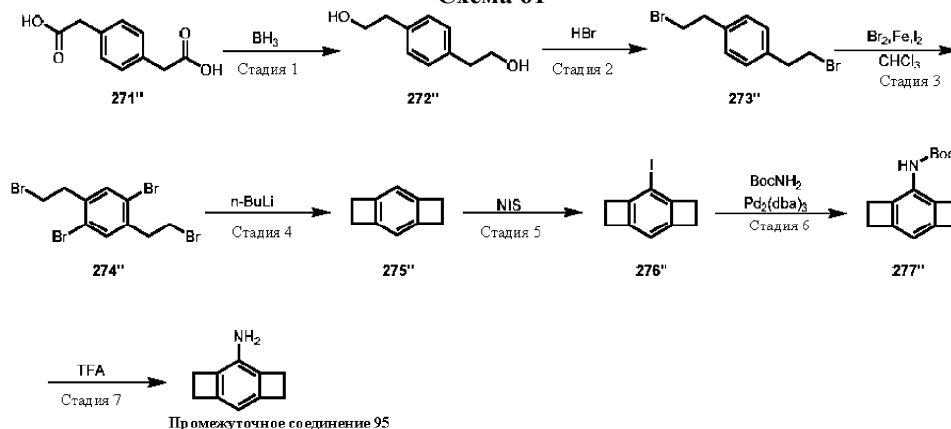
Стадия 5: трет-бутил (3,5,6,7-тетрагидро-2Н-индено[5,6-б]фуран-4-ил)карбамат.

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 4-бром-2Н,3Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-б]фуран (120 мг, 0,50 ммоль) в толуоле (15 мл), t-BuOK (282 мг, 2,51 ммоль), трет-бутилкарбамат (588 мг, 5,02 ммоль), Xphos (47,8 мг, 0,10 ммоль) и Pd₂(dba)₃CHCl₃ (104 мг, 0,10 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:5). Это обеспечивало получение 80 мг (57,9%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 276 (M+1).

Стадия 6: 3,5,6,7-тетрагидро-2Н-индено[5,6-б]фуран-4-амин.

В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[2Н,3Н,5Н,6Н,7Н-индено[5,6-б]фуран-4-ил]карбамат (80 мг, 0,29 ммоль) в DCM (8 мл) и TFA (3,0 мл, 0,030 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в 15 мл DCM. Полученную смесь промывали с помощью 2×15 мл NaOH (водн.). Органический слой высушивали с помощью Na₂SO₄ и затем концентрировали. Это обеспечивало получение 50 мг (98,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 176(M+1).

Схема 61



Трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амин.

Стадия 1: 2,2'-(1,4-фенилен)бис(этан-1-ол).

В 1,0-л круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-(карбоксиметил)фенил]уксусную кислоту (40 г, 200 ммоль) в THF (500 мл). За этим следовало добавление $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (60 мл, 600 ммоль, 10 М) по каплям с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×150 мл этилацетата. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 28 г (81,8%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 167 (M+1).

Стадия 2: 1,4-бис(2-бромэтил)бензол.

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в его инертной атмосфере, помещали 2-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]этан-1-ол (28 г, 168 ммоль) в водн. HBr (300 мл, 40% вес). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 100°C в масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 500 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM. Органические слои объединяли, затем концентрировали. Это обеспечивало получение 40 г (81,4%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 291, 293, 295 (M+1).

Стадия 3: 1,4-дибром-2,5-бис(2-бромэтил)бензол.

В 500-мл круглодонную колбу помещали 1,4-бис(2-бромэтил)бензол (30 г, 103 ммоль) в трихлорметане (200 мл). В вышеуказанный раствор добавляли I_2 (0,78 г, 3,08 ммоль), железный порошок (0,75 г, 13,4 ммоль), Br_2 (41 г, 257 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора Na_2SO_3 . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали. Это обеспечивало получение 40 г (86,6%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 449/451/453 (M+1).

Стадия 4: трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен.

В 1000-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1,4-дибром-2,5-бис(2-бромэтил)бензол (40 г, 88,9 ммоль) в THF (400 мл). За этим следовало добавление по каплям n-BuLi (74,7 мл, 187 ммоль, 2,5 М) с перемешиванием при -78°C в бане с жидким азотом. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали с помощью 2×200 мл DCM/DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали. Это обеспечивало получение 8,0 г (69,1%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5: 2-йодтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен.

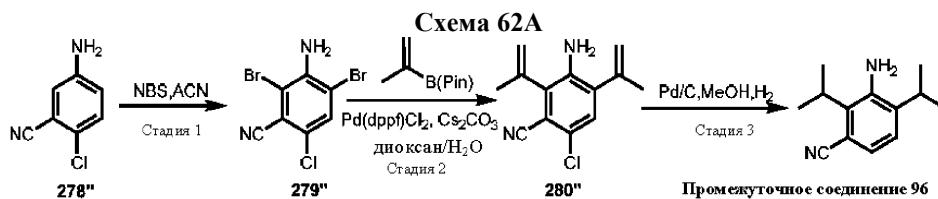
В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен (8 г, 61,45 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) и NIS (20,7 г, 92,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 50°C в масляной бане. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Затем реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора Na_2SO_3 . Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 , затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:100). Это обеспечивало получение 2,5 г (18,2%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: трет-бутилтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамат.

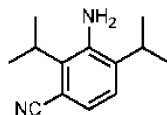
В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-йодтрицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен (2,5 г, 9,76 ммоль) в толуоле (50 мл). В перемешиваемый раствор добавляли трет-бутилкарбамат (3,43 г, 29,3 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (447 мг, 0,49 ммоль), Xphos (466 мг, 0,98 ммоль) и t-BuOK (3,29 г, 29,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:30). Это обеспечивало получение 1,5 г (62,6%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 246 (M+1).

Стадия 7: трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-амин.

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-[трицикло[6.2.0.0^{3,6}]дека-1,3(6),7-триен-2-ил]карбамат (1,5 г, 6,1 ммоль) в DCM (20 мл) и 2,2,2-трифторуксусной кислоте (4,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 800 мг (90,1%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. MS-ESI: 146 (M+1).



Промежуточное соединение 96



3-амино-2,4-диизопропилбензонитрил.

Стадия 1: 3-амино-2,4-дибром-6-хлорбензонитрил.

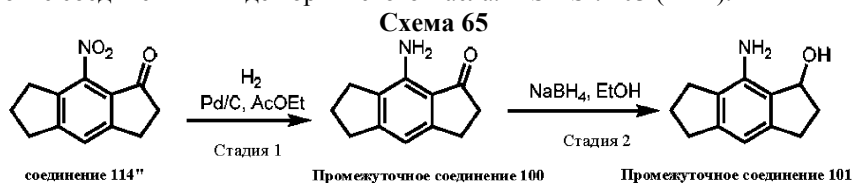
В 500-мл круглодонную колбу помещали 5-амино-2-хлорбензонитрил (10 г, 65,8 ммоль), ACN (200 мл) и NBS (17,6 г, 98,7 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:15 до 1:5). Это обеспечивало получение 18 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 310, 312 (M+1).

Стадия 2: 3-амино-6-хлор-2,4-ди(проп-1-ен-2-ил)бензонитрил.

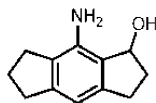
В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-амино-2,4-дибром-6-хлорбензонитрил (15 г, 48 ммоль) в диоксане (200 мл) и H₂O (20 мл), 2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-ен-1-илий (17,6 г, 106 ммоль), Cs₂CO₃ (47 г, 144 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,5 г, 4,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:0 до 1:25). Это обеспечивало получение 10 г указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 233 (M+1).

Стадия 3: 3-амино-2,4-диизопропилбензонитрил.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-амино-6-хлор-2,4-бис(проп-1-ен-2-ил)бензонитрил (10 г, 43 ммоль) в MeOH (50 мл). Затем добавляли Pd/C (10 вес.%, 2,0 г). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 8,0 г указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 203 (M+1).



Промежуточное соединение 101



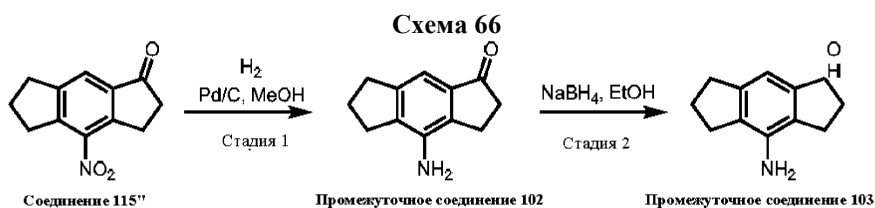
8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-ол.

Стадия 1: 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он.

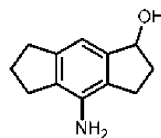
В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью водорода и выдерживали в инертной атмосфере водорода, помещали раствор 8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (700 мг, 3,22 ммоль) в MeOH (10 мл) и Pd/C (10 вес.%, 100 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 550 мг (91,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 188 (M+1).

Стадия 2: 8-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-ол.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-она (2,0 г, 10,7 ммоль) в этаноле. В данный раствор добавляли NaBH₄ (1,9 г, 50 ммоль) при перемешивании порциями при 0°C в ледяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,5 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 189 (M+1).



Промежуточное соединение 103



4-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-ол.

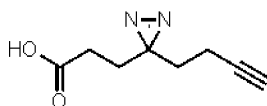
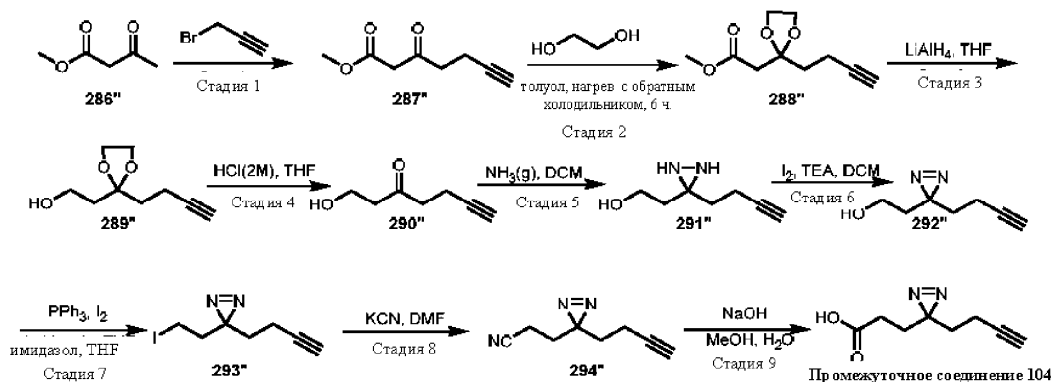
Стадия 1: 4-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували с помощью водорода и выдерживали в инертной атмосфере водорода, помещали раствор 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-она (3,0 г, 13,8 ммоль) в MeOH (30 мл) и Pd/C (10 вес.%, 500 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при к.т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/MeOH (10:1). Это обеспечивало получение 2,2 г (85,1%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 187 (M+1).

Стадия 2: 4-амино-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-1-ол.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-она (2,0 г, 10,7 ммоль) в этаноле (20 мл) и NaBH₄ (1,9 г, 50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 1,36 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 190 (M+1).

Схема 67



3-(3-(бут-3-инил)-3H-диазири-3-ил)пропановая кислота.

Стадия 1: метил-3-оксогепт-6-иноат.

В 2000-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали метил-3-оксобутаноат (20 г, 172 ммоль) в THF (200 мл). В вышеуказанный раствор добавляли по каплям LDA (200 мл, 400 ммоль, 2 М) при -20°C в бане с сухим льдом. Затем обеспечивали осуществление реакции в реакционной смеси при -20°C в течение 30 мин. Затем 3-бромпроп-1-ин (20,5 г, 172 ммоль) добавляли порциями в реакционный раствор при -20°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при -20°C в бане с сухим льдом. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 500 мл раствора NH₄Cl. Значение pH раствора регулировали до 3 с помощью HCl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×200 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали. Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (2,0 г, 7,53%) в виде белого масла.

Стадия 2: метил-2-(2-(бут-3-инил)-1,3-диоксолан-2-ил)ацетат. В 500-мл круглодонную колбу помещали метил-3-оксогепт-6-иноат (20 г, 130 ммоль) в толуоле (200 мл), этан-1,2-диол (40,2 г, 649 ммоль) и TsOH (2,23 г, 13 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 120°C в масляной бане.

Полученный раствор разбавляли с помощью 200 мл Et₂O. Полученную смесь промывали с помощью 3×100 мл NaHCO₃ и 3×100 мл насыщенного раствора NaCl. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (20 г, 77,9%) в виде желтого масла.

Стадия 3: 2-(2-(бут-3-инил)-1,3-диоксолан-2-ил)этанол.

В 1,0-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали метил-2-[2-(бут-3-ин-1-ил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат (90 г, 454 ммоль) в THF (300 мл). В данный вышеуказанный раствор добавляли порциями LiAlH₄ (17,9 г, 472 ммоль) с перемешиванием при 0°C в бане лед/этанол. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (80 г, неочищенное вещество), и его применяли на следующей стадии непосредственно. MS-ESI: 169 (M-1).

Стадия 4: 1-гидроксигепт-6-ин-3-он.

В 3,0-л 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[2-(бут-3-ин-1-ил)-1,3-диоксолан-2-ил]этан-1-ол (80 г, 470 ммоль) в THF (1,0 л) и HCl (500 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Полученный раствор разбавляли с помощью 1,0 л воды. Смесь экстрагировали с помощью 3×1,0 л этилацетата, и органический слой объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 20 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 125 (M-1).

Стадия 5: 2-(3-(бут-3-инил)диазиридин-3-ил)этанол.

В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1-гидроксигепт-6-ин-3-он (20 г, 159 ммоль) в DCM (250 мл). В вышеуказанный раствор вводили NH₃ (газ.) в течение 15 мин при -40°C на бане с жидким азотом/этанолом. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -40°C, и затем обеспечивали осуществление реакции в течение 16 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 18 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 141 (M+1).

Стадия 6: 2-(3-(бут-3-инил)-3Н-диазирин-3-ил)этанол.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[3-(бут-3-ин-1-ил)диазиридин-3-ил]этан-1-ол (14,4 г, 114 ммоль) в DCM (200 мл), TEA (34,6 г, 342 ммоль), I₂ (58 г, 228 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления Na₂S₂O₃. Полученную смесь гасили с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×300 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 6,0 г (38%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 139 (M+1).

Стадия 7: 3-(бут-3-инил)-3-(2-йодэтил)-3Н-дiazирин.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-[3-(бут-3-ин-1-ил)-3Н-дiazирин-3-ил]этан-1-ол (5,0 г, 36,2 ммоль) в THF (20 мл), имидазол (3,7 г, 54,3 ммоль), I₂ (9,18 г, 36,2 ммоль), PPh₃ (14,2 г, 54,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл насыщенного раствора Na₂S₂O₃. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 5,0 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 248 (M+1).

Стадия 8: 3-(3-(бут-3-инил)-3Н-дiazирин-3-ил)пропаннитрил.

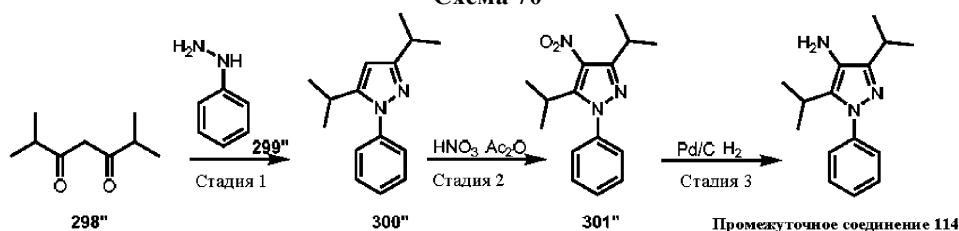
В 500-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-(бут-3-ин-1-ил)-3-(2-йодэтил)-3Н-дiazирин (5,0 г, 20,2 ммоль) в DMF (250 мл), KCN (2,62 г, 40,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 60°C в масляной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл раствора FeSO₄. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 2,0 г (неочищенное вещество) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. MS-ESI: 148 (M+1).

Стадия 9: 3-(3-(бут-3-инил)-3Н-дiazирин-3-ил)пропановая кислота.

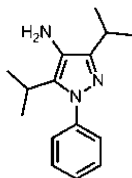
В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 3-[3-(бут-3-ин-1-ил)-3Н-дiazирин-3-ил]пропаннитрил (1,0 г, 3,40 ммоль) в MeOH (40 мл), NaOH (272 мг, 6,79 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 90°C в масляной бане. Полученный раствор концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 400 мг неочищенного (26,6%) указан-

ного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 167 (M+1).

Схема 70



Промежуточное соединение 114



3,5-диизопропил-1-фенил-1H-пиразол-4-амин.

Стадия 1: 3,5-диизопропил-1-фенил-1H-пиразол.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-пропанол (50 мл), фенилгидразин (3,81 г, 35,2 ммоль) и 2,6-диметилгептан-3,5-дион (5,0 г, 32,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 85°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в 100 мл этилацетата. Полученную смесь промывали с помощью 50 мл H₂O. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Это обеспечивало получение 6,9 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 229 (M+1).

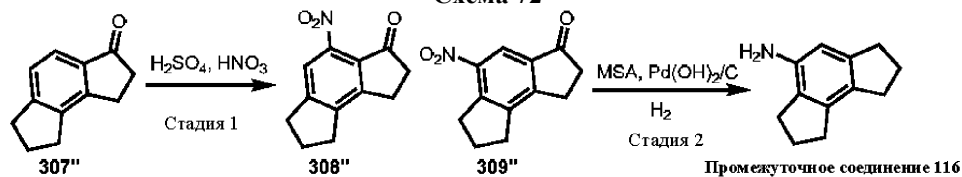
Стадия 2: 3,5-диизопропил-4-нитро-1-фенил-1H-пиразол.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 1-фенил-3,5-бис(пропан-2-ил)-1H-пиразол (6,9 г, 30 ммоль) в AC₂O (50 мл). За этим следовало добавление по каплям HNO₃ (4,07 мл, 91 ммоль) с перемешиванием при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Остаток растворяли в 150 мл этилацетата. Полученную смесь промывали с помощью 2×100 мл H₂O. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали. Это обеспечивало получение 3,7 г (44,8%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 274 (M+1).

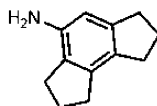
Стадия 3: 3,5-диизопропил-1-фенил-1H-пиразол-4-амин.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 4-нитро-1-фенил-3,5-бис(пропан-2-ил)-1H-пиразол (3,7 г, 13,5 ммоль) в MeOH (100 мл), в перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (10 вес.%, 400 мг). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 2,7 г (82%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 244 (M+1).

Схема 72



Промежуточное соединение 116



1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-амин.

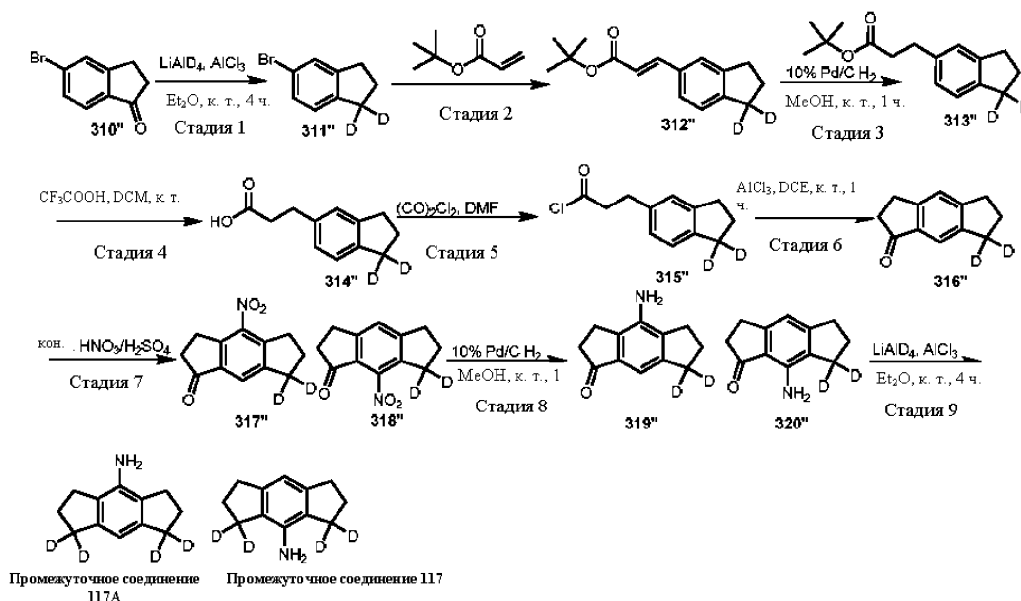
Стадия 1: 4-нитро-1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-он (308) и 5-нитро-1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-он (309).

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-она (соед. 307'' выделяли из 113'' на схеме 23 с помощью хроматографии) (9,8 г, 46,5 ммоль) в H₂SO₄ (50 мл). Затем HNO₃ (5,85 г, 92,9 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 мин при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь медленно добавляли в смесь воды/льда (100 мл) и DCM (50 мл) с охлаждением на ледяной бане. Органический слой собирали, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 11 г (89%) смеси соед. 308'' и соед. 309'' в виде желтого твердого вещества. Смесь контролировали с помощью TLC (этилацетат/петролейный эфир=1/10, R_f=0,4).

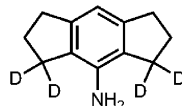
Стадия 2: 1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-амин (116).

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор смеси 4-нитро-1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-она и 5-нитро-1,6,7,8-тетрагидро-as-индацен-3(2H)-она (2,17 г, 10 ммоль) в MeOH (30 мл). В раствор добавляли MSA (1,15 г, 12 ммоль). Затем добавляли Pd(OH)₂/C (20 вес.%, 550 мг). Колбу вакуумировали и заполняли три раза водородом. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм). Твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью MeOH. Фильтрат и промывку MeOH разбавляли с помощью воды (50 мл), и pH регулировали до 10,6 с помощью 2 н. NaOH. Полученную смесь фильтровали, и неочищенные твердые вещества перекристаллизовывали из MeOH/вода (9:1) при нагревании. Это обеспечивало получение 1,38 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 174 (M+1).

Схема 73



Промежуточное соединение 117



1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-3,3,5,5-d₄-4-амин.

Стадия 1: 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1,1-d₂.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор LiAlD₄ (1,57 г, 37 ммоль) в Et₂O (150 мл). За этим следовало добавление порциями AlCl₃ (10,1 г, 76 ммоль) при 0°C в течение 5 мин. К полученному добавляли порциями 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (4,0 г, 19 ммоль) при 0°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при к.т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с помощью водяной/ледяной бани. Затем реакционную смесь гасили путем осторожного добавления 10 мл воды. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл этилацетата и концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 3,5 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 199/201 (M+1).

Стадия 2: трет-бутил-(E)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d₂)акрилат. В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1,1-d₂ (7,0 г, 35 ммоль) в DMF (80 мл), в перемешиваемый раствор добавляли трис(4-метилфенил)фосфан (1,07 г, 3,52 ммоль), трет-бутилпроп-2-еноат (4,0 мл), триэтиламин (5,0 мл) и Pd(OAc)₂ (395 мг, 1,76 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 5,7 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. MS-ESI: 247 (M+1).

Стадия 3: трет-бутил-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d₂)пропаноат.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-(E)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d₂)акрилата (5,8 г, 24 ммоль) в MeOH (40 мл), в перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (580 мг, 10 вес.%). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. в атмосфере

водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 5,7 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. MS-ESI: 249 (M+1).

Стадия 4: 3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d₂)пропановая кислота.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d₂)пропаноата (4,3 г, 17,3 ммоль) в DCM (50 мл), в перемешиваемый раствор добавляли CF₃COOH (5,5 мл, 74 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 3,1 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 191 (M-1).

Стадия 5: 3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d₂)пропаноилхлорид.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d₂)пропановой кислоты (9,0 г, 41,7 ммоль) в DCM (40 мл). За этим следовало добавление дихлорида щавелевой кислоты (8,0 мл) при 0°C. К полученному добавляли DMF (0,5 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 4,0 г (41%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

Стадия 6: 3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d₂.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил-1,1-d₂)пропаноилхлорида (3,9 г, 18 ммоль) в DCE (40 мл). За этим следовало добавление порциями AlCl₃ (3,3 г, 25 ммоль) при 0°C в течение 2 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (2:100). Это обеспечивало получение 1,5 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 175 (M+1).

Стадия 7: 8-нитро-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d₂ (соед. 318", основное) и 4-нитро-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d₂ (соед. 317", второстепенное).

В 25-мл круглодонную колбу помещали 3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d₂ (120 г). За этим следовало добавление H₂SO₄ (8,0 мл) при 0°C. К полученному добавляли HNO₃ (2,0 мл) при 0°C в течение 2 мин. В смесь добавляли H₂SO₄ (2,0 мл) при 0°C в течение 2 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, высушивали в печи при пониженном давлении. Остаток разделяли на силикагеле, элюировали с помощью этилацетат/петролейный эфир (3:100). Это обеспечивало получение 870 мг соед. 318" и 290 мг соед. 317", оба в виде желтых твердых веществ.

Соед. 317":

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,42 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,22 (t, J=7,6 Гц, 2H).

Соед. 318":

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,20 (t, J=7,5 Гц, 2H).

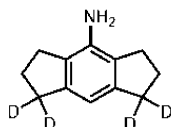
Стадия 8: 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d₂.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор 8-нитро-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d₂ (870 мг) в MeOH (100 мл), в перемешиваемый раствор добавляли Pd/C (87 мг, 10 вес.%). Колбу вакуумировали и продували три раза водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. в атмосфере водорода. Катализаторы Pd/C отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 700 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 190 (M+1).

Стадия 9: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-3,3,5,5-d₄-4-амин.

В 250-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали раствор LiAlD₄ (160 мг, 3,8 ммоль) в Et₂O (40 мл). За этим следовало добавление порциями AlCl₃ (634 мг, 4,8 ммоль) при 0°C в течение 2 мин. В данный раствор добавляли 8-амино-3,5,6,7-тетрагидро-s-индацен-1(2H)-он-7,7-d₂ (600 мг, 3,17 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор разбавляли с помощью 20 мл EtOAc. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (5:1). Это обеспечивало получение 470 мг (78%) промежуточного соединения 117 в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 178 (M+1).

Промежуточный продукт 117А



1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-1,1,7,7- d_4 -4-амин.

Промежуточное соединение 117А получали исходя из соединения 317" и с применением такой же процедуры, как показанная на схеме 73 выше для превращения соединения 318" в промежуточное соединение 117. MS-ESI: 178 (M+1).

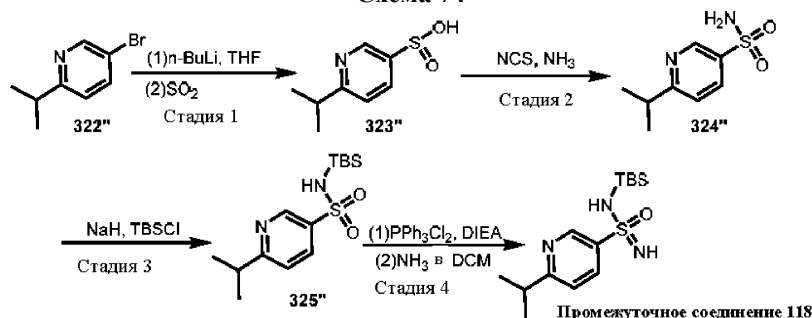
Промежуточные соединения в следующей таблице 15 получали с применением процедуры, аналогичной показанной на схеме 30 выше для превращения соединения 130" в промежуточное соединение 44.

Таблица 15

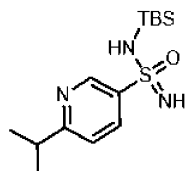
№ промежуточного соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC
Промежуточное соединение 118"		6-Этил-7-изоцианато-1H-индазол
Промежуточное соединение 119"		6-Этил-7-изоцианато-1-метил-1H-индазол
Промежуточное соединение 120"		3-Изоцианато-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден
Промежуточное соединение 121"		4-Изоцианато-3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6- <i>b</i>]фуран
Промежуточное соединение 122"		2-Изоцианатотрицикло[6.2.0.03,6]дека-1,3(6),7-триен
Промежуточное соединение 123"		8-Изоцианато-2,3,6,7-тетрагидро- <i>s</i> -индацен-1(5H)-он
Промежуточное соединение 124"		4-Изоцианато-2,3,6,7-тетрагидро- <i>s</i> -индацен-1(5H)-он
Промежуточное соединение 125"		4-Изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-3,3,5,5- d_4
Промежуточное соединение 126"		4-Изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-1,1,7,7- d_4

На схемах ниже представлен синтез сульфонидамидных промежуточных соединений 118-123.

Схема 74



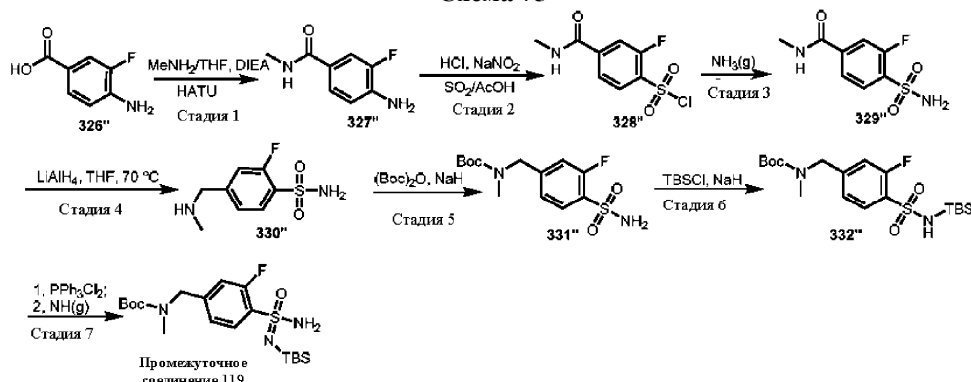
Промежуточное соединение 118



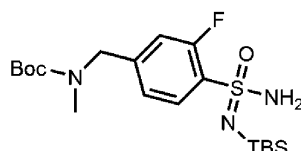
N-(трет-бутилдиметилсиль)-6-изопропилпиридин-3-сульфонимид.

На стадиях 1-4 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 245" в промежуточное соединение 88, показанные на схеме 56, с получением промежуточного соединения 118 из соединения 322". MS-ESI: 314 (M+1).

Схема 75



Промежуточное соединение 119



Стадия 1: 4-амино-3-фтор-N-метилбензамид.

В 500-мл круглодонную колбу добавляли 4-амино-3-фторбензойную кислоту (15 г, 97 ммоль) и DMF (100 мл) при к.т. В перемешиваемый раствор добавляли HATU (74 мг, 0,19 ммоль) и DIEA (25 мг, 0,19 ммоль) при 0°C. В вышеуказанную смесь добавляли одной порцией MeNH₂/THF (2 М, 97 мл, 194 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при к.т. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью петролейный эфир/EtOAc (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (16 г, 98%) в виде желтого масла. MS-ESI: 169 (M+1).

На стадиях 2-3 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 27 в промежуточное соединение 29, показанные на схеме 9, с получением соединения 329" из соединения 327". MS-ESI: 233 (M+1).

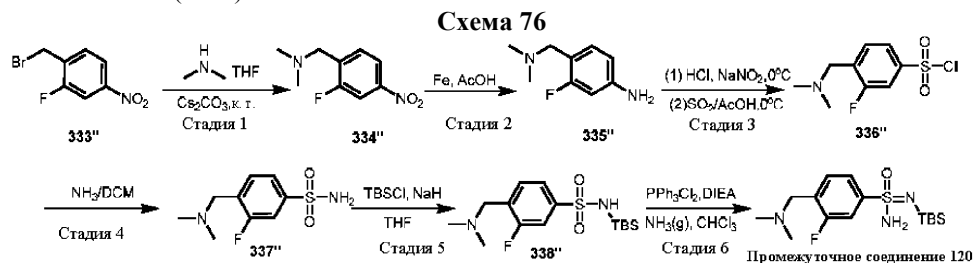
Стадия 4: 2-фтор-4-((метиламино)метил)бензолсульфонамид.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 3-фтор-N-метил-4-сульфамойлбензамид (1,2 г) в THF (40 мл) при 0°C. В перемешиваемый раствор добавляли порциями LiAlH₄ (543 мг, 14 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь гасили водой (2 мл). Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (EtOAc/MeOH=25:1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 219 (M+1).

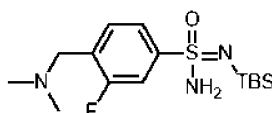
Стадия 5: трет-бутил-(3-фтор-4-сульфамойлбензил)(метил)карбамат.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-фтор-4-[(метиламино)метил]бензол-1-сульфонамид (800 мг, 3,7 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C. К перемешиваемому раствор добавляли (Вос)₂O (1,5 г, 6,89 ммоль) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EtOAc 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 319 (M+1).

На стадиях 6-7 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 248" в промежуточное соединение 88, показанные на схеме 56, с получением промежуточного соединения 119 из соединения 331". MS-ESI: 432 (M+1).



Промежуточное соединение 120



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((диметиламино)метил)-3-фторбензолсульфонимидамид.

Стадия 1: 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-N, N-диметилметанамин.

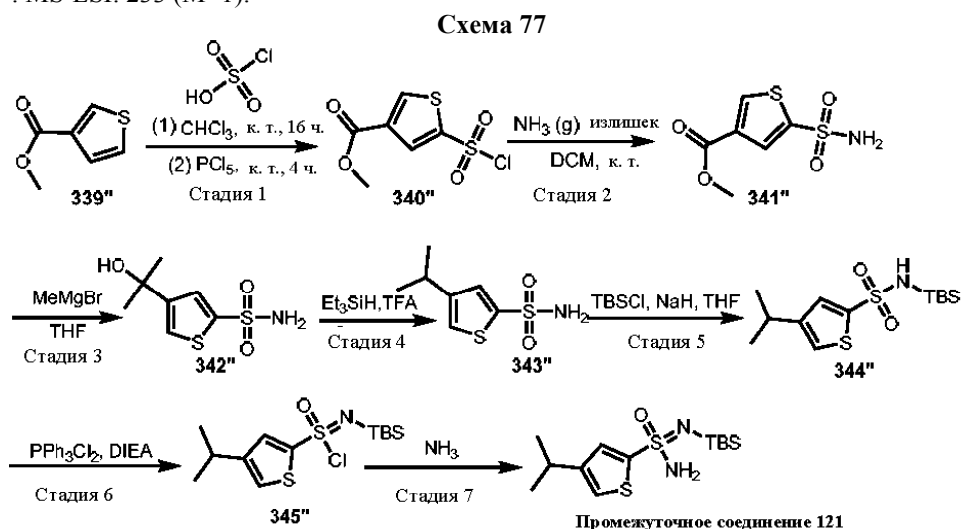
В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-(бромометил)-2-фтор-4-нитробензола (8,0 г, 34 ммоль) в MeOH (50 мл). За этим следовало добавление по каплям диметиламина (2 М, 21 мл) с перемешиванием при 0°C в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 4 при к.т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 7,0 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 199 (M+1).

Стадия 2: 4-((диметиламино)метил)-3-фторанилин.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор [(2-фтор-4-нитрофенил)метил]диметиламина (7,0 г, 35 ммоль) в AcOH (20 мл), в перемешиваемый раствор добавляли железный порошок (10 г, 179 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/MeOH (9:1). Это обеспечивало получение 6,5 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 169 (M+1).

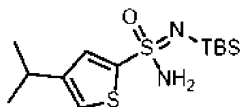
На стадиях 3-4 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 145" в соединение 147", показанные на схеме 36, с получением соединения 337" из соединения 335". MS-ESI: 233 (M+1).

На стадиях 5-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148" в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 120 из соединения 337". MS-ESI: 233 (M+1).



Промежуточное соединение 121

Промежуточное соединение 121



N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-изопропилтиофен-2-сульфонимидаид.

На стадиях 1-2 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 158" в промежуточное соединение 61, показанные на схеме 38, с получением соединения 341" из соединения 339". MS-ESI: 221 (M+1).

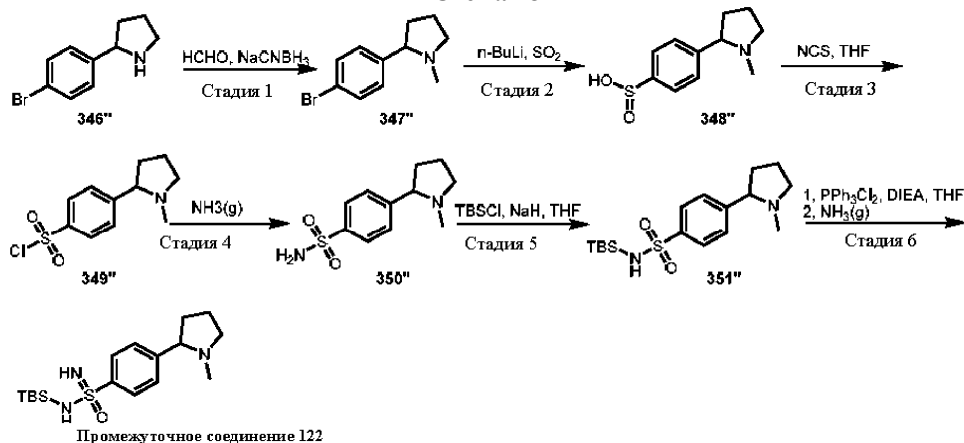
На стадии 3 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 147" в соединение 148", показанные на схеме 36, с получением соединения 342" из соединения 341". MS-ESI: 221 (M+1).

Стадия 4: 4-изопропилтиофен-2-сульфонамид.

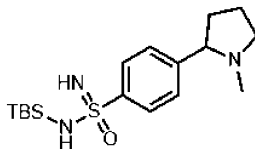
В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонамида (1,5 г, 6,79 ммоль) в DCM (20 мл). В перемешиваемый раствор добавляли TFA (3,9 г, 34 ммоль) и Et₃SiH (2,32 г, 20 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:5 до 1:3). Это обеспечивало получение 1,1 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 206 (M+1).

На стадиях 5-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 148" в промежуточное соединение 59, показанные на схеме 36, с получением промежуточного соединения 121 из соединения 344". MS-ESI: 319 (M+1).

Схема 78



Промежуточное соединение 122



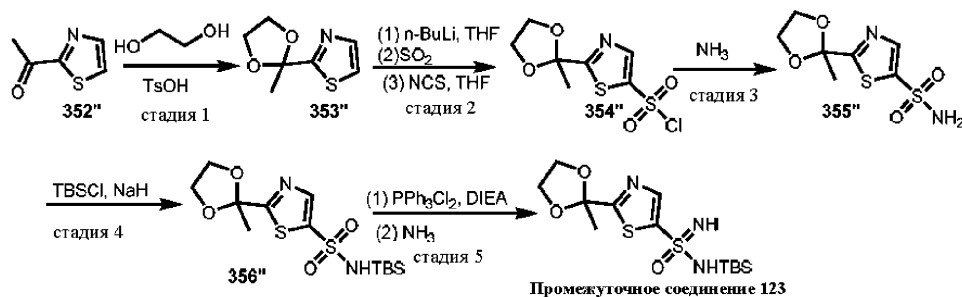
N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонимидаид.

Стадия 1: 2-(4-бромфенил)-1-метилпирролидин.

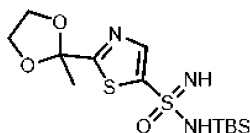
В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-(4-бромфенил)пирролидин (3,0 г, 13,3 ммоль) в НСНО (3,23 г, 37 вес.%), в перемешиваемый раствор добавляли NaBH₃CN (2,5 г, 40 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Это обеспечивало получение 2,8 г (88%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 240/242 (M+1).

На стадиях 2-6 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 245" в промежуточное соединение 88, показанные на схеме 56, с получением промежуточного соединения 122" из соединения 347". MS-ESI: 354 (M+1).

Схема 79



Промежуточное соединение 123



N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид.

Стадия 1: 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазол.

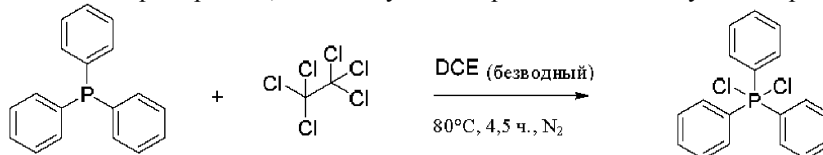
В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1-(1,3-тиазол-2-ил)этан-1-он (27 г, 212 ммоль) в толуоле (300 мл), в перемешиваемый раствор добавляли TsOH (2,0 г, 11,6 ммоль) и этан-1,2-диол (40 г, 644 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 110°C в масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). Это обеспечивало получение 36 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 172 (M+1).

На стадиях 2-5 применяли аналогичные процедуры для превращения соединения 245'' в промежуточное соединение 88, показанные на схеме 56, с получением промежуточного соединения 123 из соединения 353''. MS-ESI: 363 (M+1).

Реагент 1.

Дихлортрифенилфосфоран.

Данный реагент либо приобретали, либо получали с применением следующей процедуры:

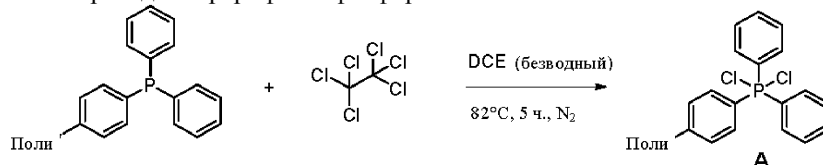


Высушенный в печи 40 мл флакон, оснащенный магнитным мешальником, закрывали резиновой мембраной и заполняли азотом. При комнатной температуре раствор PPh₃ (0,85 г, 3,2 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (5 мл) вводили с помощью шприца.

Реакционный сосуд погружали в ледяную/водяную баню и охлаждали в течение 5 мин. Раствор гексахлорэтана (0,76 г, 3,2 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (5 мл) вводили по каплям с помощью шприца. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 5 мин и затем помещали в предварительно нагретый блок, установленный на 80°C. Нагревание продолжали в течение 4,5 ч, после чего реакцию считали завершенной. Светло-золотистый прозрачный раствор охлаждали до температуры окружающей среды. Полученный таким образом реагент переносили с помощью шприца в последующие реакции без какой-либо обработки или очистки. Общий объем реакционной смеси составлял 11 мл для молярных расчетов на следующих стадиях. Данный раствор, содержащий PPh₃Cl₂, хранили в атмосфере азота при комнатной температуре до момента его использования.

Реагент 2.

Связанный полимером дихлортрифенилфосфоран

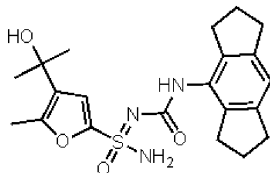


Связанный полистиролом PPh₃ (0,32 г, 0,32 ммоль) суспендировали в безводном дихлорэтане (6 мл) и взбалтывали на шейкере в течение 5 мин. Затем его фильтровали и процесс повторяли снова для набухания полимера. Отфильтрованную смолу суспендировали в безводном дихлорэтане (6 мл) третий раз и суспензию полностью переносили в высушенный в печи 40 мл флакон с магнитным мешальником с по-

мощью пипетки. Флакон закрывали резиновой мембраной и подсоединяли к устойчивому потоку азота. Реакционный сосуд погружали в ледяную/водяную баню и охлаждали в течение 10 мин. Раствор гексахлорэтана (0,076 г, 0,32 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) вводили по каплям с помощью шприца. После завершения добавления реакционную смесь погружали на 5 ч в уже нагретый блок, установленный на 82°C. На данный момент реакцию считали завершенной. Обеспечивали постепенное достижение ею комнатной температуры и применяли на следующей стадии в том виде, как ее получили. Данный реагент применяли в количестве 1,5 эквив. по отношению к сульфониамиду на следующей стадии.

Примеры синтеза.

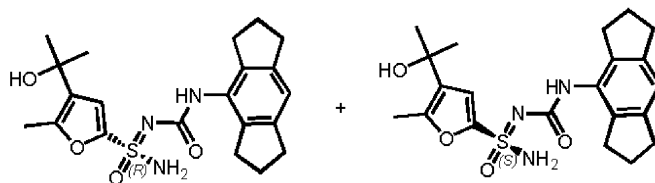
Пример 1.



Пример 1 (181): N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимид.

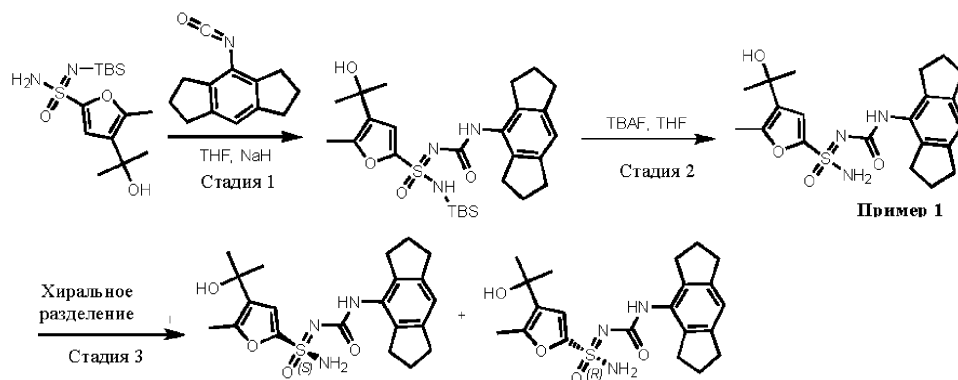
Пример 1 синтезировали в соответствии с общим способом, показанным на схеме 1, которая проиллюстрирована ниже.

Примеры 2 и 3



Примеры 2 (181a) и 3 (181b): (S)- и (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимид.

Примеры 2 и 3 получали посредством хирального разделения примера 1, как проиллюстрировано ниже.



Примеры 2 и 3

Стадия 1: N'-(трет-бутилдиметилсилил)-N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимид.

В 50-мл круглодонную колбу помещали N'-(трет-бутилдиметилсилил)-N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимид (200 мг, 0,6 ммоль), THF (10 мл), NaH (60 вес.%, 48 мг, 1,2 ммоль). За этим следовало добавление по каплям раствора 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (120 мг, 0,6 ммоль) в THF (1 мл) с перемешиванием при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл NH_4Cl (нас). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл DCM и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали с градиентом этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 1:3). Это обеспечивало получение 140 мг (43,8%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 532,0 (M-1).

Стадия 2: N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимид.

В 50-мл круглодонную колбу помещали N'-(трет-бутилдиметилсилил)-N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимид (130 г, 0,2 ммоль), THF (10 мл) и TBAF (300 мг, 0,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной

HPLC с применением способа E, при этом элюировали с градиентом 30-60% ACN. Это обеспечивало получение 82 мг (80,3%) примера 1 в виде белого твердого вещества.

Пример 1: MS-ESI: 418,0 (M+1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,79 (t, J=7,4 Гц, 4H), 2,71-2,63 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,94 (tt, J=7,4 и 7,4 Гц, 4H), 1,40 (s, 6H).

Стадия 3: хиральное разделение.

Продукт, полученный как описано на предыдущей стадии (70 мг), разделяли с помощью Chiral-Prep-HPLC, применяя следующие условия: колонка, ChiralPak ID, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза Hex и EtOH (удерживание 20% EtOH в течение 18 мин); скорость потока 20 мл/мин; детектор, УФ 254/220 нм. Это обеспечивало получение 26,8 мг примера 2 (первый пик, 99% ee) в виде белого твердого вещества и 27,7 мг (второй пик, 99,3% ee) примера 3 в виде белого твердого вещества.

Пример 2: MS-ESI: 418,0 (M+1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,78 (t, J=7,2 Гц, 4H), 2,73-2,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,93 (tt, J=7,2 и 7,2 Гц, 4H), 1,39 (s, 6H).

Пример 3: MS-ESI: 418,0 (M+1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,78 (t, J=7,2 Гц, 4H), 2,73-2,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,93 (tt, J=7,2 и 7,2 Гц, 4H), 1,39 (s, 6H).

Проводили рентгеноструктурный анализ монокристаллов соединения 181a. На фиг. 1 представлены шаростержневые модели асимметричной единицы, содержащей две кристаллографически независимые молекулы соединения 181a, причем атомы водорода опущены для упрощения. В табл. М ниже представлены фракционные координаты атомов соединения 181a.

Таблица М

Фракционные координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотопные параметры смещения атомов ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для примера 2. U_{eq} определяется как 1/3 следа ортогонализированного тензора U_D .				
Атом	x	y	z	$U (eq)$
S1	722,5(7)	5368,3(5)	6903,3(4)	14,52(18)
S2	4304,8(7)	505,4(5)	3262,9(4)	16,15(18)
O1	2143(2)	6680,8(16)	8220,2(13)	16,1(4)
O2	-195(2)	4624,4(17)	6478,0(14)	21,9(5)
O5	2874(2)	1624,4(17)	1805,2(15)	22,8(5)
O6	5238(2)	-141,6(18)	3795,4(15)	25,6(5)
O3	1492(3)	5769,7(18)	5397,8(14)	25,5(5)
O7	2974(2)	2151,0(17)	3638,1(14)	24,6(5)
N1	51(2)	7218,5(19)	8513,8(16)	14,6(5)
N2	59(3)	5986,0(18)	7536,5(16)	15,3(5)
O4	2422(3)	8513(2)	4297,8(17)	34,3(6)
N4	4956(2)	2247(2)	1576,1(16)	16,9(5)
O8	2771(3)	3430(2)	6070,3(18)	36,7(6)
N5	4980(3)	1071,7(19)	2602,6(17)	16,6(5)
N3	2120(3)	4817(2)	7347,5(17)	16,3(5)
C13	854(3)	6633(2)	8105,0(18)	12,9(6)
C1	605(3)	7947(2)	9133,7(19)	14,4(6)
N6	2978(3)	-121(2)	2801,8(19)	20,2(6)
C22	4388(3)	2952(2)	936,5(19)	16,2(6)
C24	5733(3)	2203(2)	-207(2)	18,3(6)
C34	4164(3)	1656(2)	1979(2)	16,6(6)

C11	-695(3)	7200(2)	10304,5(19)	17,2(6)
C12	267(3)	7915(2)	9953,6(19)	14,2(6)
C23	4754(3)	2918(2)	127(2)	17,0(6)
C27	4221(3)	3614(2)	-494(2)	18,1(6)
C8	800(3)	8626(2)	10566(2)	17,0(6)
C28	3315(3)	4357(2)	-324(2)	18,6(6)
C4	2436(4)	10034(2)	8218(2)	23,3(7)
C7	1688(3)	9377(2)	10382(2)	16,9(6)
C29	2969(3)	4399(2)	492(2)	18,0(6)
C9	237(3)	8445(2)	11388(2)	20,4(6)
C38	2557(3)	2633(3)	4320(2)	24,9(7)
C2	1458(3)	8717(2)	8931,9(19)	15,1(6)
C6	2005(3)	9409(2)	9557(2)	17,2(6)
C26	4804(3)	3424(2)	-1310(2)	21,8(7)
C31	2476(4)	5023(2)	1822(2)	24,4(7)
C5	2927(3)	10137(2)	9193(2)	19,6(6)
C16	2044(3)	7389(3)	5427(2)	22,4(7)
C25	5416(4)	2367(3)	-1181(2)	24,1(7)
C15	1514(3)	7144(2)	6188(2)	21,6(6)
C33	3503(3)	3713(2)	1124(2)	16,9(6)
C37	3005(3)	2117(3)	5067(2)	23,8(7)
C30	2028(3)	5128(2)	844(2)	20,5(6)
C10	-360(4)	7379(2)	11275(2)	23,9(7)
C36	3748(3)	1285(3)	4821(2)	24,5(7)
C17	2020(4)	6535(3)	4974(2)	28,3(7)
C14	1181(3)	6178(2)	6137,8(19)	19,0(6)
C35	3710(3)	1326(2)	3973(2)	23,7(7)
C19	2583(3)	8401(3)	5214(2)	26,0(7)
C3	1902(3)	8960(2)	8090(2)	19,0(6)
C32	3002(3)	3944(2)	1954(2)	21,0(6)
C40	2768(4)	2390(3)	5955(2)	33,7(8)
C20	1804(4)	9231(3)	5566(3)	34,6(8)
C39	1810(4)	3575(3)	4092(3)	35,7(8)
C42	1313(4)	2062(3)	6087(3)	40,3(9)
C21	4139(4)	8447(3)	5541(3)	40,0(9)
C18	2406(5)	6256(3)	4130(3)	44,7(10)
C41	3893(5)	1934(4)	6622(3)	54,3(12)

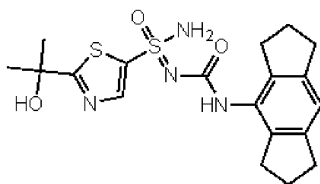
Проводили рентгеноструктурный анализ монокристаллов соединения 181b. На фиг. 2 представлены шаростержневые модели асимметричной единицы, содержащей две кристаллографически независимые молекулы соединения 181b, причем атомы водорода опущены для упрощения. В табл. N ниже представлены фракционные координаты атомов соединения 181b.

Таблица N

Фракционные координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотопные параметры смещения атомов ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для примера 3. U_{eq} определяется как 1/3 следа ортогонализированного тензора U_{ij} .				
Атом	x	y	z	U (eq)
S1	9264,0(7)	4621,3(5)	3094,0(4)	16,15(17)
S2	5705,1(7)	9485,8(5)	6733,7(4)	19,00(17)
O1	7853(2)	3305,2(16)	1778,9(13)	18,6(4)
O7	7027(2)	7842,4(18)	6357,2(15)	26,4(5)
O2	10182(2)	5364,5(17)	3520,0(14)	23,6(5)
O5	7131(2)	8368,0(19)	8192,5(15)	25,5(5)
O3	8512(3)	4220,7(18)	4605,0(14)	26,6(5)
O6	4770(2)	10133,7(19)	6200,8(15)	28,4(5)
O8	7211(3)	6563(2)	3921,7(19)	38,6(7)
O4	7597(3)	1484(2)	5713,0(18)	37,3(6)
N2	9933(3)	4006,4(19)	2465,8(16)	17,8(5)
N1	9943(2)	2773(2)	1482,7(16)	16,3(5)
N4	5051(3)	7745(2)	8421,8(17)	20,2(5)
N3	7870(3)	5173(2)	2653,4(17)	18,4(5)
N5	5031(3)	8923(2)	7390,2(17)	19,9(5)
C14	9136(3)	3353(2)	1894,3(18)	15,8(6)
C1	9391(3)	2043(2)	864,7(19)	17,4(6)
N6	7031(3)	10109(2)	7191,6(19)	23,0(6)
C30	5618(3)	7045(2)	9058(2)	19,3(6)
C6	9205(3)	1370(2)	-570(2)	20,1(6)
C53	7446(4)	7363(3)	5675(2)	26,1(7)
C32	4273(3)	7792(2)	10199(2)	20,6(6)
C2	9731(3)	2078(2)	44,2(19)	16,8(6)
C43	5846(3)	8333(2)	8016(2)	20,2(6)
C3	10685(3)	2795(2)	-304(2)	20,3(6)
C37	7028(3)	5597(2)	9506(2)	21,2(6)
C7	8316(3)	620(2)	-386(2)	20,2(6)
C35	5773(3)	6383(2)	10493(2)	20,7(6)
C10	7573(4)	-36(3)	1780(2)	27,4(7)
C36	6681(3)	5639(2)	10322(2)	21,2(6)
C22	8481(3)	2845(3)	3816(2)	23,0(6)
C8	8002(3)	584(2)	440(2)	20,3(6)
C39	7525(4)	4977(3)	8177(2)	28,0(7)
C31	5248(3)	7078(2)	9867(2)	19,6(6)
C52	6981(3)	7875(3)	4927(2)	24,2(7)

C12	8541(3)	1280(2)	1066,4(19)	18,0(6)
C34	5191(4)	6574(3)	11302(2)	24,8(7)
C51	6252(4)	8707(3)	5170(2)	26,7(7)
C33	4585(4)	7630(3)	11175(2)	27,6(7)
C24	7990(4)	3461(3)	5032(2)	30,5(8)
C23	7962(3)	2603(3)	4580(2)	24,0(7)
C50	6302(4)	8662(3)	6020(2)	25,4(7)
C9	7077(3)	-142(2)	804(2)	23,6(7)
C38	7972(3)	4873(2)	9155(2)	23,5(7)
C5	9763(4)	1551(3)	-1391(2)	24,9(7)
C41	6502(3)	6286(2)	8872(2)	20,5(6)
C21	8811(3)	3816(2)	3866,6(19)	20,4(6)
C4	10356(4)	2619(3)	-1277(2)	28,3(7)
C11	8099(3)	1036(2)	1909(2)	22,6(6)
C40	7006(3)	6055(3)	8044(2)	24,5(6)
C25	7419(4)	1599(3)	4793(2)	26,8(7)
C58	8189(4)	6425(3)	5905(3)	37,6(9)
C54	7221(4)	7601(3)	4036(2)	34,1(8)
C27	8195(4)	774(3)	4438(3)	38,1(9)
C29	7607(6)	3737(3)	5874(3)	46,7(10)
C56	8674(4)	7924(3)	3907(3)	42,4(10)
C28	5872(4)	1551(3)	4471(3)	44,2(10)
C57	6101(6)	8060(4)	3369(3)	58,9(14)

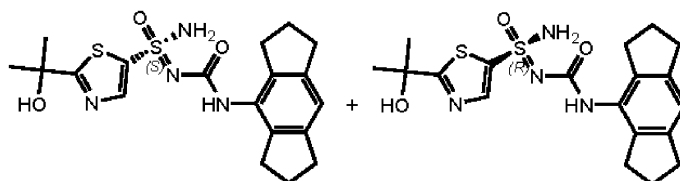
Пример 4



Пример 4 (101'): N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид.

Пример 4 (выше) синтезировали в соответствии с общими способами на схемах 2 и 3, как проиллюстрировано на изображении пути 1 и пути 2 ниже.

Примеры 5 и 6

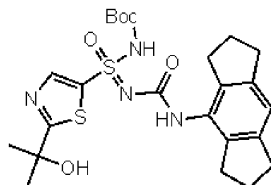


Примеры 5 и 6 (стереохимия не установлена)

Примеры 5 (101) и 6 (102): (S)- и (R)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид.

Примеры 5 и 6 (выше) синтезировали в соответствии с общими способами, показанными на схемах 2 и 3, как проиллюстрировано в пути 1 и пути 2 ниже.

Пример 7

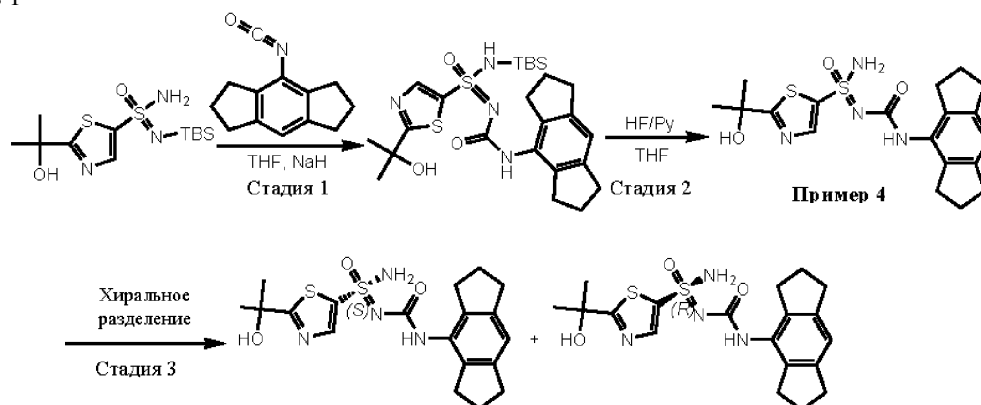


Пример 7 (194): трет-бутил-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоилкарбамат.

Пример 7 синтезировали в соответствии с общим способом, показанным на схеме 3, как проиллю-

стрировано в пути 2 ниже.

Путь 1



Примеры 5 и 6 (стереохимия не установлена)

Стадия 1: N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор N'-(трет-бутилдиметилсилил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (336 мг, 1,0 ммоль) в THF (10 мл). В данный раствор добавляли порциями NaH (60 вес.%, 80 мг, 2,0 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин, после чего следовало добавление по каплям раствора 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (209 мг, 1,1 ммоль) в THF (5 мл) с перемешиванием при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл NH₄Cl (нас). Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл DCM и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 535 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. MS-ESI: 535,0 (M+1).

Стадия 2: N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамида (535 мг, неочищенный, 1,0 ммоль) в THF (10 мл). В данный раствор добавляли по каплям HF/Py (70 вес.%, 143 мг, 5,0 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл этилацетата и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением способа Е с градиентом ACN/вода (от 20% до 60% за 10 минут). Это обеспечивало получение 189 мг (45%, 2 стадии) примера 4 в виде белого твердого вещества.

Пример 4: MS-ESI: 421,0 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (br s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,49 (s, 6H).

Стадия 2: хиральное разделение.

Продукт, полученный как описано на предыдущей стадии (189 мг), разделяли с помощью Chiral-Prep-HPLC, применяя следующие условия: колонка, CHIRAL Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза Hex (0,1% DEA) и EtOH (удерживание 20% EtOH в течение 16 мин); скорость потока 20 мл/мин; детектор, УФ 254/220 нм. Это обеспечивало получение 70 мг примера 5 (первый пик, 99% ee 101) в виде белого твердого вещества и 65 мг примера 6 (второй пик, 97,5% ee 102) в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия этих двух изомеров не была установлена.

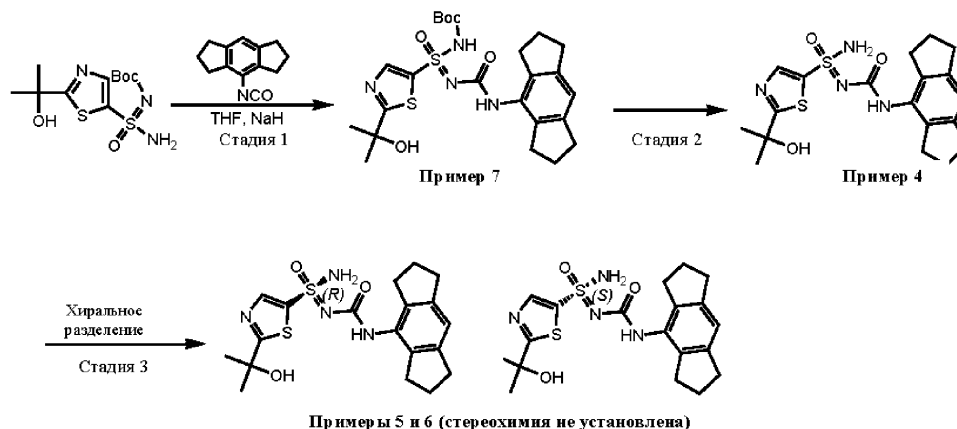
Пример 5: MS-ESI: 421,0 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (br s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Пример 6: MS-ESI: 421,0 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Путь 2



Стадия 1: трет-бутил-N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоилкарбамат.

Трет-бутил(амино(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамат (12 г, 37 ммоль) растворяли в высушенном THF (200 мл). В раствор добавляли порциями NaH (17,7 г, 60%, 44 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Свежеприготовленный 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (7,4 г, 37 ммоль) растворяли в высушенном THF (50 мл) и раствор добавляли по каплям к первой смеси при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакцию гасили ледяной водой (100 мл) и значение pH полученного раствора регулировали до 6 с помощью HCO₂H. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл), объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 17,5 г примера 7 в виде неочищенного серого твердого вещества.

Пример 7: MS-ESI: 521,0 (M+1).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD-d₄) δ 8,14 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,00-2,60 (m, 8H), 2,20-1,90 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 2: N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид.

Неочищенный трет-бутил(N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат (неочищенный, 17,5 г) растворяли в THF (200 мл). В раствор добавляли HCl (200 мл, 4 M в 1,4-диоксане) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с SiO₂-гелем, элюировали с помощью MeOH/DCM (5%) и дополнительно очищали с помощью колонки с обращенной фазой с градиентом MeOH/вода (от 50% до 80% за 50 минут) с получением 12 г примера 4 (51%, 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

Пример 4: MS-ESI: 421,0 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (br s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,49 (s, 6H).

Стадия 3: хиральное разделение.

Продукт, полученный как описано на предыдущей стадии (12 г), разделяли с помощью Chiral-Prep-SFC, применяя следующие условия: колонка, CHIRALPAK IF, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂: 60, подвижная фаза В: MeOH (2 mM NH₃-MeOH): 40; скорость потока: 40 мл/мин; детектор, УФ 220 нм. Это обеспечивало получение 3,8 г примера 6 (первый пик, 99% ee 102) в виде белого твердого вещества и 4,6 г примера 5 (второй пик, 97,5% ee 101) в виде белого твердого вещества. Абсолютная стереохимия этих двух изомеров не была установлена.

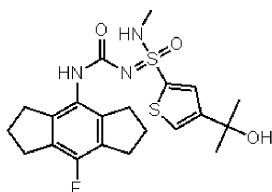
Пример 5: MS-ESI: 421,0 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (br s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Пример 6: MS-ESI: 421,0 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Пример 8



Пример 8 (270): N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфонимид (схема 4).

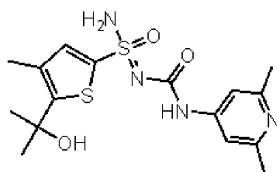
Пример 8 синтезировали в соответствии с общим способом, показанным на схеме 4.

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в атмосфере азота, помещали раствор 4-фтор-8-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (110 мг, 0,51 ммоль) в DCM (5 мл). В раствор добавляли TEA (153 мг, 1,51 ммоль) и 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-метилтиофен-2-сульфонимид (120 мг, 0,51 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при к.т. и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением способа Е, при этом элюировали с градиентом 30~74% ACN. Это обеспечивало получение 80 мг (35%) примера 8 в виде белого твердого вещества.

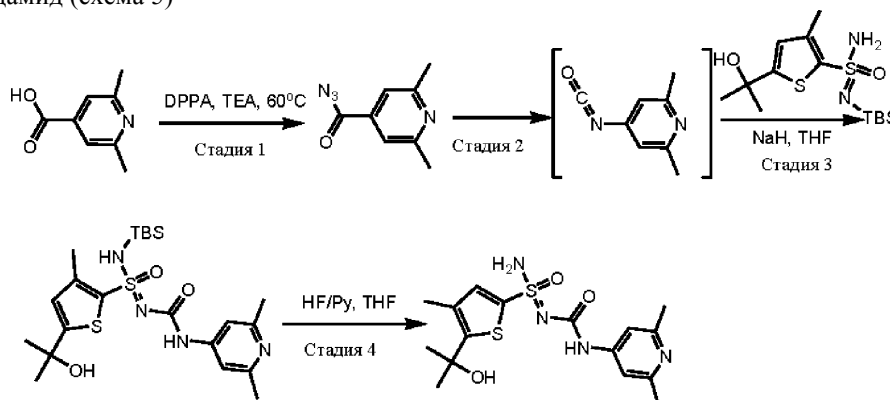
Пример 8: MS-ESI: 450,1 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 2,84-2,69 (m, 8H), 2,50 (s, 3H), 1,99 (t, J=7,2 Гц, 4H), 1,42 (d, J=2,8 Гц, 6H).

Пример 9 (204)



N'-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид (схема 5)



Пример 9

Стадия 1: 4-азидо-2,6-диметилпиридин.

Раствор 2,6-диметилпиридин-4-карбоновой кислоты (151 мг, 1,0 ммоль) в высушенном толуоле (15 мл). В раствор добавляли DPPA (825 мг, 3,0 ммоль) и TEA (303 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Раствор концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 900 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2 и 3: N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимид.

4-Азидо-2,6-диметилпиридин (900 мг, неочищенный) растворяли в THF (20 мл). В раствор добавляли N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимид (349 мг, 1,0 ммоль) и NaOH (120 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Раствор разбавляли с помощью 20 мл воды, затем полученный раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл этилацетата. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали под вакуумом. Это обеспечивало получение 500 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. MS-ESI: 497,0 (M+1).

Стадия 4: N'-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид.

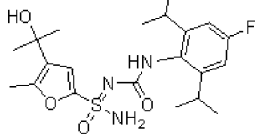
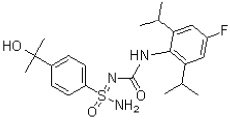
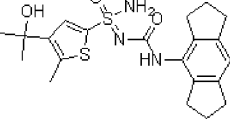
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид (500 мг, неочищенный) в THF (10 мл), в данный раствор добавляли по каплям HF/Py (70 вес.%, 143 мг, 5,0 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 мл этилацетата и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с применением способа Е, при этом элюировали с градиентом ACN/вода (от 10% до 30% за 10 минут). Это обеспечивало получение 15 мг (4%, 4 стадии) примера 9 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 383,0 (M+1).

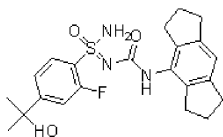
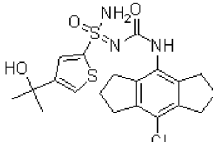
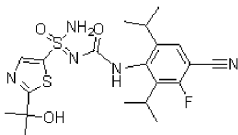
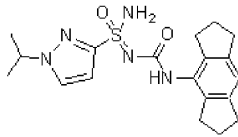
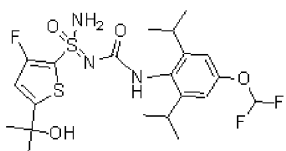
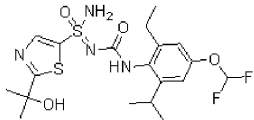
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 7,53 (br s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 2,28

(s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

Примеры из следующей табл. 16 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 1 и на схеме 1, из соответствующих исходных материалов.

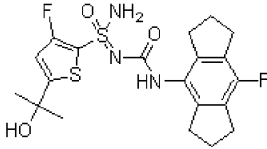
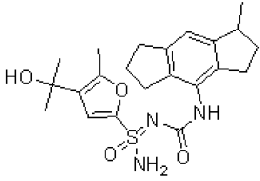
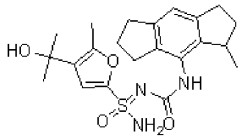
Таблица 16

№ примера	Номер конечно го целевог о соедине ния	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
10	180		N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфенилкарбам оил)-4-(2- гидроксипропан-2-ил)-5- метилфуран-2- сульфонимидамид	440,2
11	190		N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфенилкарбам оил)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)бензолсульфонидам ид	436,2
12	182		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- s-индацен-4- илкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан-2-ил)-5- метилтиофен-2- сульфонимидамид	434,1

13	191		2-фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимид	432,2
14	177		N'-(8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	452,0(M-1)
15	185		N'-(4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	468,2
16	186		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-сульфонимид	388,1
17	187		N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	508,2
18	188		N'-(4-(дифторметокси)-2-этил-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-	477,1

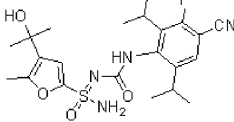
			сульфонимидамид	
19	192		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-5-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензолсульфонимид	426,2(M-1)
20	189		N'-(2-циклопропил-4-(диформетокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	487,1(M-1)
21	178		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	441,1(M-1)
22	193		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	436,1
23	170		N'-(4-циано-6-циклопропил-3-фтор-2-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	466,1

24	168		N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилтиофен-2-сульфонимид	504,3
25	171		N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	491,1
26	122		N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	443,1 (М-1)
27	120		N'-(8-(дифторметокси)-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	487,1
28	125		4-((диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимид	413,3
29	129		N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-	496,2

			ил)-2-метилбензолсульфонимид амид	
30	213		3-фтор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	456,1
31	207		4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фуран-2-сульфонимидамид	432,2
32	195		4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)фуран-2-сульфонимидамид	432,2

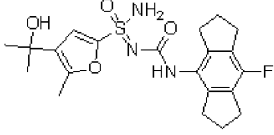
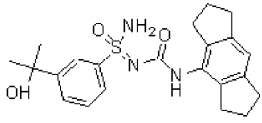
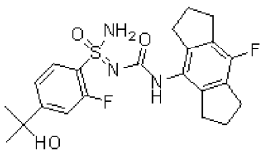
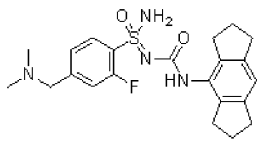
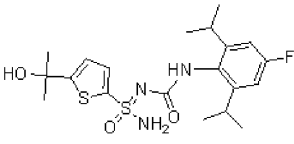
Примеры из следующей табл. 17 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 4, путь 1, и на схеме 2, из соответствующих исходных материалов.

Таблица 17

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
33	179		N'-(4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-	465,2

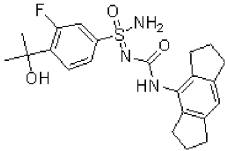
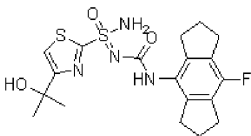
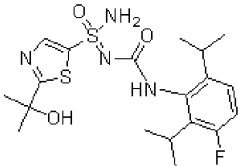
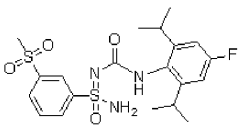
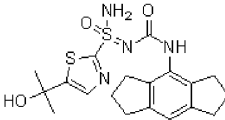
			гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	
34	105		N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	432,2
35	121		N'-(4-циано-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	448,1 (M-1)
36	145		4-((диметиламино)метил)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)бензолсульфонимидамид	435,2
37	131		N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид	481,3
38	132		N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	489,1 (M-1)

39	144		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилка рбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	441,1 (M-1)
40	149		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилка рбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	440,1 (M-1)
41	152		N'-(8-хлор-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	466,2
42	150		N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилка рбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	454,1 (M-1)
43	167		N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	444,2 (M-1)
44	106		N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-	437,1 (M-1)

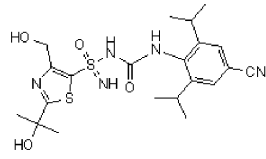
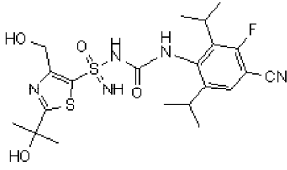
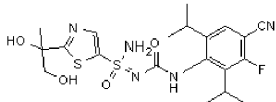
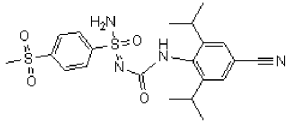
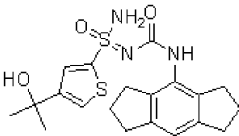
			ил)тиазол-5- сульфонимидамид	
45	107		N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> -индацен- 4-илкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)-5-метилфуран-2- сульфонимидамид	436,2
46	110		N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> -индацен- 4-илкарбамоил)-3-(2- гидроксипропан-2- ил)бензолсульфони дамид	414,2
47	151		2-фтор-N'-(8-фтор- 1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4- илкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)бензолсульфони дамид	448,1 (M-1)
48	154		4- ((диметиламино)мети л)-2-фтор-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> -индацен- 4- илкарбамоил)бензолс ульфонидамид	431,2
49	148		N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфенилка рбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2-	442,2

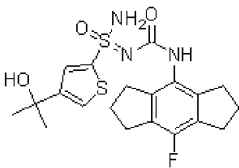
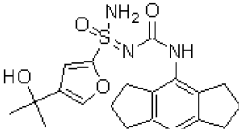
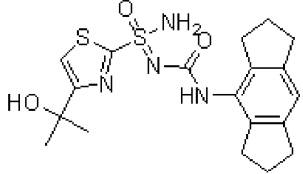
			сульфонимидамид	
50	153		2-хлор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонидамид	464,1 (M-1)
51	109		3-((диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	411,1 (M-1)
52	135		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилбензолсульфонидамид	428,2
53	134		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидамид	435,1
54	130		N'-((2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенил)карбамоил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-	500,2

			ил)бензолсульфоними дамид	
55	212		2-фтор-N'-((8-фтор- 1,2,3,5,6,7-гексагидро- s-индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)бензолсульфоними дамид	450,2
56	205		3-фтор-N'-((8-фтор- 1,2,3,5,6,7-гексагидро- s-индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)бензолсульфоними дамид	450,2
57	143		N'-((4- (дифторметокси)-2,6- диизопропилфенил)ка рбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-4-метилтиофен-2- сульфонимидамид	504,2
58	206		4-фтор-N'-((8-фтор- 1,2,3,5,6,7-гексагидро- s-индацен-4- ил)карбамоил)-3-(2- гидроксипропан-2- ил)бензолсульфоними дамид	450,2
59	108		N'-((8-фтор- 1,2,3,5,6,7-гексагидро- s-индацен-4- ил)карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)бензолсульфоними дамид	453,1

			гидроксипропан-2-ил)-4-метилтиазол-5-сульфонимидамид	
60	202		3-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	432,2
61	208		N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	439,1
62	197		N'-((3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	443,2
63	196		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	456,1
64	124		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	421,1

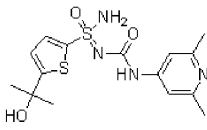
65	173		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-фтор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	467,2
66	172		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3,5-бис(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	501,2
67	174		3-циано-N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	468,2
68	158		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-3-(гидроксиметил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	473,2
69	220		N'-((8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	476,1

70	157		N-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	480,2
71	161		N-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	498,2
72	159		N'-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	484,1
73	165		N'-((4-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	463,1
74	183		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	418,1(M-1)

75	176		N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	438,0
76	136		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фуран-2-сульфонимидамид	404,2
77	209		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	421,1

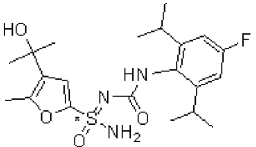
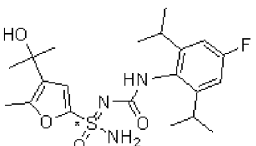
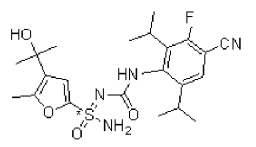
Примеры из следующей табл. 18 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 9 и на схеме 5, из соответствующих исходных материалов.

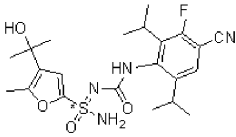
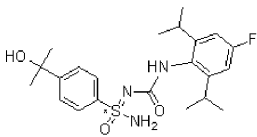
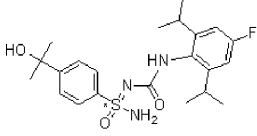
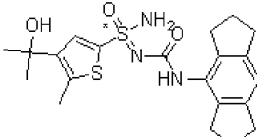
Таблица 18

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
78	203		N'-((2,6-диметилпиридин-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	369,1

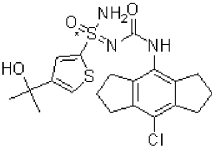
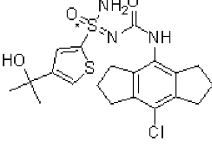
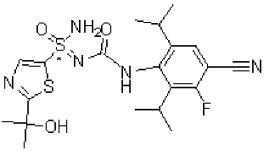
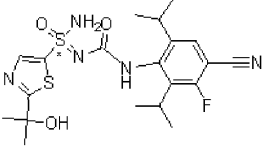
Примеры из следующей табл. 19 получали в результате разделения рацемических примеров, описанных выше, посредством хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * в хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия в данном центре не была определена.

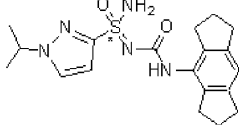
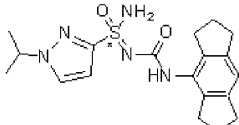
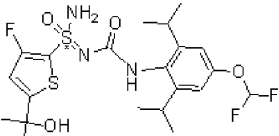
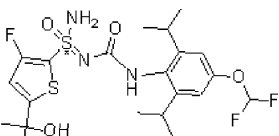
Таблица 19

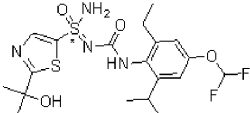
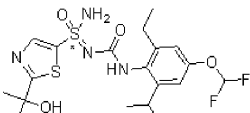
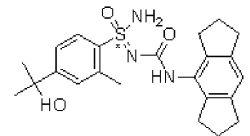
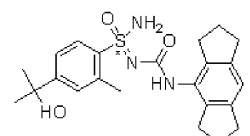
№ при м.	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Колонка	Элюенты	LC-MS [M+H] ⁺
79	180a или 180b		(S)- или (R)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан- 2-ил)-5- метилфуран-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	440,3
80	180b или 180a		(R)- или (S)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан- 2-ил)-5- метилфуран-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	440,3
81	179a или 179b		(S)- или (R)- N'-(4-циано-3- фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан- 2-ил)-5- метилфуран-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	23% EtOH в Hex	465,3

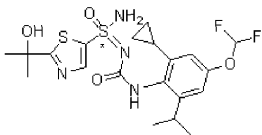
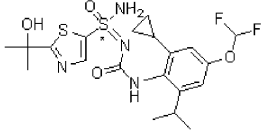
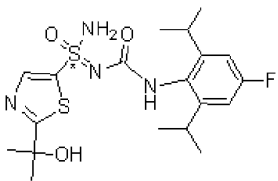
82	179b или 179a		(R)- или (S)- N'-(4-циано-3- фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан- 2-ил)-5- метилфуран-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	23% EtOH в Hex	465,3
83	190a или 190b		(S)- или (R)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	436,2
84	190b или 190a		(R)- или (S)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	436,2
85	182a или 182b		(S)- или (R)- N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2-ил)-5- метилтиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex	434,1

86	182b или 182a		(R)- или (S)- N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2-ил)-5- метилтиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Гекс	434,1
87	191a или 191b		(S)- или (R)- 2-фтор-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Гекс (0,1% DEA)	430,1 (M-1)
88	191b или 191a		(R)- или (S)- 2-фтор-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Гекс (0,1% DEA)	430,1 (M-1)

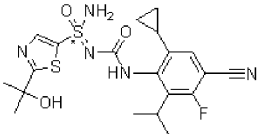
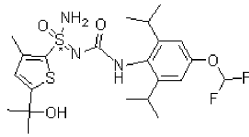
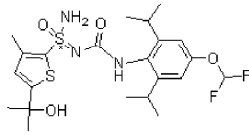
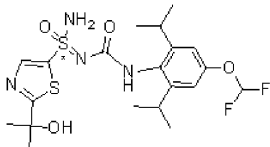
89	177a или 177b		(S)- или (R)- N'-(8-хлор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	452,0 (M-1)
90	177b или 177a		(R)- или (S)- N'-(8-хлор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	452,0 (M-1)
91	185a или 185b		(S)- или (R)- N'-(4-циано-3- фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	466,1 (M-1)
92	185b или 185a		(R)- или (S)- N'-(4-циано-3- фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	466,1 (M-1)

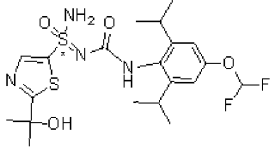
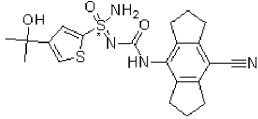
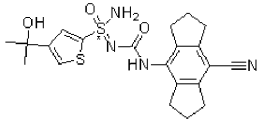
			сульфонимидамид			
93	186a или 186b		(S)- или (R)- N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-1- изопропил-1H- пиразол-3- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	388,1
94	186b или 186a		(R)- или (S)- N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-1- изопропил-1H- пиразол-3- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	388,1
95	187a или 187b		(S)- или (R)- N'-(4- (дифторметокси)- 2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-3- фтор-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	508,2
96	187b или 187a		(R)- или (S)- N'-(4- (дифторметокси)- 2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-3- фтор-5-(2- гидроксипропан-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	508,2

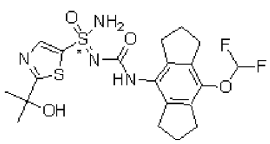
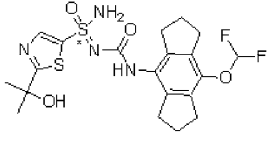
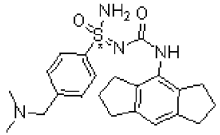
			2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид			
97	188a или 188b		(S)- или (R)- N'-(4-(дифторметокси)-2-этил-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	477,2
98	188b или 188a		(R)- или (S)- N'-(4-(дифторметокси)-2-этил-6-изопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	477,2
99	192a или 192b		(S)- или (R)- N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилбензолсульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	428,2
100	192b или 192a		(R)- или (S)- N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	428,2

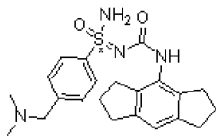
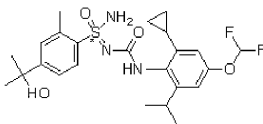
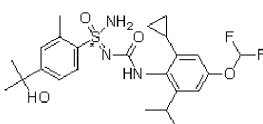
			(2- гидроксипропан- 2-ил)-2- метилбензолсульф онимидамид			
101	189a или 189b		(S)- или (R)- N'-(2- циклопропил-4- (дифторметокси)- 6- изопропилфенилк арбамоил)-2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% DEA)	489,3
102	189b или 189a		(R)- или (S)- N'-(2- циклопропил-4- (дифторметокси)- 6- изопропилфенилк арбамоил)-2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex (0,1% DEA)	489,2
103	178a или 178b		(S)- или (R)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA (0,1% DEA) в Hex:DC M=3:1	443,2

104	178b или 178a		(R)- или (S)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA (0,1% DEA) в Hex:DC M=3:1	443,1
105	193a или 193b		(S)- или (R)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-3-(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	20% IPA в Hex (0,1% DEA)	436,2
106	193b или 193a		(R)- или (S)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-3-(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	20% IPA в Hex (0,1% DEA)	436,2
107	170a или 170b		(S)- или (R)- N'-(4-циано-6- циклопропил-3- фтор-2- изопропилфенилк арбамоил)-2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	466,1

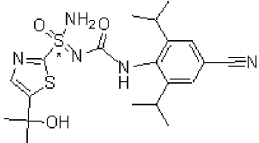
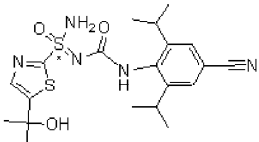
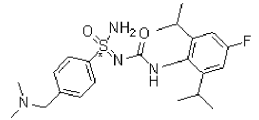
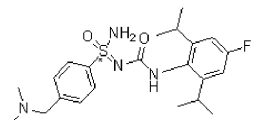
108	170b или 170a		(R)- или (S)- N'-(4-циано-6- циклопропил-3- фтор-2- изопропилфенил- карбамоил)-2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	466,1
109	168a или 168b		(S)- или (R)- N'-(4- (дифторметокси)- 2,6- диизопропилфени- лкарбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)-3- метилтиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	504,2
110	168b или 168a		(R)- или (S)- N'-(4- (дифторметокси)- 2,6- диизопропилфени- лкарбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)-3- метилтиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex (0,1% DEA)	504,2
111	171a или 171b		(S)- или (R)- N'-(4- (дифторметокси)- 2,6- диизопропилфени- лкарбамоил)-2-(2-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DC M=1:1	489,1 (M-1)

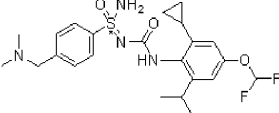
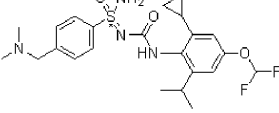
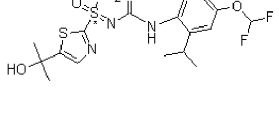
			гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид			
112	171b или 171a		(R)- или (S)- N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DC M=1:1	489,1 (M-1)
113	122a или 122b		(S)- или (R)- N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	443,1 (M-1)
114	122b или 122a		(R)- или (S)- N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	443,1 (M-1)

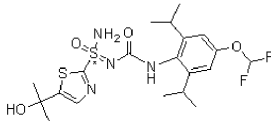
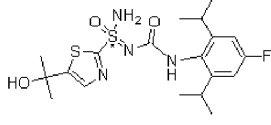
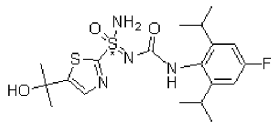
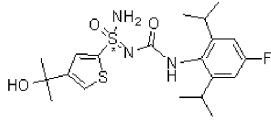
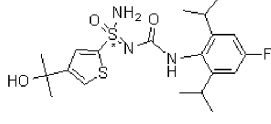
115	120a или 120b		(S)- или (R)- N'-(8- (дифторметокси)- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-2- (2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	Chiral ART Cellulose- SB 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	485,1 (M-1)
116	120b или 120a		(R)- или (S)- N'-(8- (дифторметокси)- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-2- (2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	Chiral ART Cellulose- SB 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	485,1 (M-1)
117	125a или 125b		(S)- или (R)- 4- ((диметиламино)м етил)-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)бенз олсульфонимидам ид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DC M=3:1	413,2

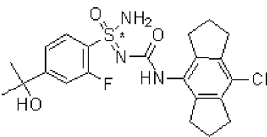
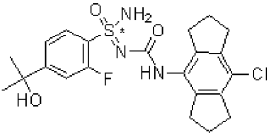
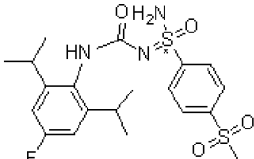
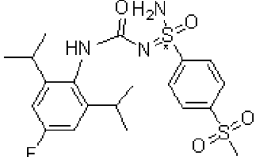
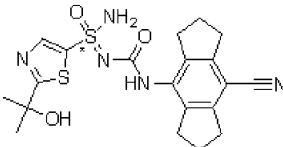
118	125b или 125a		(R)- или (S)- 4- ((диметиламино)м етил)-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)бенз олсульфонимидам ид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DC M=3:1	413,2
119	129a или 129b		(S)- или (R)- N'-(2- циклопропил-4- (дифторметокси)- 6- изопропилфенилк арбамоил)-4-(2- гидроксипропан- 2-ил)-2- метилбензолсульф онимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DC M=3:1	496,2
120	129b или 129a		(R)- или (S)- N'-(2- циклопропил-4- (дифторметокси)- 6- изопропилфенилк арбамоил)-4-(2- гидроксипропан- 2-ил)-2- метилбензолсульф онимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex:DC M=3:1	496,2

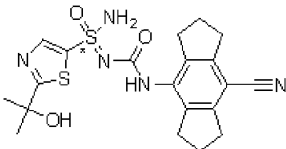
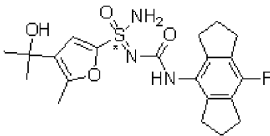
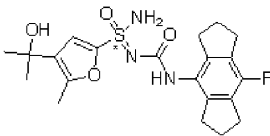
121	112a или 112b		(S)- или (R)- 3-фтор-N'-(8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-5- (2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	456,1
122	112b или 112a		(R)- или (S)- 3-фтор-N'-(8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-5- (2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	456,1
128	105a или 105b		(S)- или (R)- N'-(8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-3- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	432,1
129	105b или 105a		(R)- или (S)- N'-(8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	432,1

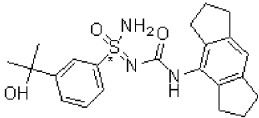
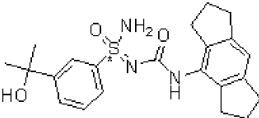
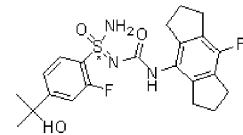
			индацен-4-илкарбамоил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид			
130	121a или 121b		(S)- или (R)- N'-(4-циано-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	448,1 (M-1)
131	121b или 121a		(R)- или (S)- N'-(4-циано-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	448,1 (M-1)
132	145a или 145b		(S)- или (R)- 4-((диметиламино)метил)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	435,2
133	145b или 145a		(R)- или (S)- 4-((диметиламино)метил)-N'-(4-фтор-2,6-	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	435,2

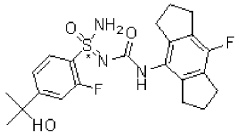
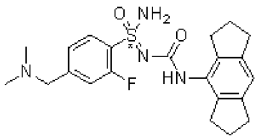
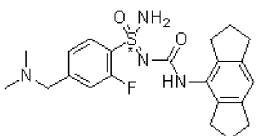
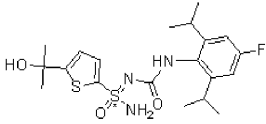
			диизопропилфенилкарбамоил)бензолсульфонимидамид			
134	131a или 131b		(S)- или (R)- N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex	481,2
135	131b или 131a		(R)- или (S)- N'-(2-циклопропил-4-(дифторметокси)-6-изопропилфенилкарбамоил)-4-((диметиламино)метил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex	481,2
136	225a или 225b		(S)- или (R)- N'-(4-(дифторметокси)-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	20% MeOH (0,1% TFA) в CO ₂	489,1 (M-1)

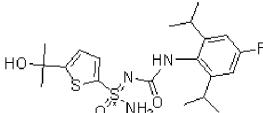
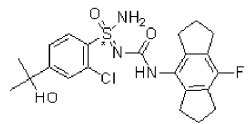
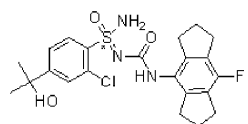
137	225b или 225a		(R)- или (S)- N'-(4- (дифторметокси)- 2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-2- сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	20% MeOH (0,1% TFA) в CO ₂	489,1 (M-1)
138	144a или 144b		(S)- или (R)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-2- сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	20% MeOH (0,1% TFA) в CO ₂	443,2
139	144b или 144a		(R)- или (S)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-2- сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	20% MeOH (0,1% TFA) в CO ₂	443,1
140	149a или 149b		(S)- или (R)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	440,1 (M-1)
141	149b или 149a		(R)- или (S)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	440,1 (M-1)

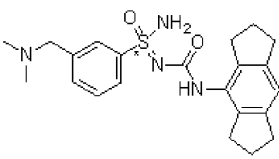
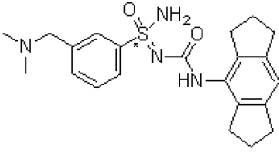
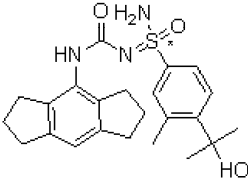
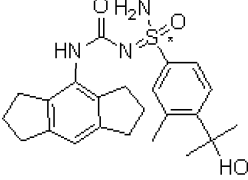
			2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид			
142	152a или 152b		(S)- или (R)- N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	466,2
143	152b или 152a		(R)- или (S)- N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	466,2
144	151a' или 151b'		(S)- или (R)- N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	Lux 5u Cellulose-4, AXIA Packed, 2,12 * 25 см, 5 мкм	35% MeOH (2 mM NH ₃) в CO ₂	454,1 (M-1)
145	151b' или 151a'		(R)- или (S)- N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-4-(метилсульфонил)бензолсульфонимидамид	Lux 5u Cellulose-4, AXIA Packed, 2,12 * 25 см, 5 мкм	35% MeOH (2 mM NH ₃) в CO ₂	454,1 (M-1)
146	167a или 167b		(S)- или (R)- N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-1H-индацен-4-	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	444,1 (M-1)

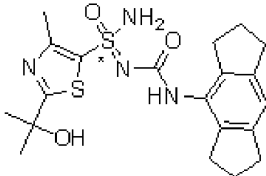
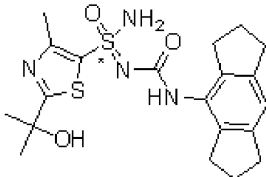
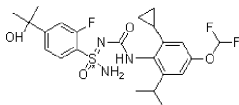
			илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид			
147	167b или 167a		(R)- или (S)-N'-(8-циано-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	444,1 (M-1)
148	107a или 107b		(S)- или (R)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex	434,1 (M-1)
149	107b или 107a		(R)- или (S)-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% IPA в Hex	434,1 (M-1)

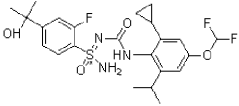
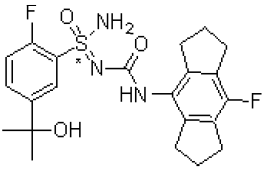
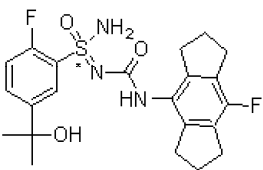
			метилфуран-2- сульфонимидамид			
150	110a или 110b		(S)- или (R)- N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-3- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	412,1 (M-1)
151	110b или 110a		(R)- или (S)- N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-3- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	412,1 (M-1)
152	151a или 151b		(S)- или (R)- 2-фтор-N'-(8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	448,1 (M-1)

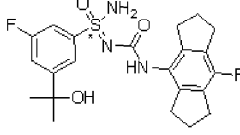
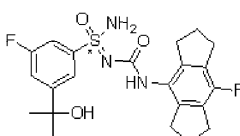
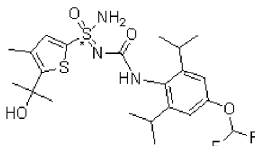
153	151b или 151a		(R)- или (S)- 2-фтор-N'-(8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	448,1 (M-1)
154	154a или 154b		(S)- или (R)- 4- ((диметиламино)м етил)-2-фтор-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)бенз олсульфонимидам ид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	431,2
155	154b или 154a		(R)- или (S)- 4- ((диметиламино)м етил)-2-фтор-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)бенз олсульфонимидам ид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	431,2
156	148a или 148b		(S)- или (R)- N'-(4-фтор-2,6- диизопропилфени лкарбамоил)-5-(2-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	442,1

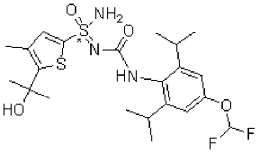
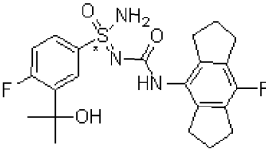
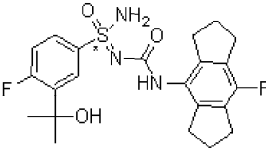
			гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид			
157	148b или 148a		(R)- или (S)-N'-(4-фтор-2,6-диизопропилфенилкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	442,1
158	153a или 153b		(S)- или (R)-2-хлор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	464,1 (M-1)
159	153a или 153b		(R)- или (S)-2-хлор-N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	464,1 (M-1)

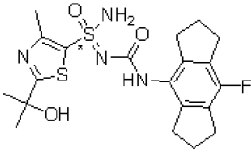
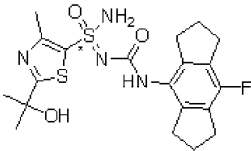
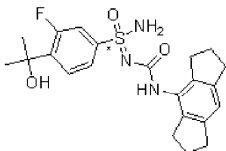
160	109a или 109b		(S)- или (R)- 3- (((диметиламино)м етил)-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)бенз олсульфонимидам ид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% DEA)	413,1
161	109b или 109a		(R)- или (S)- 3- (((диметиламино)м етил)-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)бенз олсульфонимидам ид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (0,1% DEA)	413,1
162	135a или 135b		(S)- или (R)- N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2-ил)-3- метилбензолсульф онимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	428,2
163	135b или 135a		(R)- или (S)- N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-4-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	428,2

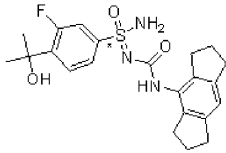
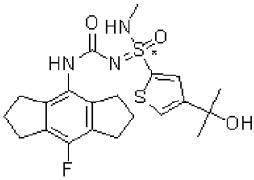
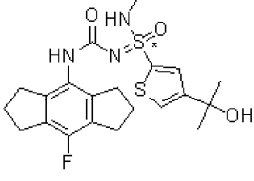
			(2- гидроксипропан- 2-ил)-3- метилбензолсульф онимидамид			
164	134a или 134b		(S)- или (R)- N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-2- (2- гидроксипропан- 2-ил)-4- метилтиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	435,1
165	134b или 134a		(R)- или (S)- N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-2- (2- гидроксипропан- 2-ил)-4- метилтиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	435,1
166	130a или 130b		(S)- или (R)- N'-((2- циклопропил-4- (дифторметокси)- 6- изопропилфенил)к арбамоил)-2-фтор- 4-(2- гидроксипропан- 2- метилтиазол-3- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% IPA в Hex	500,2

			ил)бензолсульфон имидамид			
167	130b или 130a		(R)- или (S)- N'-((2- циклопропил-4- (дифторметокси)- 6- изопропилфенил)к арбамоил)-2-фтор- 4-(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% IPA в Hex	500,2
168	212a или 212b		(S)- или (R)- 2-фтор-N'-((8- фтор-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-5- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	450,2
169	212b или 212a		(S)- или (R)- 2-фтор-N'-((8- фтор-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-5- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	450,2

			имидамид			
170	205a или 205b		(R)- или (S)- 3-фтор-N'-((8- фтор-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-5- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	Chiral ART Cellulose- SB, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	450,2
171	205a или 205b		(S)- или (R)- 3-фтор-N'-((8- фтор-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-5- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	Chiral ART Cellulose- SB, 2 * 25 см, 5 мкм	40% EtOH в Hex	450,2
172	143a или 143b		(S)- или (R)- N'-((4- (дифторметокси)- 2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)-4- метилтиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	504,2

173	143b или 143a		(R)- или (S)- N'-((4- (дифторметокси)- 2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)-4- метилтиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	504,2
174	206a или 206b		(S)- или (R)- 4-фтор-N'-((8- фтор-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-3- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ . MeOH)	450,2
175	206b или 206a		(R)- или (S)- 4-фтор-N'-((8- фтор-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-3- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ . MeOH)	450,2

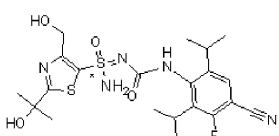
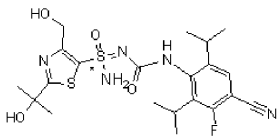
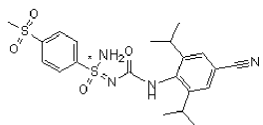
176	108a или 108b		(S)- или (R)- N'-((8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-2- (2- гидроксипропан- 2-ил)-4- метилтиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	453,1
177	108b или 108a		(R)- или (S)- N'-((8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-2- (2- гидроксипропан- 2-ил)-4- метилтиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% IPA в Hex	453,1
178	202a или 202b		(S)- или (R)- 3-фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	Chiral ART Cellulose- SB, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ . MeOH)	432,2

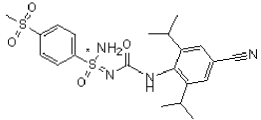
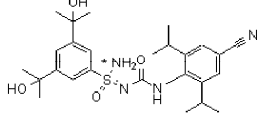
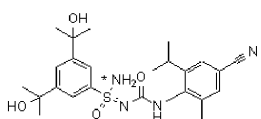
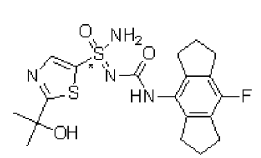
179	202b или 202a		(R)- или (S)- 3-фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	Chiral ART Cellulose- SB, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ . MeOH)	432,2
180	116a или 116b		(S)- или (R)- N'-((8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2-ил)-N- метилтиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	452,1
181	116b или 116a		(R)- или (S)- N'-((8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2-ил)-N- метилтиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	452,1

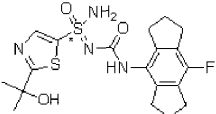
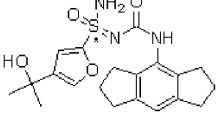
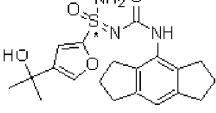
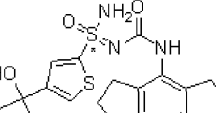
182	173a или 173b		(S)- или (R)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-3- фтор-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	467,2
183	173b или 173a		(R)- или (S)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-3- фтор-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	467,2
184	174a или 174b		(S)- или (R)- 3-циано-N'-((4- циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	468,2
185	174b или 174a		(R)- или (S)- 3-циано-N'-((4- циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	468,2

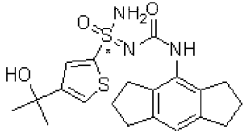
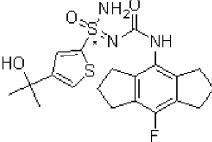
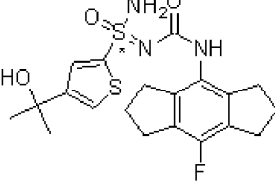
186	223a или 223b		(S)- или (R)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	449,2
187	223b или 223a		(R)- или (S)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	449,2
188	158a или 158b		(S)- или (R)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-3- (гидроксиметил)- 4-(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	473,2
189	158b или 158a		(R)- или (S)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-3- (гидроксиметил)- 4-(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	473,2

190	220a или 220b		(S)- или (R)- N'-((8-циано- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-4- (гидроксиметил)- 2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (0,1% DEA)	476,1
191	220b или 220a		(R)- или (S)- N'-((8-циано- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-4- (гидроксиметил)- 2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (0,1% DEA)	476,1
192	157a или 157b		(S)- или (R)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-4- (гидроксиметил)- 2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex	480,2
193	157b или 157a		(R)- или (S)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-4-	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex	480,2

			(гидроксиметил)- 2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид			
194	161a или 161b		(S)- или (R)- N'-((4-циано-3- фтор-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-4- (гидроксиметил)- 2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex	498,2
195	161b или 161a		(R)- или (S)- N'-((4-циано-3- фтор-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-4- (гидроксиметил)- 2-(2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex	498,2
196	165a или 165b		(S)- или (R)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-4- (метилсульфонил) бензолсульфоним идамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	463,1

197	165b или 165a		(R)- или (S)- N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-4- (метилсульфонил) бензолсульфоним идамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	463,1
198	172a или 172b		N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-3,5- бис(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	501,2
199	172b или 172a		N'-((4-циано-2,6- диизопропилфени л)карбамоил)-3,5- бис(2- гидроксипропан- 2- ил)бензолсульфон имидамид	ChiralPak IC, 2 * 25 см, 5 мкм	15% EtOH в Hex (0,1% DEA)	501,2
200	106a или 106b		(R)- или (S)- N'-((8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- илкарбамоил)-2- (2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak AD-H, 2 * 25 см, 5 мкм	25% EtOH в CO2	439,2

201	106b или 106a		(S)- или (R)- N'-(8-фтор- 1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-2- (2- гидроксипропан- 2-ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPak AD-H, 2 * 25 см, 5 мкм	25% EtOH в CO ₂	439,2
202	136a или 136b		(S)- или (R)- N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2-ил)фуран-2- сульфонимидамид	Chiral ART Cellulose- SB, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,2% DEA)	404,2
203	136b или 136a		(R)- или (S)- N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан- 2-ил)фуран-2- сульфонимидамид	Chiral ART Cellulose- SB, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,2% DEA)	404,2
204	183a или 183b		(R)- или (S)- N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4- (2- гидроксипропан-	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	418,1 (M-1)

			2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид			
205	183a или 183b		(S)- или (R)- N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak ID, 2 * 25 см, 5 мкм	20% EtOH в Hex (0,1% DEA)	418,1 (M-1)
206	176a или 176b		(S)- или (R)- N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	438,2
207	176b или 176a		(R)- или (S)- N'-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPak IG, 2 * 25 см, 5 мкм	30% EtOH в Hex	438,2

Пример 77: MS-ESI: 421,1 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (br s, 1H), 7,74 (br s, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,02-2,50 (m, 8H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,48 (s, 6H).

Пример 200: MS-ESI: 439,2 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (br, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (br, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,81 (t, J= 7,6 Гц, 4H), 2,70 (t, J= 6,8 Гц, 4H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Пример 203: MS-ESI: 404,2 (M+1).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 2,90-2,72 (m, 4H), 2,72-2,60 (m, 4H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,46 (s, 6H).

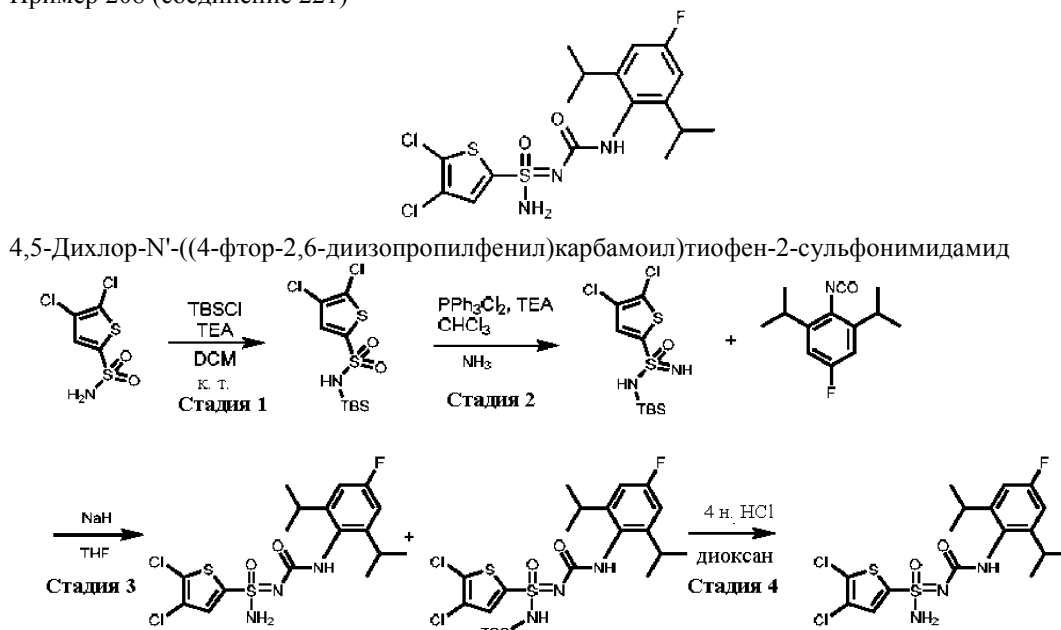
Пример 205: MS-ESI: 418,1 (M-1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (br s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,95-2,75 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 4H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,43 (s, 6H).

Пример 206: MS-ESI: 438,2 (M+1).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (br s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 2,90-2,60 (m, 8H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,39 (s, 6H).

Пример 208 (соединение 221)



Стадия 1: N-(трет-бутилдиметилсилил)-4,5-дихлортиофен-2-сульфонамид.

4,5-Дихлортиофен-2-сульфонамид (50 мг, 0,22 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (2 мл). Добавляли триэтиламин (0,090 мл, 0,65 ммоль) и TBSCl (38 мг, 0,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре или пока не завершится реакция, о чем свидетельствовала LCMS (способ F: масса/заряд=424,1 $[\text{M}+\text{DMSO}+\text{H}]^+$, время удерживания=3,70 мин). Реакционную смесь применяли на следующей стадии в том виде, как ее получили.

Стадия 2: N-(трет-бутилдиметилсилил)-4,5-дихлортиофен-2-сульфонимидамид.

В высушенном в печи флаконе, в атмосфере азота, получали раствор PPh_3Cl_2 (143 мг, 0,44 ммоль) в дихлорэтане (1,5 мл). Триэтиламин (0,120 мл, 0,86 ммоль) вводили в стационарном потоке с помощью шприца при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждали в ледяной/водяной бане в течение 2 мин и быстро вводили по каплям реакционную смесь TBS-защитного сульфонида (получали в 2 мл DCM) со стадии 1 с помощью шприца (продолжительность добавления < 30 секунд). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего в реакционную смесь барботировали безводный аммиак в течение 45 секунд. Полученную таким образом суспензию перемешивали в ледяной/водяной бане в течение 30 мин и затем нагревали до комнатной температуры и центрифугировали для удаления твердых веществ. Супернатант концентрировали *in vacuo* и высушивали под высоким вакуумом в течение 30 мин.

Стадия 3: 4,5-дихлор-N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид и N-(трет-бутилдиметилсилил)-4,5-дихлор-N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид.

В неочищенную реакционную смесь со стадии 2 добавляли безводный THF (1,5 мл) и полученный раствор перемешивали в ледяной/водяной бане в течение 5 мин, после чего добавляли NaH (17 мг, 0,44 ммоль). После перемешивания в течение 2 мин добавляли по каплям раствор 5-фтор-2-изоцианато-1,3-диизопропилбензола (36,5 мг, 0,165 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C . Обеспечивали достижение полученной смесью комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин с получением смеси неочищенных продуктов. LC-MS (способ F): масса/заряд=451,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=6,18 мин; для TBS-защитного продукта - 566,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=9,25 мин.

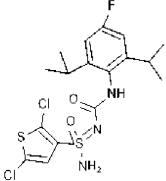
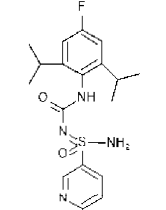
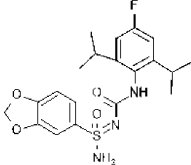
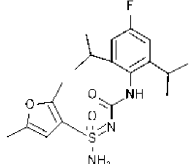
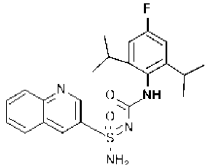
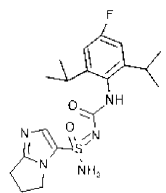
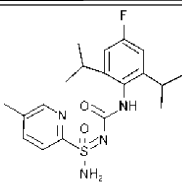
Стадия 4: 4,5-дихлор-N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)тиофен-2-сульфонимидамид

В реакционную смесь со стадии 3 осторожно добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 30 мин до завершения реакции, о чем свидетельствовал LCMS-анализ (способ F: 451,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания=6,18 мин). Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли DMSO (0,5 мл) и полученный раствор очищали на колонке для препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения. LC-MS: 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

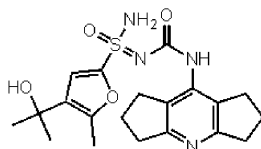
Примеры из следующей табл. 20 получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 208 выше, из соответствующих сульфонидамов.

Таблица 20

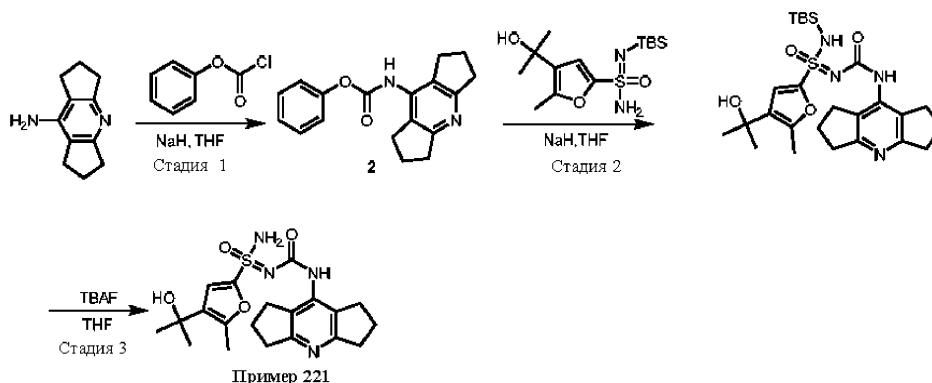
№ примера	Номер конечн ого целевог о соедин ения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
209	219		N'-((4-фтор-2,6- диизопропилфенил)карбамоил) - 1,3-диметил-1Н-пиразол-4- сульфонимидамид	396,05
210	217		N'-((4-фтор-2,6- диизопропилфенил)карбамоил) нафталин-2-сульфонимидамид	428,17
211	216		N'-((4-фтор-2,6- диизопропилфенил)карбамоил) - 2,3-дигидробензофуран-5- сульфонимидамид	420,07
212	215		N'-((4-фтор-2,6- диизопропилфенил)карбамоил) - [1,1'-бифенил]-2- сульфонимидамид	454,28
213	218		N'-((4-фтор-2,6- диизопропилфенил)карбамоил) - 2- (метоксиметил)бензолсульфон имидамид	422,17

214	214		2,5-дихлор-N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)тиофен-3-сульфонимид	452,18
215	211		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)пиридин-3-сульфонимид	379,24
216	210		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)бензо[d][1,3]диоксол-5-сульфонимид	422,17
217	201		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2,5-диметилфуран-3-сульфонимид	396,40
218	200		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)хинолин-3-сульфонимид	429,40
219	199		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)- - 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-сульфонимид	408,40
220	198		N'-((4-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)- - 5-метилпиридин-2-сульфонимид	393,40

Пример 221 (соединение 141)



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродидециклопента[b, e]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимид (схема 31)



Стадия 1: фенил(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамат.

В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в атмосфере азота, помещали 1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-амин (50 мг, 0,29 ммоль) в THF (10 мл), к полученному добавляли NaH (60 вес.% масляная дисперсия, 22,8 мг, 0,57 ммоль) при 0°C и затем добавляли по каплям фенилхлорформиат (67,4 мг, 0,43 ммоль) в THF (2,0 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при к.т. Данный реакционный раствор непосредственно применяли для следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия 2: N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид.

В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували с помощью азота и выдерживали в атмосфере азота, помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфоноимидамид (96 мг, 0,29 ммоль) в THF (10 мл). К полученному добавляли NaH (60 вес.% масляная дисперсия, 23,2 мг, 0,58 ммоль) при 0°C с последующим добавлением с помощью шприца быстро по каплям неочищенного фенил(1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б,е]пиридин-8-ил)карбамата (127 мг, 0,43 ммоль) в THF. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5,0 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 4×10 мл этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (1:1). Это обеспечивало получение 50 мг (38,4%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS-ESI: 533(M+1).

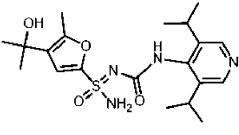
Стадия 3: N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б,е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид.

В 50-мл круглодонную колбу помещали N-(трет-бутилдиметилсилил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидродициклопента[б, е]пиридин-8-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид (58 мг, 0,11 ммоль) в THF (10 мл), к полученному добавляли TBAF (28,8 мг, 0,11 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью DCM/MeOH (10:1). Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 11% В до 40% В за 7 мин; УФ 254/210 нм; Rt: 6 мин. Это обеспечивало получение 25 мг (54,87%) примера 221 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 419 (M+1).

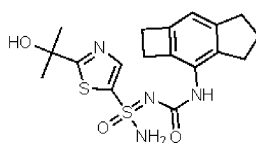
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ppm) δ: 8,82 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,82-2,78 (m, 4H), 2,76-2,67 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,39 (s, 6H).

Примеры из следующей табл. 21 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 221 и на схеме 31, из соответствующих исходных материалов.

Таблица 21

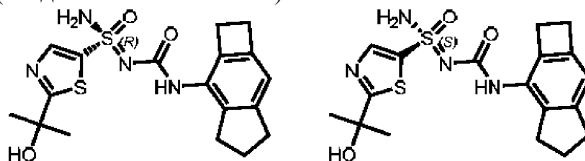
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
222	140		N'-((3,5-диизопропилпиридин-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилфуран-2-сульфонимидамид	423

Пример 223 (соединение 321)



2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (схема 3А).

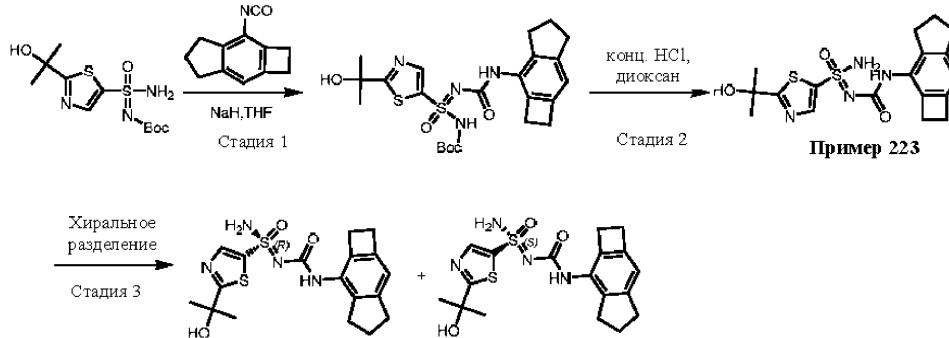
Примеры 224 и 225 (соединение 321b и 321a)



Примеры 224 и 225 (стереохимия предварительно установлена)

(R)- и (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид.

Путь 1



Примеры 224 и 225 (стереохимия предварительно установлена)

Стадия 1: трет-бутил(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил-N-[амино[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]оксо-λ⁶-сульфанилиден]карбамат (1,39 г, 4,32 ммоль) в THF (50 мл). В данный раствор добавляли NaH (60 вес.% масляная дисперсия, 518 мг, 13 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением по каплям 3-изоцианато-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]индена (800 мг, 4,32 ммоль) в THF (5,0 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетата/петroleumного эфира (от 1:5 до 1:1). Это обеспечивало получение 2,0 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 507 (M+1).

Стадия 2: 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат (2,2 г, 4,34 ммоль) в диоксане (40 мл). К полученному добавляли по каплям конц. HCl (8 мл, 12 М) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при к.т. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HP-Flash (флэш-хроматографии высокого давления) при следующих условиях: колонка C18 с силикагелем; подвижная фаза: ACN:H₂O=25:75 с повышением до ACN:H₂O=55:45 за 25 мин; детектор, УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 1,5 г (85%) примера 223. MS-ESI: 407 (M+1).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,82-2,60 (m, 4H), 2,03-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

Стадия 3: хиральное разделение.

Пример 223 (1,5 г) разделяли при следующих условиях: колонка: ChiralPak IG, 20 *250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂: 60, подвижная фаза В: MeOH; препаративный: 40; скорость потока: 50 мл/мин; 220 нм. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при 10°C. Это обеспечивало получение 546 мг (99% ee, 36,4%) примера 224 (RT₁: 3,47 мин) в виде белого твердого вещества и 595 мг (99% ee, 39,6%) примера 225 (RT₂: 5,35 мин) в виде белого твердого вещества. Абсолютную стереохимию устанавливали предварительно.

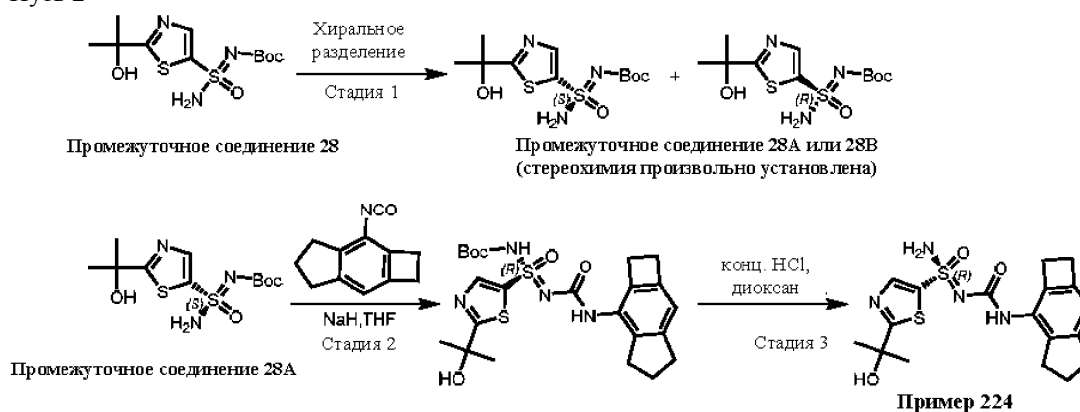
Пример 224: MS-ESI: 407,1 (M+1).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,82-2,60 (m, 4H), 2,03-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

Пример 225: MS-ESI: 407,1 (M+1).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,82-2,60 (m, 4H), 2,03-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

Путь 2



Стадия 1: хиральное разделение (R)- и (S)-трет-бутил(амино(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамата.

10 г продукта - промежуточного соединения 28 - разделяли при следующем условии: колонка: CHIRALPAK IC, 5 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А:CO₂:55, подвижная фаза В: EtOH:Hex=1:1:45; скорость потока: 150 мл/мин; УФ 220 нм; Rt₁: 5,13 (промежуточное соединение 28А); Rt₂: 5,65 (промежуточное соединение 28В). Это обеспечивало получение 3 г (99,5% ee, 60%) 28А и 3 г (99,0% ee, 60%) 28В.

Стадия 2: трет-бутил(R)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали промежуточное соединение 28А (>99% ee, 1,67 г, 5,20 ммоль) в THF (50 мл), добавляли NaH (60 вес.%. масляная дисперсия, 624 мг, 15,6 ммоль) при 0°C, за этим следовало добавление по каплям 3-изоцианато-2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]индена (850 мг, неочищенный) в THF (5 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали. Это обеспечивало получение 2,2 г (83,5%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS-ESI: 507 (M+1).

Стадия 3: (R)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидаид.

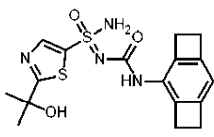
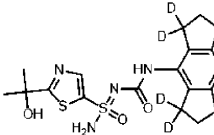
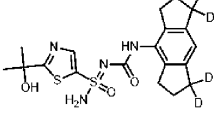
В 100-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали трет-бутил(S)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-((2,4,5,6-тетрагидро-1H-циклобута[f]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат (2,2 г, 4,34 ммоль) в диоксане

(40 мл), к полученному добавляли по каплям конц. HCl (8 мл, 12 M) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч при температуре ниже 10°C. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HP-Flash при следующих условиях: колонка C18 с силикагелем; подвижная фаза MeCN:вода=25:75 с повышением до MeCN:вода=55:45 за 30 мин; детектор УФ 210 нм. Это обеспечивало получение 1,37 г (77,3%) примера 224 (99,4% ee) в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 407 (M+1).

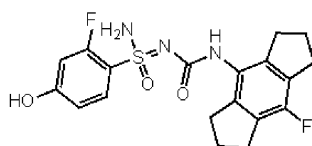
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,92 (d, J=3,9 Гц, 2H), 2,89 (d, J=3,9 Гц, 2H), 2,90-2,55 (m, 4H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,50 (s, 6H).

Примеры из следующей табл. 22 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 223, путь 1, и на схеме 3А, из соответствующих исходных материалов.

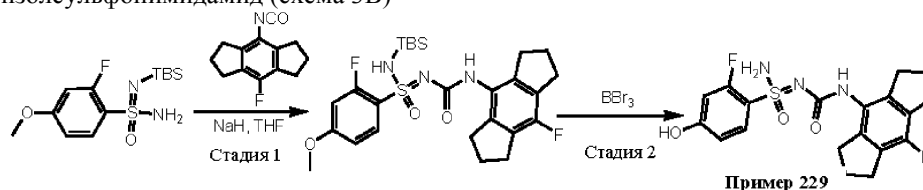
Таблица 22

№ примера	№ конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
226	329		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-(трицикло[6.2.0.0.3,6]дека-1,3(6),7-триен-2-илкарбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	393
227	375		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил-3,3,5,5-d ₄)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	425
228	376		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил-1,1,7,7-d ₄)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	425

Пример 229 (соединение 307)



2-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-гидроксибензолсульфонимидамид (схема 3В)



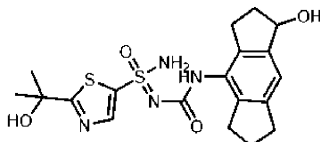
Стадия 1: N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-метоксибензолсульфонимидамид.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-2-фтор-4-метоксибензол-1-сульфоимидамида (139 мг, 0,44 ммоль) в THF (5,0 мл). В данный раствор добавляли NaH (60 вес.% масляная дисперсия, 35,2 мг, 0,44 ммоль) при 0°C. За этим следовало добавление по каплям 4-фтор-8-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (95 мг, 0,44 ммоль) в THF (5 мл) при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл этилацетата. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, а затем концентрировали. Остаток элюировали из колонки с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (от 1:5 до 1:1). Это обеспечивало получение 120 мг (51,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. MS-ESI: 536 (M+1).

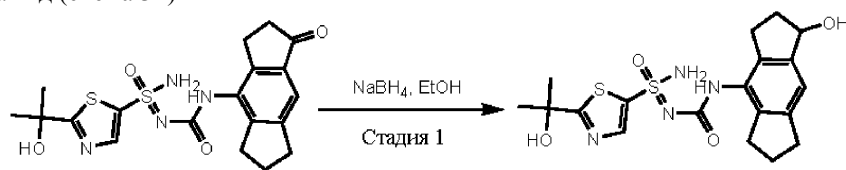
Стадия 2: 2-фтор-N'-((8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-гидроксибензолсульфонимидамид.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-[[трет-бутилдиметилсилил)имино](2-фтор-4-метоксибензол)сульфинил]-3-(8-фтор-1,2,3,5,6,7-гексагидро-с-индацен-4-ил)мочевины (120 мг, 0,22 ммоль) в ACN (5,0 мл), к данному раствору добавляли по каплям BBr_3 (561 мг, 2,24 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 5 мл MeOH. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт (100 мг) очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep OBD C18, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH_4HCO_3) и ACN (градиент от 25% до 43% ACN за 7 мин); детектор УФ. Это обеспечивало получение 17,7 мг (19,4%) примера 229 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 408 (M+1).

Пример 230 (соединение 323)



N-((1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро-с-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид (схема 32)



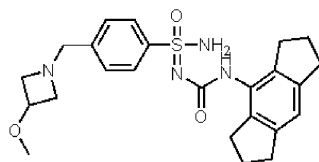
Пример 293

Пример 230

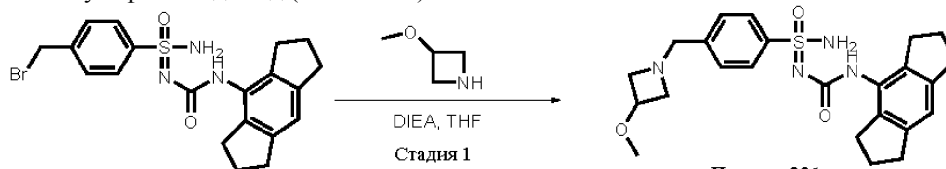
В 50-мл круглодонную колбу помещали 2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-с-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимид (100 мг, 0,23 ммоль) в этаноле (10 мл). В данный раствор добавляли порциями NaBH_4 (17,4 мг, 0,46 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Неочищенный продукт (5 мл) очищали с помощью Flash-Prep-HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% до 28% В за 7 мин; 210/254 нм; Rt: 6,00 мин. Это обеспечивало получение 180 мг указанного в заголовке соединения (пример 230) в виде твердого вещества. MS-ESI: 437,1 (M+1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (br s, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,07 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,05-4,85 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,75-50 (m, 4H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,51 (s, 6H).

Пример 231 (соединение 338)



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-с-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((3-метоксизетидин-1-ил)метил)бензолсульфонимид (схема 33А)



Пример 231

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали 1-[амино[4-(бромметил)фенил]оксо-λ⁶-сульфанилиден]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-с-индацен-4-ил)мочевину (50 мг, 0,11 ммоль) в THF (5 мл). В данный раствор добавляли DIEA (28,4 мг, 0,22 ммоль) и 3-метоксизетидин (10,5 мг, 0,12 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 65°C. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×100 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH_4HCO_3 mM +0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% до 37% В за 9,5 мин; 254/210 нм; Rt: 9,62 мин. Это обеспечивало получение 5 мг примера 231 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 455 (M+1).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,27 (br s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,69-2,63 (m, 4H), 1,96-1,88 (m, 4H).

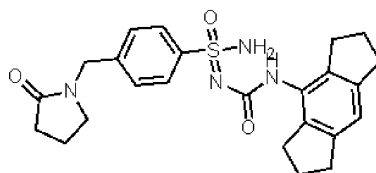
Примеры из следующей табл. 23 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 231 и на схеме 33А, из соответствующих исходных материалов.

Таблица 23

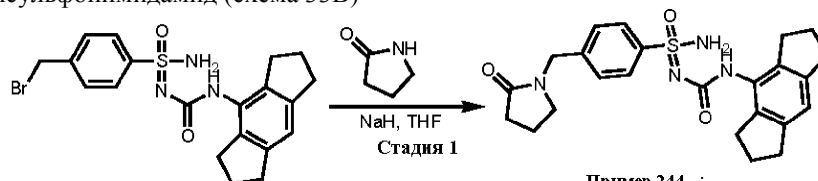
№ примера	№ конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
232	341		<i>N'</i> -(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-4-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)бензолсульфонимидамид	457
233	342		<i>N'</i> -(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-4-(гидроксиметил)бензолсульфонимидамид	386
234	345		<i>N'</i> -(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-4-(морфолинометил)бензолсульфонимидамид	455
235	346		4-((3,3-Дифторпирролидин-1-ил)метил)- <i>N'</i> -(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	475
236	347		<i>N'</i> -(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-4-(пирролидин-1-илметил)бензолсульфонимидамид	439
237	348		4-(Азетидин-1-илметил)- <i>N'</i> -(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимидамид	425

238	403		4-((Аллил(метил)амино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимид	439
239	402		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-((метил(проп-2-инил)амино)метил)бензолсульфонимид	437
240	350		4-(((Циклопропилметил)(метил)амино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимид	453
241	322		4-(((2,2-Дифторэтил)(метил)амино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимид	463
242	351		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)-4-(метоксиметил)бензолсульфонимид	400
243	358		4-(Аминометил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)бензолсульфонимид	385

Пример 244 (соединение 401)



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензолсульфонимид (схема 33В)



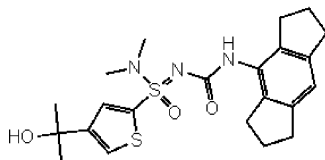
Пример 244

В 40-мл герметически закрываемую пробирку, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1-[амино[4-(бромметил)фенил]оксо-λ⁶-сульфанилен]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевину (200 мг, 0,45 ммоль) в THF (10 мл), к данному перемешиваемому

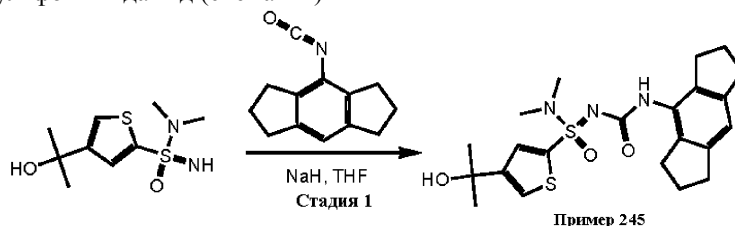
раствору добавляли DIEA (173 мг, 1,34 ммоль) и пирролидин-2-он (114 мг, 1,34 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 60°C. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (градиент от 25% до 44% ACN за 7 мин); детектор УФ. Это обеспечивало получение 10 мг (4,95%) примера 244 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 453 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,26 (br s, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,27 (br s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 4H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,30 (t, J=8,20 Гц, 2H), 1,98-1,89 (m, 6H).

Пример 245 (соединение 404)



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметилтиофен-2-сульфонимид (схема 4А)

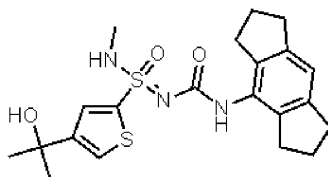


Пример 245

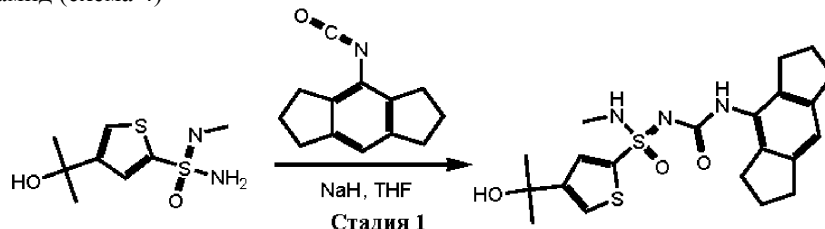
В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметилтиофен-2-сульфонимид (125 мг, 0,50 ммоль) в THF (2,0 мл). К полученному добавляли несколькими дозами NaH (60 вес.% масляная дисперсия, 30,2 мг, 0,75 ммоль) при 0°C в ледяной/водяной бане. К смеси добавляли 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен (110 мг, 0,55 ммоль) при 0°C в ледяной/водяной бане. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C в водяной/ледяной бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления NH₄Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: X Bridge Prep C₁₈ OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) и ACN (от 10% до 80% за 6 мин); детектор, УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 90 мг (39,9%) примера 245 в виде белого порошка. MS-ESI: 448,2 (M+1).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 8,60 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 2,86-2,70 (m, 8H), 2,70 (s, 6H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,3 (s, 6H).

Пример 246 (соединение 331)



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфонимид (схема 4)



Пример 246

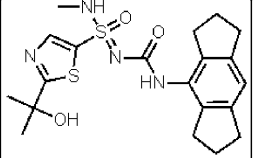
В 50-мл 3-горлую круглодонную колбу, которую продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, помещали 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиофен-2-сульфонимид (106 мг, 0,45 ммоль) в THF (4,0 мл). За этим следовало добавление несколькими дозами NaH (60 вес.% масляная дисперсия, 23,5 мг, 0,59 ммоль) при 0°C в водяной/ледяной бане. К полученному добавляли по каплям раствор 4-изоцианато-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацена (99,1 мг, 0,50 ммоль) в THF (2,0 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C в водяной/ледяной

бане. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды/льда. Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и ACN (градиент от 43% до 67% ACN за 6 мин); детектор, УФ 254 нм. Это обеспечивало получение 80 мг (40,79%) примера 246 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 434,15 (M+1).

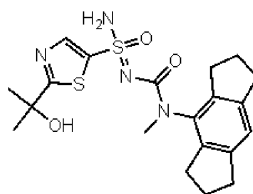
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 8,55 (br s, 1H) 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,22 (s, 1H) 2,63-2,85 (m, 8H) 2,49 (s, 3H) 2,00-1,80 (m, 4H) 1,31 (s, 6H).

Примеры из следующей табл. 24 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 246 и на схеме 4, из соответствующих исходных материалов.

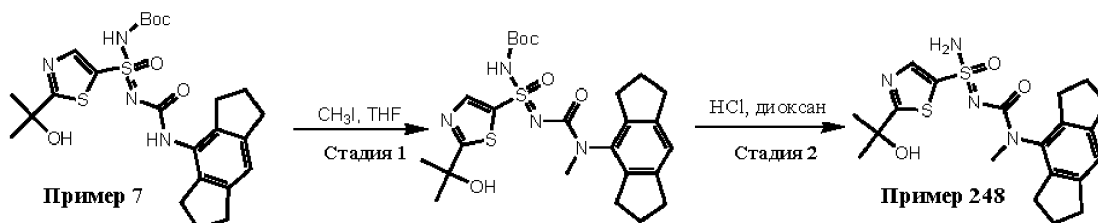
Таблица 24

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
247	339		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимид	435

Пример 248 (соединение 405)



N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид (схема 34)



Стадия 1: трет-бутил(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоил)карбамат.

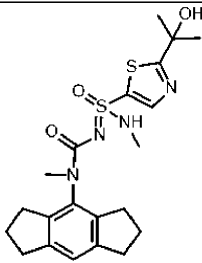
В 50-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-([[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]имино][2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]оксо-λ⁶-сульфанил)карбамат (200 мг, 0,38 ммоль) в THF (10 мл), к данному перемешиваемому раствору добавляли по каплям CH₃I (60 мг, 0,42 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 дня при к.т. Полученную смесь концентрировали. Это обеспечивало получение 100 мг (49%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. MS-ESI: 535 (M+1).

Стадия 2: N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид.

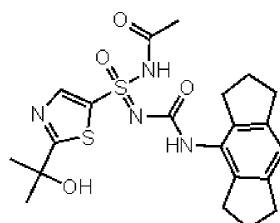
В 25-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-([[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил]имино][2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]оксо-λ⁶-сульфанил)карбамат (100 мг) в HCl (4 M, 10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при к.т. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 * 150 мм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃ mM) и ACN (градиент от 22% до 53% ACN за 7 мин); детектор УФ. Это обеспечивало получение 15,7 мг примера 248 в виде твердого вещества. MS-ESI: 435 (M+1).

Пример 249 выделяли как побочный продукт при получении примера 248.

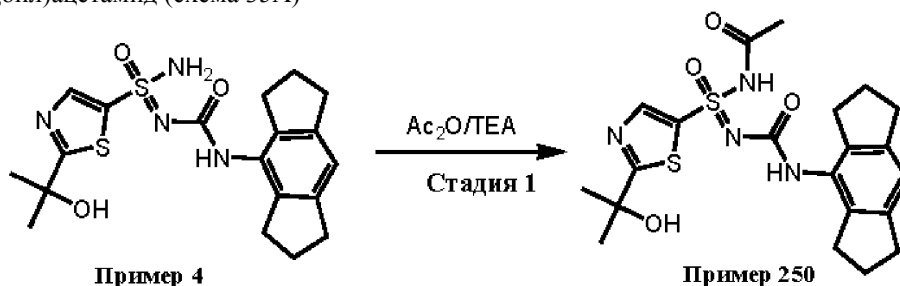
Таблица 25

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
249	406		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)(метил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимид	449

Пример 250 (соединение 324)



N-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидоил)ацетамид (схема 35A)



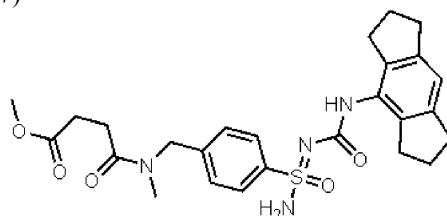
Пример 4

Пример 250

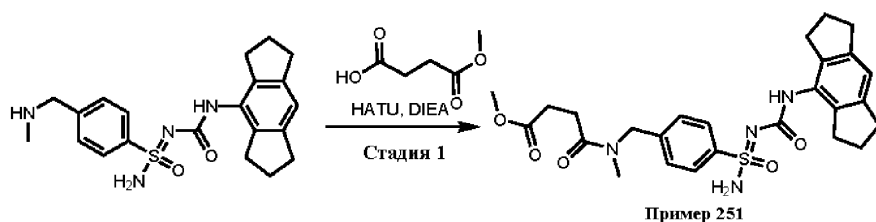
В 50-мл круглодонную колбу, которую продували азотом и выдерживали в инертной атмосфере азота, помещали смесь N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимида (200 мг, 0,48 ммоль) и TEA (96 мг, 0,96 ммоль) в DCM (20 мл). К перемешиваемому раствору добавляли по каплям Ac₂O (74 мг, 0,72 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи. Затем получали 80 мг продукта с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 18% В до 41% В за 7 мин; 254/210 нм; Rt: 5,05 мин; это обеспечивало получение 100 мг примера 250 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 462,14 (M+1).

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD-d₄) δ: 8,11 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,92-2,69 (m, 8H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,60 (d, J=2,3 Гц, 6H).

Пример 251 (соединение 407)



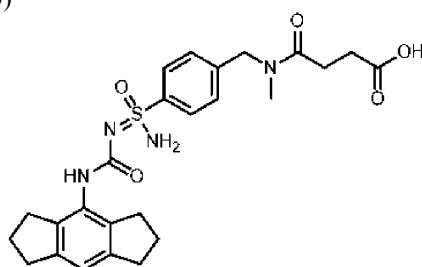
Метил-4-((4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)(метил)амино)-4-оксобутаноат (схема 35)



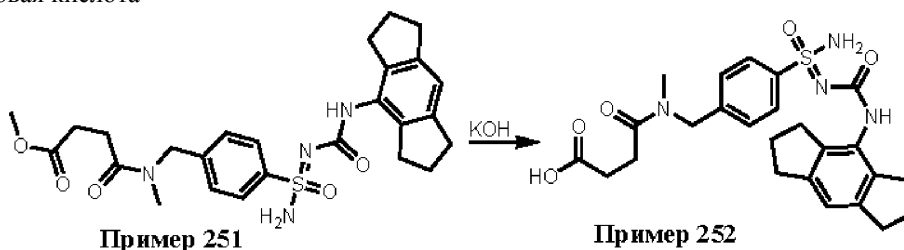
В 8-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-[амино([4-[(метиламино)метил]-фенил)]оксо- λ^6 -сульфанилиден]-3-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевины (100 мг, 0,25 ммоль), метил-4-хлор-4-оксобутаноата (37,8 мг, 0,25 ммоль) в DMF (10 мл), к данному перемешиваемому раствору добавляли HATU (191 мг, 0,50 ммоль) и DIEA (64,9 мг, 0,50 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при к.т. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH_4HCO_3) и ACN (градиент от 15% до 75% ACN за 7 мин); детектор, УФ 250 нм. Это обеспечивало получение 4,2 мг (3,27%) примера 251 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 513 (M+1).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : 8,02-7,94 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 8H), 2,03-1,97 (m, 4H).

Пример 252 (соединение 410)

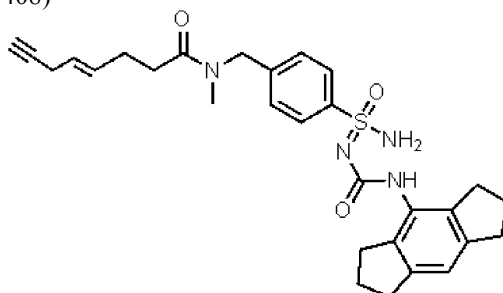


4-((4-(N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)сульфамидоил)бензил)(метил)амино)-4-оксобутановая кислота

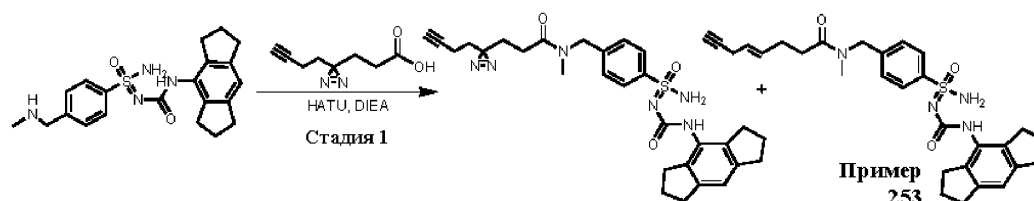


В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-3-[[[4-[[амино([[(1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил]имино)]оксо- λ^6 -сульфанил]фенил]метил)(метил)-карбамоил]пропаноата (80 мг, 0,16 ммоль) в THF (3,0 мл) и H_2O (3,0 мл), к перемешиваемому раствору добавляли KOH (17,5 мг, 0,31 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 120 мин при к.т. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH_4HCO_3) и ACN (градиент от 15% до 75% за 7 мин); детектор, УФ 250 нм. Это обеспечивало получение 39 мг (50%) примера 252 в виде белого твердого вещества. MS-ESI: 499 (M+1). ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : 8,10-7,80 (m, 2H), 7,55-7,30 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,90-2,60 (m, 12H), 2,10-1,80 (m, 4H).

Пример 253 (соединение 408)



(E)-N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидиминоил)бензил)-N-метилокт-4-ен-7-инамид (схема 35)



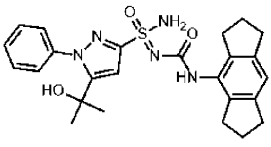
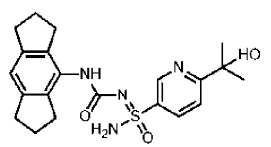
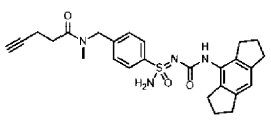
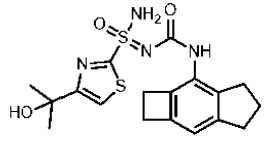
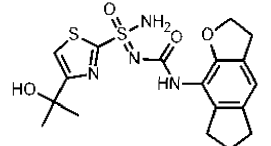
Пример 253 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 251 и на схеме 35, из 3-(3-(бут-3-инил)-3Н-диазирир-3-ил)пропановой кислоты и промежуточного соединения 67. MS-ESI: 519 (M+1).

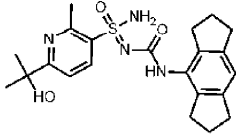
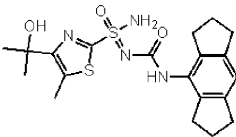
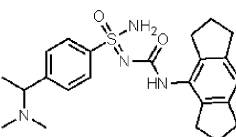
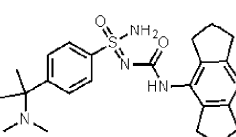
Примеры из следующей табл. 26 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 4, путь 1, и на схеме 2, из соответствующих исходных материалов.

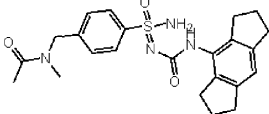
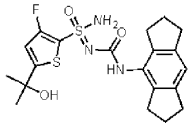
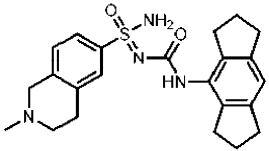
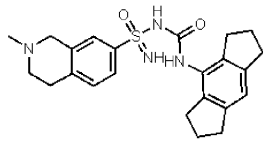
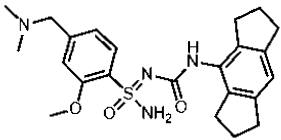
Таблица 26

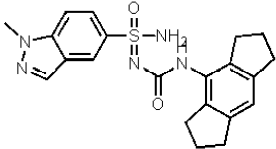
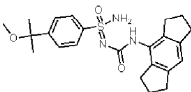
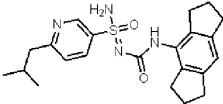
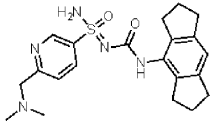
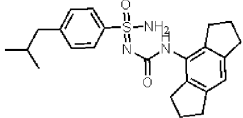
№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺

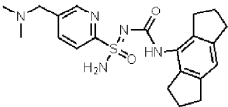
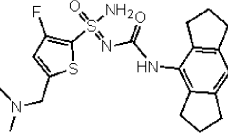
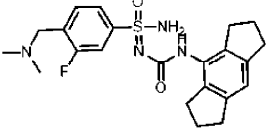
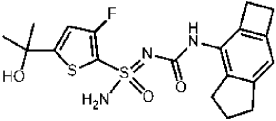
254	308		N'-((3-циано-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	449
255	311		N'-((6-этил-1-метил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	423
256	312		N'-((6-этил-2-метил-2H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	423
257	327		5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-4-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	423
258	326		5-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	423

259	139		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-сульфонимидамид	480
260	137		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	415
261	409		N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилпент-4-инамид	479
262	303		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((2,4,5,6-тетрагидро-1Н-циклобута[ф]инден-3-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	407
263	325		4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2Н-индено[5,6-б]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	423

			ил)карбамоил)тиазол- 2-сульфонимидамид	
264	138		N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-6-(2- гидроксипропан-2- ил)-2-метилпиридин- 3-сульфонимидамид	429
265	332		N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)-5-метилт иазол-2- сульфонимидамид	435
266	334		4-(1- (Диметиламино)этил) -N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)бензолс ульфонидамид	427
267	335		4-(2- (Диметиламино)проп ан-2-ил)-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)бензолс ульфонидамид	441

268	337		N-(4-(N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)сульфамимидоил)бензил)-N-метилацетамид	441
269	113		3-Фтор-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимидамид	438
270	343		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-сульфонимидамид	425
271	349		N-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-сульфонимидамид	425
272	344		4-((Диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-N-метилацетамид	443

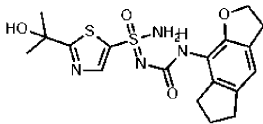
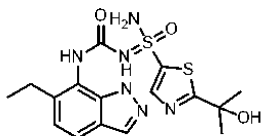
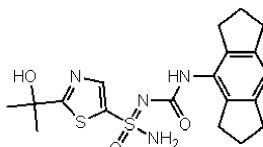
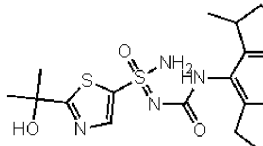
			ил)карбамоил)-2-метоксибензолсульфонимидамид	
273	359		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-1-метил-1H-индазол-5-сульфонимидамид	410
274	352		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	428
275	354		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-6-изобутилпиридин-3-сульфонимидамид	413
276	355		6-((Диметиламино)метил)-N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)пиридин-3-сульфонимидамид	414
277	356		N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-илкарбамоил)-4-изобутилбензолсульф	412

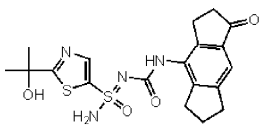
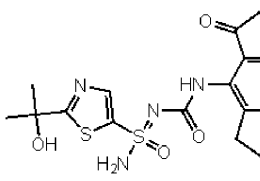
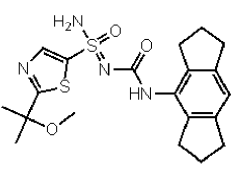
			онимидамид	
278	357		5- ((Диметиламино)мет ил)-N'-(1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)пириди н-2- сульфонидамид	414
279	340		5- ((Диметиламино)мет ил)-3-фтор-N'- (1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- илкарбамоил)тиофен- 2-сульфонидамид	437
280	377		4- ((Диметиламино)мет ил)-3-фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)бензол сульфонидамид	431
281	378		3-Фтор-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-N'-((2,4,5,6- тетрагидро-1H- циклобута[f]инден-3- ил)карбамоил)тиофен -2-сульфонидамид	424

282	379		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-изопропилтиофен-2-сульфонимид	404
283	380		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонимид	439
284	353		N'-((3,5-диизопропил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-сульфонимид	490
285	333		N'-((1,2,3,6,7,8-гексагидро-as-индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимид	421
287	382		2-фтор-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимид	417
288	383		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-изопропилпиридин-3-сульфонимид	399

Примеры из следующей табл. 27 получали с применением условий, аналогичных описанным в примере 4, путь 2, и на схеме 3, из соответствующих исходных материалов.

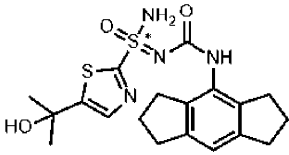
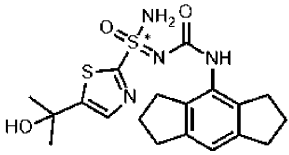
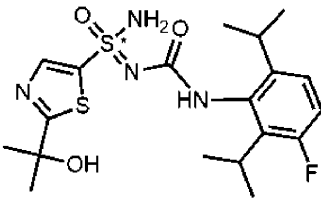
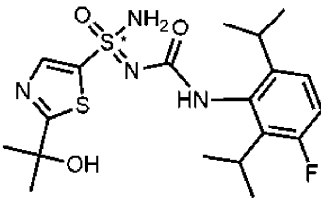
Таблица 27

№ примера	Номер конечного целевого соединения	Структура	Наименование согласно IUPAC	Точная масса [M+H] ⁺
289	315		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-b]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	423
290	316		N'-((6-этил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	409
291	317		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	435
292	319		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-	435

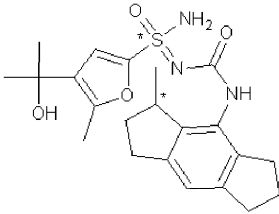
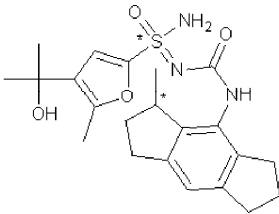
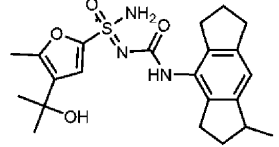
			сульфонимидамид	
293	320		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	435
294	336		2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	435
295	330		N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	435

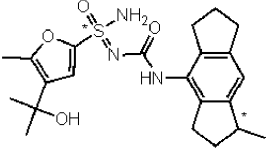
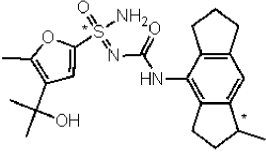
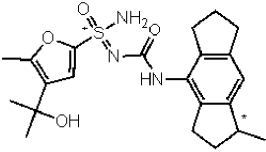
Примеры из следующей табл. 28 получали в результате разделения рацемических примеров, описанных выше, посредством хиральной HPLC. В таблице перечислены хиральные колонки и элюенты. Как правило, в таблице первым всегда указан тот энантиомер из пары, который элюируется быстрее, а затем энантиомер, который элюируется медленнее. Символ * в хиральном центре означает, что данный хиральный центр был разделен, и абсолютная стереохимия в данном центре не была определена. Для смесей, содержащих два хиральных центра, и если две колонки применяются для разделения четырех диастереомеров, отдельные изомеры перечислены в следующем порядке: более быстрое элюирование на колонке 1/более быстрое элюирование на колонке 2; более быстрое элюирование на колонке 1/более медленное элюирование на колонке 2; более медленное элюирование на колонке 1/более быстрое элюирование на колонке 2; а далее более медленное элюирование на колонке 1/более медленное элюирование на колонке 2.

Таблица 28

№ при м.	Номер конечн ого целево	Структура	Наименование согласно IUPAC	Колонка	Элюент ы	LC- MS [M+H] +
	ГО соедин ения					
296	364a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-2- сульфонимидамид	ChiralPa k IG 2 * 25 см (5 мкм)	50% MeOH (8 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂ [#]	421
297	364b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-2- сульфонимидамид	ChiralPa k IG 2 * 25 см (5 мкм)	50% MeOH (8 мМ NH ₃ .Me OH) в CO ₂	421
298	365a		(R)- или (S)-N'-((3- фтор-2,6- диизопропилфенил) карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=5:1	443
299	365b		(S)- или (R)-N'-((3- фтор-2,6- диизопропилфенил) карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=5:1	443

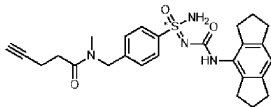
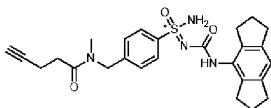
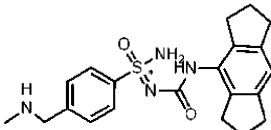
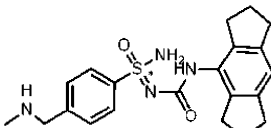
300	308a		(R)- или (S)-N'-((3- циано-2,6- диизопропилфенил) карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	449
301	308b		(S)- или (R)-N'-((3- фтор-2,6- диизопропилфенил) карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	30% EtOH в Hex (0,1% DEA)	449
126	195a		Два изомера (S, S)- и (S, R)- или (R, S)- и (R, R) 4-(2- гидроксипропан-2- ил)-5-метил-N'-((3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)фура н-2- сульфонимидамид	CHIRA LART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (0,1% DEA); 1-ый и 2- ой пики	432
127	195e		Два изомера (R, S)- и (R, R)- или (S, S)- и (S, R) 4-(2- гидроксипропан-2- ил)-5-метил-N'-((3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4-		MeOH (0,1% DEA); 3- ий пик	432

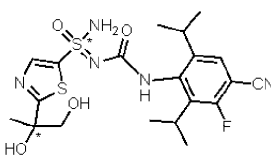
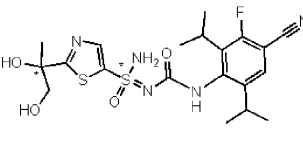
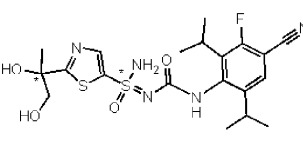
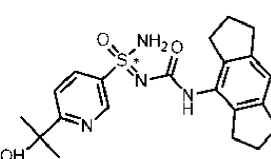
			ил)карбамоил)фура н-2- сульфонимидамид			
302	195ba		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)-5-метил-N'-((3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)фура н-2- сульфонимидамид, полученные разделением примера 127	Phenom enex Lux 5u Cellulos e-4, AXIA Packed 2,12 * 25 см, 5 мкм	40% MeOH в CO ₂	432
303	195bb		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)-5-метил-N'-((3- метил-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)фура н-2- сульфонимидамид, полученные разделением примера 127	Phenom enex Lux 5u Cellulos e-4, AXIA Packed 2,12 * 25 см, 5 мкм	40% MeOH в CO ₂	432
123	207c		Два изомера (R, S)- и (R, R) 4-(2- гидроксипропан-2-	ChiralPa k IC, 2 * 25 см, 5 мкм	50% EtOH в MTBE; 1-ый и 2-	432,2

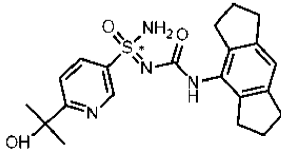
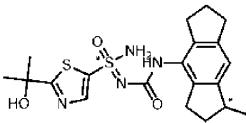
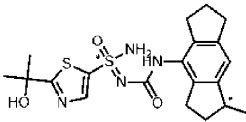
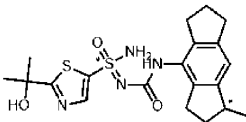
			ил)-5-метил-N'-(1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)фуран-2-сульфонимидамид		ой пики	
124	207aa		(S, S)- или (S, R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-(1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)фуран-2-сульфонимидамид		50% EtOH в MTBE; 3-ий пик	432,2
125	207b		(S, R)- или (S, S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-(1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)фуран-2-сульфонимидамид		50% EtOH в MTBE; 4-ый пик	432,2
304	207a		(R, R) или (R, S)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-N'-(1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-илкарбамоил)фуран-2-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	432

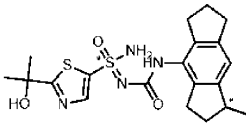
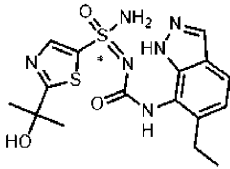
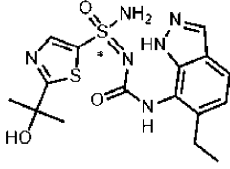
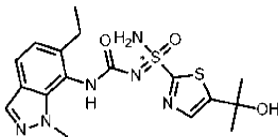
			сульфонимидамид; получены разделением примера 123			
305	207bb		(R, S) или (R, R)-4- (2-гидроксипропан- 2-ил)-5-метил-N'- ((3-метил- 1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)фура н-2- сульфонимидамид; получены разделением примера 123	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	432
306	366a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-2- сульфонимидамид	ChiralPa k AS-H, 2 * 25 см (5 мкм)	35% IPA (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	421
307	366b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-2- сульфонимидамид	ChiralPa k AS-H, 2 * 25 см (5 мкм)	35% IPA (2 мМ NH ₃ - MeOH) в CO ₂	421

308	139a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-1-фенил-1H- пирозол-3- сульфонимидамид	ChiralPa k AS-H, 2 * 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (0,1% DEA)	480
309	139b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)-1-фенил-1H- пирозол-3- сульфонимидамид	ChiralPa k AS-H, 2 * 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (0,1% DEA)	480
310	367a		(R)- или (S)-N'-((8- фтор-1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-2- сульфонимидамид	ChiralPa k AS-H 2 * 25 см (5 мкм)	35% IPA в CO ₂	439
311	367b		(S)- или (R)-N'-((8- фтор-1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-2- сульфонимидамид	ChiralPa k AS-H 2 * 25 см (5 мкм)	35% IPA в CO ₂	439

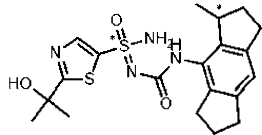
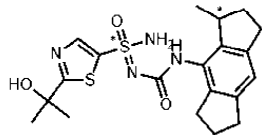
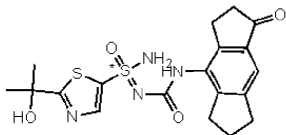
312	409b		(S)- или (R)-N-(4-(N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилпент-4-инамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ -MeOH)	479
313	409a		(R)- или (S)-N-(4-(N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилпент-4-инамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ .MeOH)	479
314	369a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимидамид	Chiralpak ID-2, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ .MeOH)	399
315	369b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-4-((метиламино)метил)бензолсульфонимидамид	Chiralpak ID-2, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ .MeOH)	399

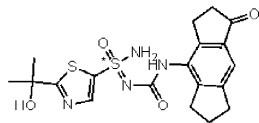
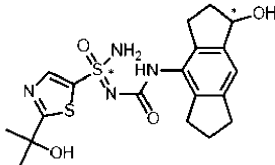
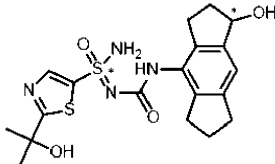
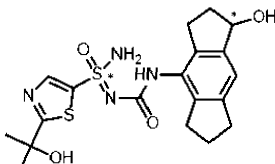
316	159a		Два изомера из (R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-N'-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамида	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA) 1-ый и 2- ой пики	484
317	159ab		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-N'-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA) 3-ий пик	484
318	159ba		(S, S)-, или (S, R)-, или (R, R)-, или (R, S)-N'-((4-циано-3-фтор-2,6-диизопропилфенил)карбамоил)-2-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA) 4-ый пик	484
319	137a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	415

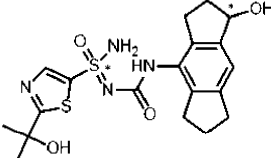
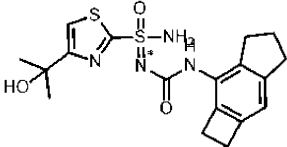
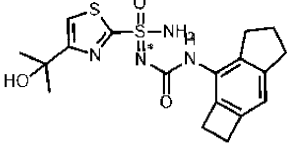
			сульфонимидамид			
320	137b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	415
321	317ab		(S, S)- или (S, R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 291)	1-ый и 2-ой пики (два изомера) Более быстрое элюирование на колонке 1: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм, IPA в Hex (0,1% FA).		435
322	317aa		(S, R) или (S, S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 291)	Дополнительное разделение на колонке 2: ChiralPak IE, EtOH в MTBE (0,1% FA) с получением отдельных изомеров.		435
323	317bb		(R, R) или (R, S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-	CHIRA L ART Cellulose-e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA) 3-ий пик	435

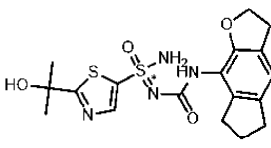
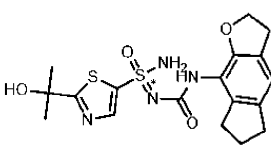
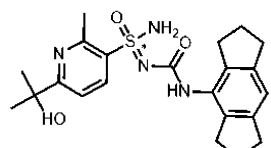
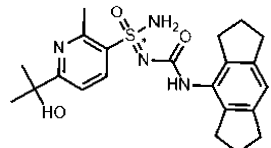
			ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 291)			
324	317ba		(R, S) или (R, R)-2-((2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 291)		IPA в Hex (0,1% FA) 4-ый пик	435
325	316a		(S)- или (R)-N'-((6-этил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-2-((2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	409
326	316b		(R)- или (S)-N'-((6-этил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-2-((2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	409
327	373a		(S)- или (R)-N'-((6-этил-1-метил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-((2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423

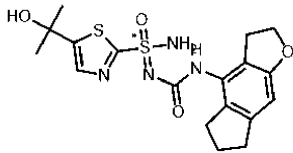
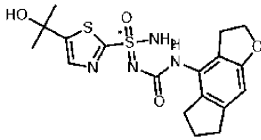
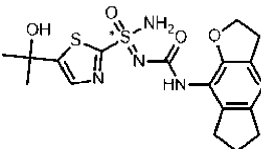
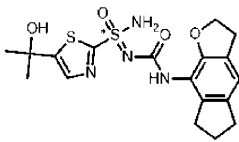
328	373b		(R)- или (S)-N'-((6-этил-1-метил-1H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
329	374a		(S)- или (R)-N'-((6-этил-2-метил-2H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB S-5 мкм, 250 * 20 мм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
330	374b		(R)- или (S)-N'-((6-этил-2-метил-2H-индазол-7-ил)карбамоил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB S-5 мкм, 250 * 20 мм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
331	319ab		(S, S)- или (S, R)-2-((2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	1-ый пик CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435
332	319aa		(R, R)- или (R, S)-2-((2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	2-ой пик CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2	EtOH в Hex (0,1% FA)	435

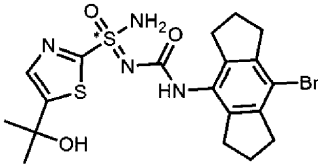
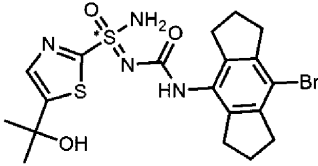
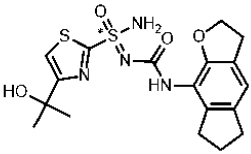
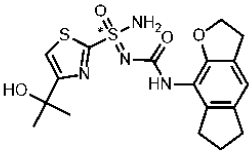
			индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	* 25 см, 5 мкм		
333	319bb		(S, R)- или (S, S)-2-((2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	3-ий пик CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435
334	319ba		(R, S)- или (R, R)-2-((2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-метил-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	4-ий пик CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435
335	320a		(S)- или (R)-2-((2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид из примера 293	Chiralpak IA, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435

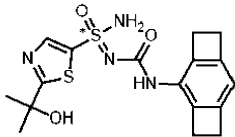
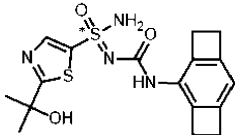
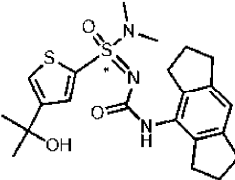
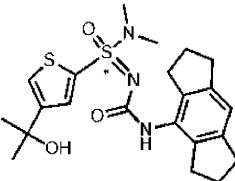
336	320b		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((1-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид из примера 293	ChiralPak IA, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	435
337	323ab		(R, R)- или (R, S)-N'-((1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 336)	ChiralPak AD, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH (0,1% DEA) в CO ₂ , 1-ый пик	437
338	323bb		(R, S)- или (R, R)-N'-((1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 336)	ChiralPak AD, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH (0,1% DEA) в CO ₂ , 2-ой пик	437
339	323aa		(S, S)- или (S, R)-N'-((1-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 336)	ChiralPak AD, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH (0,1% DEA) в CO ₂ , 1-ый пик	437

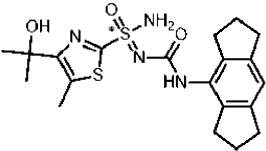
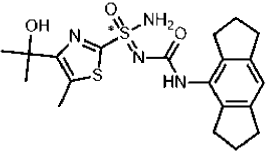
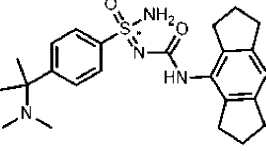
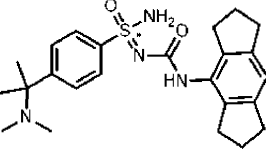
			ил)карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид (из примера 335)			
340	323ba		(S, R)- или (S, S)-N'- ((1-гидрокси- 1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид (из примера 335)		EtOH (0,1% DEA) в CO ₂ , 2-ой пик	437
341	303a		(R)- или (S)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)-N'-((2,4,5,6- тетрагидро-1H- циклобута[f]инден- 3- ил)карбамоил)тиазо- л-2- сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	407
342	303b		(R)- или (S)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)-N'-((2,4,5,6- тетрагидро-1H- циклобута[f]инден- 3- ил)карбамоил)тиазо- л-2- сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	407

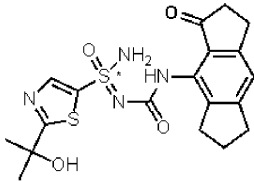
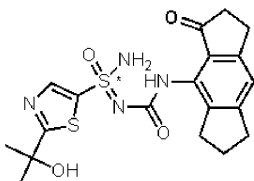
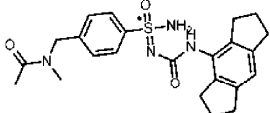
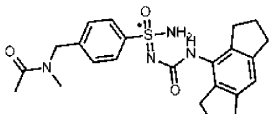
343	315a		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6- <i>b</i>]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
344	315b		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6- <i>b</i>]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
345	138a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-сульфонимидамид	ChiralPa k IF, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	429
346	138b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-сульфонимидамид	ChiralPa k IF, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ .Me OH)	429

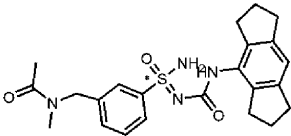
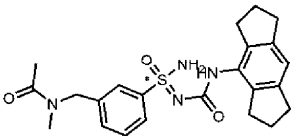
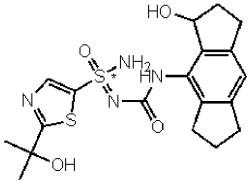
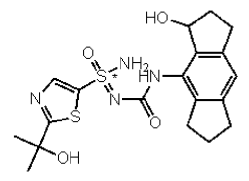
			сульфонимидамид			
347	328a		(R)- или (S)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-б]фуран-4-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPa k IC, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
348	328b		(S)- или (R)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-б]фуран-4-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPa k IC, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
349	326b		(S)- или (R)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-б]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=5:1 (0,1% FA)	423
350	326a		(R)- или (S)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3,5,6,7-тетрагидро-2H-индено[5,6-б]фуран-8-ил)карбамоил)тиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=5:1 (0,1% FA)	423

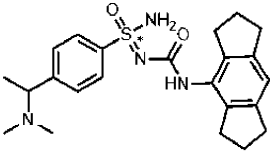
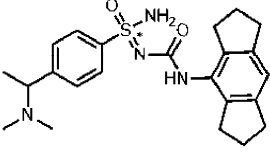
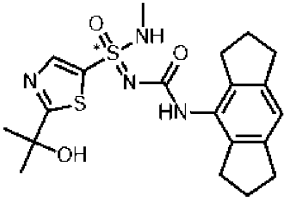
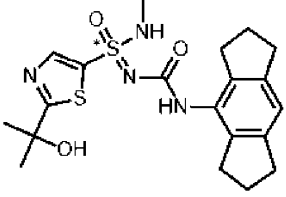
			л-2- сульфонимидамид			
351	318a		(S)- или (R)-N'-((8- бром-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-2- сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB S-5 мкм, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ .Me OH)	499
352	318b		(R)- или (S)-N'-((8- бром-1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-2- сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB S-5 мкм, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ .Me OH)	499
353	325a		(S)- или (R)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)-N'-((3,5,6,7- тетрагидро-2H- индено[5,6- b]фуран-8- ил)карбамоил)тиазо л-2- сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423
354	325b		(R)- или (S)-4-(2- гидроксипропан-2- ил)-N'-((3,5,6,7- тетрагидро-2H- индено[5,6- b]фуран-8- ил)карбамоил)тиазо л-2- сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% FA)	423

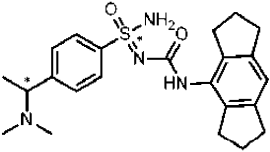
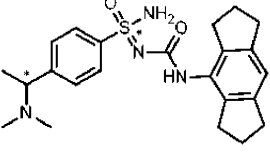
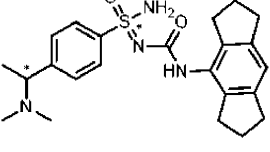
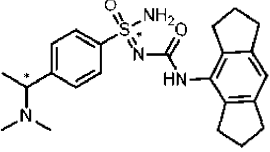
			сульфонимидамид			
355	329a		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((трицикло[6.2.0.0.3,6]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA)	393
356	329b		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((трицикло[6.2.0.0.3,6]дека-1,3(6),7-триен-2-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA)	393
357	404b		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N, N-диметилтиофен-2-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=3:1 (10 mM NH ₃ - MeOH)	448
358	404a		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N, N-	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=3:1 (10 mM NH ₃ - MeOH)	448

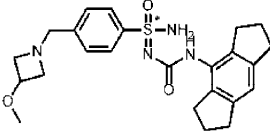
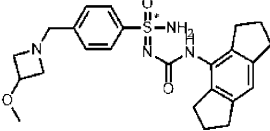
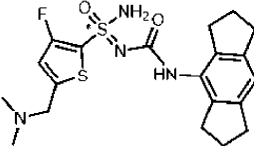
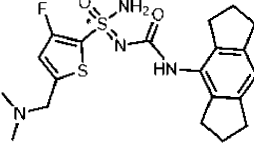
			диметилтиофен-2-сульфонимидамид			
359	332a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA)	435
360	332b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилтиазол-2-сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex (0,1% FA)	435
361	335a		(R)- или (S)-4-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPa k IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	IPA в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	441
362	335b		(S)- или (R)-4-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)бензо	ChiralPa k IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	IPA в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	441

			лсульфонимидамид			
363	336a		(S)- или (R)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	435
364	336b		(R)- или (S)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N'-((3-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 мМ NH ₃ - MeOH)	435
365	337a		(S)- или (R)-N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	441
366	337b		(R)- или (S)-N-(4-(N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	441

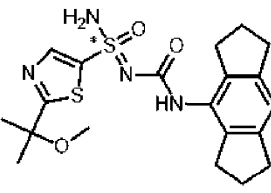
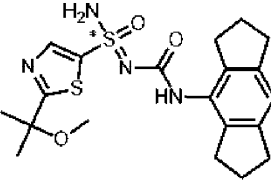
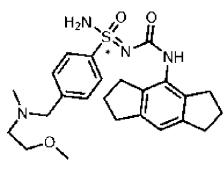
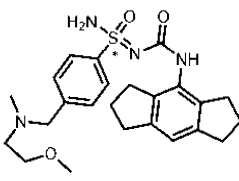
367	371a		(S)- или (R)-N-(3-(N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид	CHIRA L ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	441
368	371b		(R)- или (S)-N-(3-(N'-(1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)сульфамидимидоил)бензил)-N-метилацетамид	CHIRA L ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	441
369	372a		(S, R/S)- или (R, R/S)-N'-((3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	Получе н из примера 363	Н. о.	435 (M-1)
370	372b		(R, R/S)- или (S, R/S)-N'-((3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-	Получе н из примера 364	Н. о.	435 (M-1)

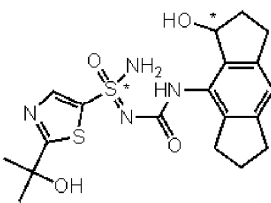
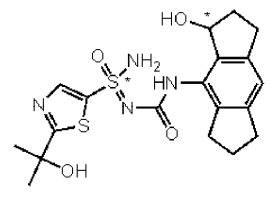
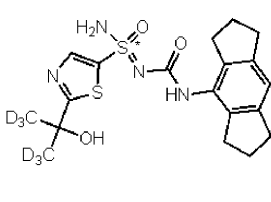
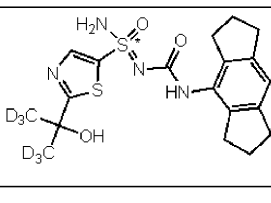
			сульфонимидамид			
371	334a		(S)- или (R)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	ИПА в Hex (8 мМ NH ₃ -MeOH)	427
372	334b		(R)- или (S)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	ИПА в Hex (8 мМ NH ₃ -MeOH)	427
373	339a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид	Chiralpak IE, 2 * 25 см, 5 мкм	ИПА в Hex (8 мМ NH ₃ -MeOH)	435
374	339b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилтиазол-5-сульфонимидамид	Chiralpak IE, 2 * 25 см, 5 мкм	ИПА в Hex (8 мМ NH ₃ -MeOH)	435

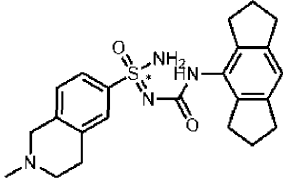
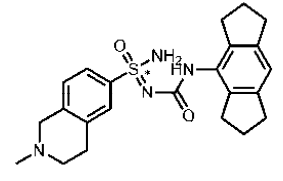
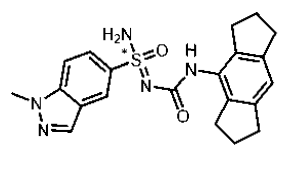
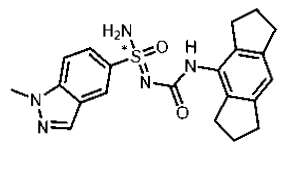
375	334ab		(S, R)-, или (S, S)-, или (R, S)-, или (R, R)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	427
376	334aa		(S, S)-, или (S, R)-, или (R, R)-, или (R, S)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	427
377	334bb		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	427
378	334ba		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-4-(1-(диметиламино)этил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)бензол	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	427

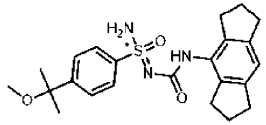
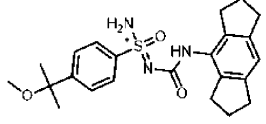
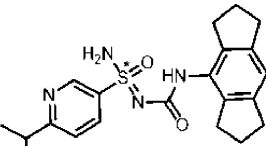
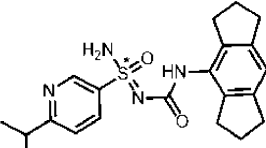
			лсульфонимидамид			
379	338a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4- ((3- метоксиазетидин-1- ил)метил)бензолсул фонидамидамид	ChiralPa k IF, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	455
380	338b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4- ((3- метоксиазетидин-1- ил)метил)бензолсул фонидамидамид	ChiralPa k IF, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	455
381	340a		(R)- или (S)-5- ((диметиламино)ме тил)-3-фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)тиоф ен-2- сульфонимидамидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	Hex (0,1% DEA):Et OH=50: 50	437
382	340b		(S)- или (R)-5- ((диметиламино)ме тил)-3-фтор-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)тиоф	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	Hex (0,1% DEA):Et OH=50: 50	437

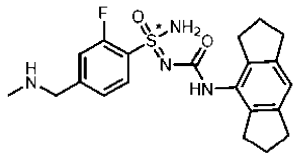
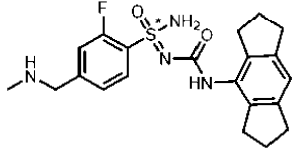
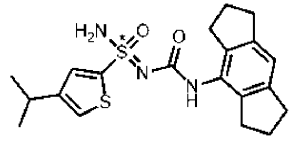
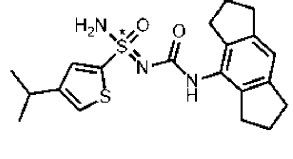
			ен-2- сульфонимидамид			
383	361b		(R)- или (S)-4- ((диметиламино)ме- тил)-N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-N- метилбензолсульфо- нимидамид	ChiralPa k IE, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	427
384	361a		(S)- или (R)-4- ((диметиламино)ме- тил)-N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-N- метилбензолсульфо- нимидамид	ChiralPa k IE, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	427
385	113a		(R)- или (S)-3-фтор- N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	438
386	113b		(S)- или (R)-3-фтор- N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4- ил)карбамоил)-5-(2- гидроксипропан-2- ил)тиофен-2- сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	438

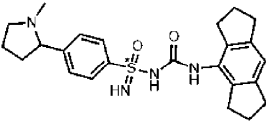
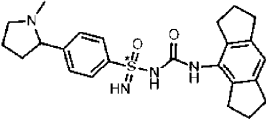
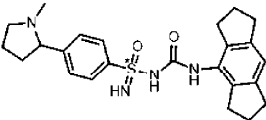
387	330a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-2-(2- метоксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	435
388	330b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-2-(2- метоксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	435
389	341a		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4- (((2- метоксиэтил)(метил)амино)метил)бензо лсульфонимидамид	CHIRA L Cellulos e-SB 4,6 * 100 мм, 3 мкм	Hex (0,1% DEA):Et OH=70: 30	457
390	341b		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4- (((2- метоксиэтил)(метил)амино)метил)бензо лсульфонимидамид	CHIRA L Cellulos e-SB 4,6 * 100 мм, 3 мкм	Hex (0,1% DEA):Et OH=70: 30	457

391	360ba		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)- N'-((3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 370)	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ - MeOH)	437
392	360bb		(R, S)-, или (R, R)-, или (S, R)-, или (S, S)-N'-((3-гидрокси-1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид (из примера 370)	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в MTBE (10 mM NH ₃ - MeOH)	437
393	363b		(R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3- <i>d</i> ₆)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPa k IF, 2 * 25 см, 5 мкм	40% MeOH в CO ₂	427
394	363a		(S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3- <i>d</i> ₆)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPa k IF, 2 * 25 см, 5 мкм	40% MeOH в CO ₂	427

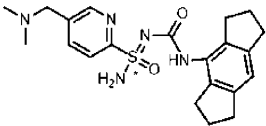
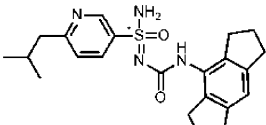
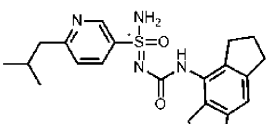
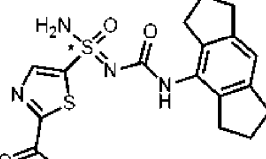
			гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d ₆)тиазол-5-сульфонимидамид			
395	343a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	425
396	343b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	425
397	359a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-1-метил-1H-индазол-5-сульфонимидамид	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=3:1 (10 мМ NH ₃ - MeOH)	410
398	359b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-1-	ChiralPa k ID, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=3:1 (10 мМ NH ₃ -	410

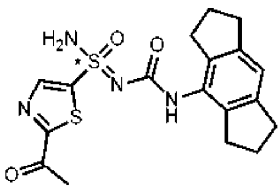
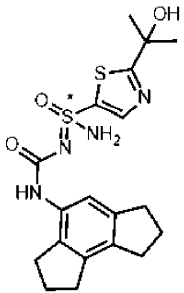
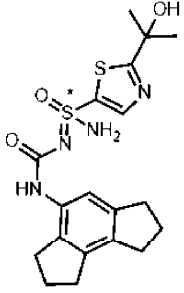
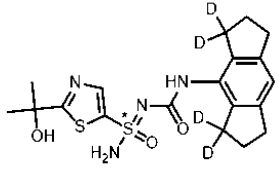
			метил-1H-индазол-5-сульфонимидамид		MeOH)	
399	352a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPa k IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	Hex (0,1% DEA):IP A=70:30	428
400	352b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(2-метоксипропан-2-ил)бензолсульфонимидамид	ChiralPa k IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	Hex (0,1% DEA):IP A=70:30	428
401	383a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-изопропилпиридин-3-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ -MeOH)	399
402	383b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-6-изопропилпиридин-3-сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ -MeOH)	399

403	382a		(R)- или (S)-2-фтор- N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4- ((метиламино)мети л)бензолсульфоним идамид	ChiralPa k IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	417
404	382b		(S)- или (R)-2-фтор- N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4- ((метиламино)мети л)бензолсульфоним идамид	ChiralPa k IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ .Me OH)	417
405	379a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4- изопропилтиофен- 2- сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	404
406	379b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-4- изопропилтиофен- 2- сульфонимидамид	ChiralPa k IG, 2,0 * 25 см (5 мкм)	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	404

407	380a		(R, R)-, или (R, S)-, или (S, S)-, или (S, R)- N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-с-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=5:1 (10 mM NH ₃ - MeOH)	439
408	380b		(S, R)-, или (S, S)-, или (R, S)-, или (R, R)- N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-с-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=5:1 (10 mM NH ₃ - MeOH)	439
409	380c		(R, S)-, или (S, R)-, или (S, R)-, или (R, R)- N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-с-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=5:1 (10 mM NH ₃ - MeOH)	439

410	380d		(R, S)-, или (S, R)-, или (R, S)-, или (S, S)- N-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензолсульфонидамид	ChiralPa k IG, 20 * 250 мм, 5 мкм	IPA в Hex:DC M=5:1 (10 mM NH ₃ - MeOH)	439
411	384a		(R)- или (S)-4-(аминометил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPa k IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	385
412	384b		(S)- или (R)-4-(аминометил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)бензолсульфонимидамид	ChiralPa k IG, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	385
413	357a		(R)- или (S)-5-((диметиламино)метил)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)карбамоил)пирдин-2-сульфонимидамид	ChiralPa k AD-H, 2,0 * 25 см	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	414

414	357b		(S)- или (R)-5- ((диметиламино)ме тил)-N'-((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)пири дин-2- сульфонимидамид	ChiralPa k AD-H, 2,0 * 25 см	EtOH в Hex (8 мМ NH ₃ - MeOH)	414
415	354a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-6- изобутилпиридин- 3- сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% DEA)	413
416	354b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)-6- изобутилпиридин- 3- сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (0,1% DEA)	413
417	387a		(R)- или (S)-2- ацетил-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро- <i>s</i> - индацен-4- ил)карбамоил)тиазо л-5- сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulos e-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в CO ₂	405

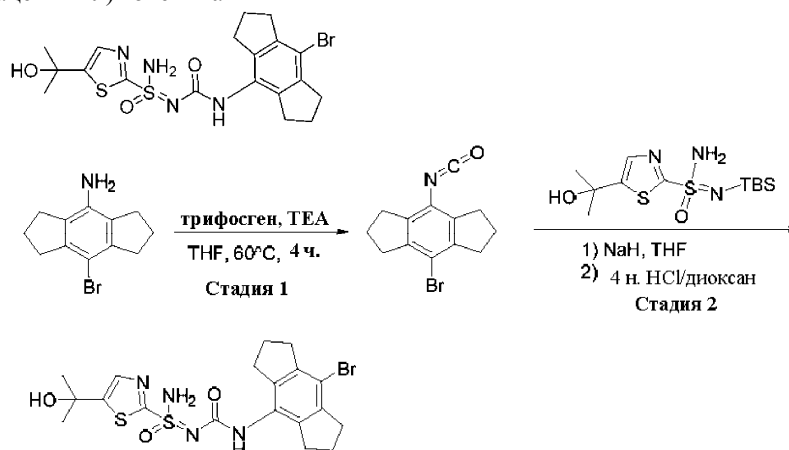
418	387b		(S)- или (R)-2-ацетил-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил)карбамоил)тиазол-5-сульфонимидамид	CHIRA L ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм	IPA в CO ₂	405
419	333a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,6,7,8-гексагидро- <i>as</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 5 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ -MeOH)	421
420	333b		(S)- или (R)-N'-((1,2,3,6,7,8-гексагидро- <i>as</i> -индацен-4-ил)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 5 * 25 см, 5 мкм	EtOH в Hex (8 mM NH ₃ -MeOH)	421
421	375a		(R)- или (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-гексагидро- <i>s</i> -индацен-4-ил-3,3,5,5- <i>d</i> ₄)карбамоил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-5-сульфонимидамид	ChiralPak IF, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (2 mM NH ₃ -MeOH) в CO ₂	425

422	375b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4-ил- 3,3,5,5- <i>d</i> ₄)карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид	ChiralPa k IF, 2 * 25 см, 5 мкм	MeOH (2 mM NH ₃ - MeOH) в CO ₂	425
423	376a		(R)- или (S)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4-ил- 1,1,7,7- <i>d</i> ₄)карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид	CHIRA LPAK ID, 2 * 25 см (5 мкм)	MeOH (2 mM NH ₃ - MeOH) в CO ₂	425
424	376b		(S)- или (R)-N'- ((1,2,3,5,6,7- гексагидро-s- индацен-4-ил- 1,1,7,7- <i>d</i> ₄)карбамоил)-2-(2- гидроксипропан-2- ил)тиазол-5- сульфонимидамид	CHIRA LPAK ID, 2 * 25 см (5 мкм)	MeOH (2 mM NH ₃ - MeOH) в CO ₂	425

* Количество NH₃ в данном хиральном хроматографическом растворителе и аналогичных растворителях регулировали за счет добавления 2 М NH₃ в метаноле до необходимой концентрации NH₃. В данном случае полученная концентрация NH₃ в метаноле составляет 8 мМ.

Пример 425 (соединение 318).

1-{амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо-λ⁶-сульфанилиден}-3-(8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил)мочевина



Стадия 1: 4-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-изоцианато-s-индацен.

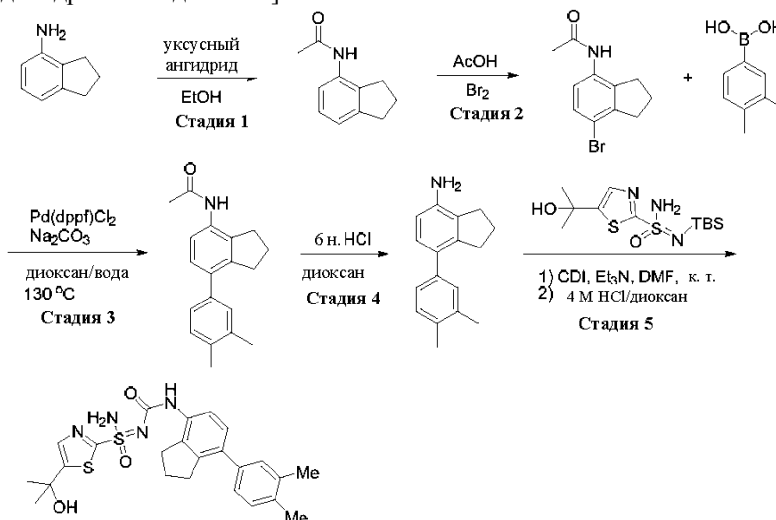
В раствор 8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-амина (1,5 г, 5,94 ммоль) в безводном THF (50 мл) добавляли триэтиламин (1,07 мл, 7,73 ммоль) и трифосген (882 мг, 2,97 ммоль) при комнатной температуре. Затем полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Затем обеспечивали достижение реакционной смесью комнатной температуры и применяли ее непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: 1-{амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо- λ^6 -сульфанилиден}-3-(8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-*s*-индацен-4-ил)мочевина.

В раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-сульфоноимидамида (400 мг, 1,2 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли NaNH (60 вес.% масляная дисперсия, 96 мг, 2,4 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 мин добавляли по каплям раствор 4-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-изоцианато-*s*-индацена (2 мл, 2 ммоль, со стадии 1). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, а затем осторожно гасили с помощью 4 М раствора HCl в диоксане (3 мл). Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 47%). LCMS: [M+H]⁺=499,3.

Пример 426 (соединение 313).

1-{амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо- λ^6 -сульфанилиден}-3-[7-(3,4-диметилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]мочевина



Стадия 1: N-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамид.

В раствор 2,3-дигидро-1H-инден-4-амина (3,4 г, 26 ммоль) в этаноле (45 мл) добавляли по каплям раствор уксусного ангидрида (4,9 мл, 52 ммоль) в этаноле (15 мл) при 0°C. Полученную смесь постепенно нагревали не более чем до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (3 г, 66%). LCMS [M+H]⁺=176,3.

Стадия 2: N-(4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-7-ил)ацетамид.

В 250-мл круглодонную колбу добавляли N-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)ацетамид (3 г, 17,1 ммоль) и уксусную кислоту (45 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям раствор брома (5,4 г, 34,2 ммоль) в уксусной кислоте (12 мл) при перемешивании в течение 10 мин. Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду и образующийся осадок из продукта собирали путем фильтрования и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (3,9 г, 90%). LCMS [M+H]⁺=254,4.

Стадия 3: N-(2,3-дигидро-4-(3,4-диметилфенил)-1H-инден-7-ил)ацетамид.

Смесь N-(4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-7-ил)ацетамида (1 г, 3,9 ммоль), 3,4-диметилфенилбороновой кислоты (700 мг, 4,68 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.DCM (160 мг, 0,19 ммоль), натрия карбоната (900 мг, 8,58 ммоль, в виде 2 М водного раствора) в диоксане (12 мл) перемешивали при 100°C на масляной бане в течение 72 ч. Обеспечивали достижение реакционной смесью к.т., добавляли воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (880 мг, 81%). LCMS [M+H]⁺=280,6.

Стадия 4: 2,3-дигидро-7-(3,4-диметилфенил)-1H-инден-4-амин.

Раствор N-(2,3-дигидро-4-(3,4-диметилфенил)-1H-инден-7-ил)ацетамида (880 мг, 3,15 ммоль) в 6 н. HCl (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 40 ч. После расходования исходного материала реакционную смесь охлаждали до 0°C и регулировали до значения pH=8 с помощью 10 М водного раствора натрия гидроксида. Образовавшийся осадок собирали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 67%) в виде окрашенного в песочный цвет порошка. LCMS $[M+H]^+=238,3$.

Стадия 5: 1-{амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо- λ^6 -сульфанилиден}-3-[7-(3,4-диметилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]мочевина.

В раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-сульфоноимидамида (42 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли Et₃N (35 мкл, 0,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин с последующим добавлением CDI (41 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем добавляли 2,3-дигидро-7-(3,4-диметилфенил)-1H-инден-4-амин (30 мг, 0,13 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Присутствие необходимого продукта затем подтверждали с помощью LC-MS. Реакционную смесь гасили с помощью 4 М HCl в диоксане (1 мл) и перемешивали в течение 30 мин для удаления защитной TBS-группы, что свидетельствует об образовании необходимого продукта согласно LCMS. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (16,4 мг, 27%). LCMS $[M+H]^+=485,49$.

Пример 427 (соединение 314).

1-{амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо- λ^6 -сульфанилиден}-3-[8-(3,4-диметилфенил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]мочевина.

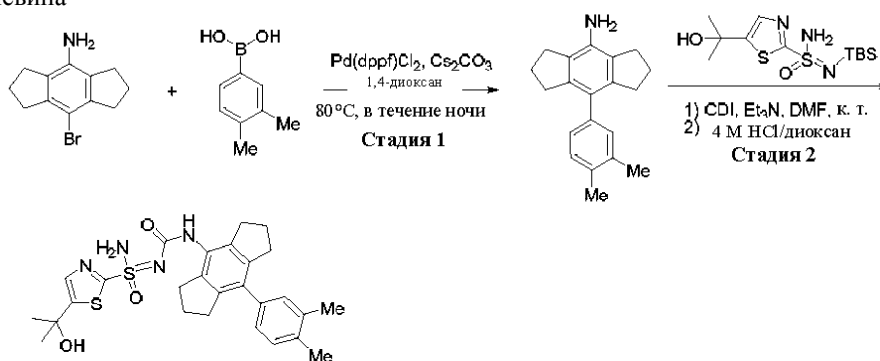
Стадия 1: 1,2,3,5,6,7-гексагидро-8-(3,4-диметилфенил)-s-индацен-4-амин.

В реакционный флакон добавляли 8-бром-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-амин (105 мг, 0,42 ммоль), 3,4-диметилфенил-бороновую кислоту (187 мг, 1,25 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (30,4 мг, 0,04 ммоль) и диоксан (1,5 мл). Затем добавляли карбонат цезия (1,24 мл, 1М в H₂O) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Обеспечивали достижение реакционной смесью к.т., фильтровали через небольшой слой целита и промывали диоксаном (5 мл). К фильтратам добавляли воду (5 мл) и экстрагировали с помощью диэтилового эфира (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. LCMS $[M+H]^+=278,4$.

Стадия 2: 1-{амино[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]оксо- λ^6 -сульфанилиден}-3-[8-(3,4-диметилфенил)-1,2,3,5,6,7-гексагидро-s-индацен-4-ил]мочевина.

Указанный в заголовке продукт получали с применением аналогичной процедуры, как на стадии 5 примера 426. LCMS: $[M+H]^+=525,42$. Пример 428 (соединение 309).

3-[амино(диметил-1,3-тиазол-5-ил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина



Стадия 1: N-(трет-бутилдиметилсилил)-2,4-диметил-1,3-тиазол-5-сульфонамид.

Диметил-1,3-тиазол-5-сульфонамид (41,4 мг, 0,22 ммоль) растворяли в безводном CH₂Cl₂ (2 мл). Добавляли триэтиламин (0,090 мл, 0,65 ммоль) и TBSCl (38 мг, 0,25 моль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Обеспечивали достижение реакционной смесью к.т. и применяли ее непосредственно на следующей стадии. LCMS: $[M+H]^+=307,2$.

Стадия 2: N-(трет-бутилдиметилсилил)-2,4-диметил-1,3-тиазол-5-сульфоноимидамид.

Реакционную смесь на основе связанного полимером дихлортрифенилфосфорана (описан для реагента 2) охлаждали в ледяной/водяной бане в атмосфере азота. Медленно с помощью шприца добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,72 ммоль, 2,25 эквив.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем добавляли по каплям реакционную смесь со стадии 1 выше с помощью шприца. Данную реакционную смесь дополнительно перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем стационарный поток

безводного аммиака барботировали в реакционную смесь в течение 3 мин. Реакционный флакон закручивали крышкой и перемешивали в ледяной/водяной бане в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали не более чем до комнатной температуры, осторожно открывали и фильтровали для удаления смолы. Мутный фильтрат центрифугировали для удаления любых твердых веществ. Супернатант концентрировали *in vacuo*, высушивали под высоким вакуумом в течение 1 ч и применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS: $[M+H]^+ = 306,8$.

Стадия 3: 3-[[трет-бутилдиметилсилил)амино](диметил-1,3-тиазол-5-ил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина.

К неочищенной реакционной смеси со стадии 2 добавляли безводный THF (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали в ледяной/водяной бане в течение 5 мин. Добавляли NaN (17 мг, 0,44 ммоль) и после перемешивания в течение 2 мин добавляли по каплям раствор изоцианата (0,165 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C. Обеспечивали достижение полученной смесью к.т. и перемешивали в течение 15 мин с получением смеси неочищенных продуктов. LCMS: $[M+H]^+ = 527,5$; для продукта с удаленной защитной группой - $[M+H]^+ = 413,5$.

Стадия 4: 3-[амино(диметил-1,3-тиазол-5-ил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина.

К реакционной смеси со стадии 3 осторожно добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин или до завершения реакции, о чем свидетельствовал LCMS-анализ ($[M+H]^+ = 413,5$). Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли DMSO (0,8 мл) и очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (10 мг).

Примеры из следующей таблицы получали с применением процедур, аналогичных описанным в примере 428.

Таблица 29

№ примера	№ конечного целевого соединения	Наименование согласно IUPAC	Структура	LCMS: $[M+H]^+$
428	309	3-[амино(диметил-1,3-тиазол-5-ил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина		413,16
430	310	3-[амино(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)оксо- λ^6 -сульфанилиден]-1-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина		433,27
431	306	1-{амино[5-(диметиламино)нафталин-1-ил]оксо- λ^6 -сульфанилиден}-3-[4-фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина		471,70
		фтор-2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]мочевина		

Следующий протокол подходит для проведения испытания на активность соединений, раскрытых в данном документе.

Процедура 1. Получение IL-1 β в РМА-дифференцированных клетках THP-1, которые стимулировали с помощью грамицидина.

Клетки THP-1 приобретали из Американской коллекции типовых культур и пассировали в соответ-

ствии с инструкциями поставщика. Клетки культивировали в полной RPMI 1640 (содержащей 10% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)) и поддерживали в log-фазе до применения в экспериментальной модели. Перед экспериментом соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с получением 30 мМ исходного раствора. Исходный раствор соединений сначала предварительно разбавляли с помощью DMSO до получения промежуточных концентраций, составляющих 3, 0,34, 0,042 и 0,0083 мМ, и последовательно вносили по каплям с применением жидкостного манипулятора Echo550 в пустой 384-луночный аналитический планшет для достижения требуемой конечной концентрации (например, 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 мкМ). Планшет заполняли DMSO для достижения конечной концентрации DMSO для проведения анализа, составляющей 0,37%. Затем планшет герметизировали и хранили при комнатной температуре, пока он не потребуется.

Клетки THP-1 обрабатывали с помощью PMA (форбол-12-миристан-13-ацетата) (20 нг/мл) в течение 16-18 часов. В день эксперимента среду удаляли и прикрепившиеся клетки отделяли с помощью трипсина в течение 5 минут. Затем клетки собирали, промывали полной RPMI 1640, центрифугировали и повторно суспендировали в RPMI 1640 (содержащей 2% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)). Клетки высевали в 384-луночный аналитический планшет, содержащий внесенные по каплям соединения при плотности, составляющей 50000 клеток/луночка (конечный аналитический объем 50 мкл). Клетки инкубировали с соединениями в течение 1 часа и затем стимулировали грамицидином (5 мкМ) (Enzo) в течение 2 часов. Затем планшеты центрифугировали при 340 g в течение 5 мин. Надосадочную жидкость, не содержащую клеток (40 мкл), собирали с применением 96-канального PlateMaster (Gilson), и продуцирование IL-1 β оценивали посредством HTRF (cisbio). Планшеты инкубировали в течение 18 ч при 4°C и считывали с применением предварительно установленной программы HTRF (излучение донора при 620 нм, излучение акцептора при 668 нм) на спектрофотометре SpectraMax i3x (Molecular Devices, программное обеспечение SoftMax 6). Контроль, содержащий только среду-носитель, и титрованную дозу CRTD3 (100-0,0017 мкМ) прогоняли одновременно с каждым экспериментом. Данные нормализовали по образцам, обработанным средой-носителем (эквивалентным 0% подавлению), и CRID3 при 100 мкМ (эквивалентным 100% подавлению). Соединения демонстрировали зависимое от концентрации подавление продуцирования IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1.

Процедура 2. Получение IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1, которые стимулировали с помощью грамицидина.

Клетки THP-1 приобретали из Американской коллекции типовых культур и пассировали в соответствии с инструкциями поставщика. Перед проведением экспериментов клетки культивировали в полной RPMI 1640 (содержащей 10% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)) и поддерживали в log-фазе до применения в экспериментальной модели. Перед экспериментом THP-1 обрабатывали с помощью PMA (форбол-12-миристан-13-ацетата) (20 нг/мл) в течение 16-18 часов. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с получением 30 мМ исходного раствора. В день эксперимента среду удаляли и прикрепившиеся клетки отделяли с помощью трипсина в течение 5 минут. Затем клетки собирали, промывали полной RPMI 1640, центрифугировали, повторно суспендировали в RPMI 1640 (содержащей 2% термически инактивированной FBS, пенициллин (100 единиц/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл)). Клетки высевали в 384-луночный планшет при плотности, составляющей 50000 клеток/луночка (конечный аналитический объем 50 мкл). Соединения сначала растворяли в аналитической среде с получением 5х максимальной концентрации 500 мкМ. Затем осуществляли 10-стадийные разбавления (1:3) в аналитической среде, содержащей 1,67% DMSO. 5х-растворы соединений добавляли в культуральную среду для достижения требуемой конечной концентрации (например, 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 мкМ). Конечная концентрация DMSO составляла 0,37%. Клетки инкубировали с соединениями в течение 1 часа и затем стимулировали грамицидином (5 мкМ) (Enzo) в течение 2 ч. Затем планшеты центрифугировали при 340 g в течение 5 мин. Надосадочную жидкость, не содержащую клеток (40 мкл), собирали с применением 96-канального PlateMaster (Gilson), и продуцирование IL-1 β оценивали посредством HTRF (cisbio). Контроль, содержащий только среду-носитель, и титрованную дозу CRTD3 (100-0,0017 мкМ) прогоняли одновременно с каждым экспериментом. Данные нормализовали по образцам, обработанным средой-носителем (эквивалентным 0% подавлению), и CRID3 при 100 мкМ (эквивалентным 100% подавлению). Соединения демонстрировали зависимое от концентрации подавление продуцирования IL-1 β в PMA-дифференцированных клетках THP-1.

Процедура 3.

1. Экспериментальная процедура.

1.1 Культура клеток.

1) Культивирование клеток THP-1 в полной среде RPMI-1640 с 10% FBS при 37°C, 5% CO₂.

2) Пересев клеток каждые 3 дня посредством инокулирования 3×10^5 клеток на мл.

1.2 Получение соединений.

Получение 3-кратного последовательного разведения соединений с помощью DMSO в 384-луночном микропланшете LDV с применением системы TECAN EVO для получения исходного планшета с соединениями с 10 концентрациями. Максимальная концентрация составляет 30 мМ. На фиг. 3 изображена схема размещения в микропланшете.

1.3 Получение клеток.

- 1) Центрифугирование клеток ТНР-1 при 350 g в течение 5 мин.
- 2) Повторное суспендирование клеток в полной среде RPMI-1640 и подсчет клеток.
- 3) Посев клеток в колбу T225, приблизительно $2,5 \times 10^7$ на колбу, обработка клеток с помощью 20 нг/мл РМА (конечная концентрация DMSO <1%).

1.4 Инкубирование в течение ночи.

1.4 Стимулирование ТНР-1.

- 1) Промывание прикрепившихся клеток ТНР-1 с помощью PBS и отделение клеток с помощью 4 мл трипсина от колбы T225.

2) Центрифугирование клеток при 350 g в течение 5 мин, повторное суспендирование клеток с помощью RPMI-1640, содержащей 2% FBS, и подсчет клеток с трипановым синим.

3) Перенос 50 нг/луночка последовательного разведения тестируемого соединения в 384-луночный планшет посредством Echo. Для контроля с высокой концентрацией и точки первого разведения CRID3 (MCC950) переносили 165 нл, затем заполняли с получением концентрации DMSO, являющейся одинаковой во всех лунках, при этом схема размещения в планшете соответствует приведенной ниже.

- 4) Посев 50 тыс. клеток в 40 мкл RPMI-1640 с 2% FBS на лунку в 384-луночный планшет.
- 5) Инкубирование в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂.
- 6) Получение 5х грамицидина, добавление 10 мкл на лунку, при этом конечная концентрация составляет 5 мкМ, инкубирование в течение 2 ч при 37°C, 5% CO₂.
- 7) Центрифугирование при 350 g в течение 1 мин.
- 8) С применением Argicot пипеткой отмеряли по 16 мкл надосадочной жидкости и переносили в белый 384 ProxiPlate. На фиг. 3 изображена схема размещения в планшетах: НС: 100 мкМ CRID3 (MCC950) + 5 мкМ грамицидина LC: 5 мкМ грамицидина.

1.5 Обнаружение IL-1β.

1) Гомогенизирование 5х разбавителя №5 с помощью вихревого смесителя и добавление 1 объема исходного раствора в 4 объема дистиллированной воды.

2) Оттаивание 20х исходного раствора антитела к IL1β, меченого криплатом, и антитела к IL1β XL. Разведение двух данных антител до 1х буфером для обнаружения №3.

3) Предварительное смешивание двух готовых к применению растворов антител непосредственно перед применением.

4) Дозирование по 4 мкл рабочего раствора предварительно смешанных антител к IL1β во все лунки.

5) Герметизирование планшета и инкубирование в течение ночи при 4°C.

6) Считывание планшета с клетками с применением EnVison и построение графика зависимости считанных данных от концентрации тестируемого соединения для расчета IC₅₀.

2. Анализ данных.

1. IC₅₀ соединений можно рассчитать с применением следующей формулы. Формула для IC₅₀:

$$\% \text{ подавления} = 100 - 100 \times \left[\frac{\text{НС}_{\text{средн.}} - \text{считанные данные}}{(\text{НС}_{\text{средн.}} - \text{LC}_{\text{средн.}})} \right].$$

2. Подбор нормализованных данных посредством способа с применением кривой "доза-ответ" с применением XLfit и расчет концентрации соединения.

В табл. 30 показана биологическая активность соединений в анализе с применением hTNP-1 в среде, содержащей 2% фетальной бычьей сыворотки: <0,008 мкМ = "+++++"; >0,008 и <0,04 мкМ = "+++++"; ≥0,04 и <0,2 мкМ = "++++"; ≥0,2 и <1 мкМ = "+++"; ≥1 и <5 мкМ = "++"; ≥5 и <30 мкМ = "+".

Таблица 30
Среднее значение IC_{50} для соединений в анализе с применением hTNP-1

Пример №	Номер соединения	IC_{50} в анализе с применением hTNP-1
1	181	+++++
2	181a	+++++
3	181b	+++
4	101'	++++
5	101 или 102	+++
6	102 или 101	+++++
7	194	+++
8	270	+
9	204	>30 мкМ
10	180	++++
11	190	+
12	182	++++
13	191	++++
14	177	+++++
15	185	++++
16	186	++++
17	187	+++++
18	188	+++
19	192	++
20	189	++++

21	178	++++
22	193	++
23	170	++++
24	168	++
25	171	++++
26	122	++++
27	120	+++
28	125	++++
29	129	+
30	213	+++++
31	207	++++
32	195	+++++
33	179	++++
34	105	++
35	121	+++
36	145	++
37	131	++
38	132	++++
39	144	+++
40	149	++++
41	152	++++
42	150	+
43	167	++++
44	106	+++++
45	107	+++++
46	110	++
47	151	+++
48	154	++++
49	148	+++
50	153	++
51	109	++
52	135	+++
53	134	+++++
54	130	++

55	212	+++
56	205	+++
57	143	+++
58	206	++
59	108	+++++
60	202	++
61	208	+++++
62	197	++++
63	196	++
64	124	++++
65	173	++++
66	172	+
67	174	+++
68	158	++
69	220	++
70	157	++
71	161	++
72	159	+++
73	165	++
74	183	+++++
75	176	+++++
76	136	+++++
77	209	++++
78	203	>30 мкМ
79	180b или 180a	+++++
80	180a или 180b	+++
81	179b	+++++
82	179a	+++
83	190a или 190b	++
84	190b или 190a	>30 мкМ
85	182a или 182b	+++++
86	182b или 182a	+++
87	191b или 191a	++++
88	191a или 191b	++

89	177b или 177a	+++++
90	177a или 177b	+++
91	185b или 185a	++++
92	185a или 185b	++
93	186a или 186b	++++
94	186b или 186a	++
95	187a или 187b	+++++
96	187b или 187a	+++
97	188b или 188a	++++
98	188a или 188b	+
99	192b или 192a	+++
100	192a или 192b	+
101	189b или 189a	++++
102	189a или 189b	++
103	178b или 178a	++++
104	178a или 178b	++
105	193b или 193a	+++
106	193a или 193b	+
107	170b или 170a	+
108	170a или 170b	++++
109	168b или 168a	+++
110	168a или 168b	>30 мкМ
111	171b или 171a	++++
112	171a или 171b	+
113	122b или 122a	+++++
114	122a или 122b	++
115	120b или 120a	++
116	120a или 120b	++++
117	125b или 125a	++++
118	125a или 125b	++
119	129b или 129a	+
120	129a или 129b	>30 мкМ
121	112b или 112a	+++++
122	112a или 112b	+++

123	207с	++++
124	207аа	++
125	207b	++++
126	195а или 195е	++
127	195е или 195а	++++
128	105b или 105а	+++
129	105а или 105b	+
130	121b или 121а	++++
131	121а или 121b	++
132	145b или 145а	++
133	145а или 145b	>30 мкМ
134	131b или 131а	>30 мкМ
135	131а или 131b	++
136	225b или 225а	++
137	225а или 225b	++++
138	144b или 144а	++
139	144а или 144b	++++
140	149b или 149а	+++++
141	149а или 149b	++
142	152b или 152а	++++
143	152а или 152b	+
144	151b' или 151а'	>30 мкМ
145	151а' или 151b'	+
146	167b или 167а	++
147	167а или 167b	+++
148	107b или 107а	++++++
149	107а или 107b	+++
150	110b или 110а	+
151	110а или 110b	+++
152	151b или 151а	++++
153	151а или 151b	++
154	154b или 154а	++++

042417

155	154a или 154b	++
156	148b или 148a	+++
157	148a или 148b	+
158	153b или 153a	++
159	153a или 153b	+
160	109b или 109a	+++
161	109a или 109b	+
162	135b или 135a	+++
163	135a или 135b	+
164	134b или 134a	+++++
165	134a или 134b	++
166	130b или 130a	+++
167	130a или 130b	>11,2150
168	212b или 212a	+++
169	212a или 212b	>5,5915
170	205b или 205a	++
171	205a или 205b	+++
172	143b или 143a	+++
173	143a или 143b	++
174	206b или 206a	+++
175	206a или 206b	++
176	108b или 108a	+++++
177	108a или 108b	++
178	202b или 202a	+
179	202a или 202b	++
180	116b или 116a	++
181	116a или 116b	+
182	173a или 173b	+++++
183	173b или 173a	+++
184	174b или 174a	+++
185	174a или 174b	+
186	223b или 223a	++++
187	223a или 223b	+
188	158b или 158a	++

189	158а или 158b	>30 мкМ
190	220b или 220a	+++
191	220а или 220b	+
192	157а или 157b	+++
193	157b или 157а	>30 мкМ
194	161b или 161а	++
195	161а или 161b	+
196	165b или 165а	+
197	165а или 165b	>30 мкМ
198	172b или 172а	+
199	172а или 172b	>30 мкМ
200	106а или 106b	+++++
201	106b или 106а	+++
202	136b или 136а	++
203	136а или 136b	++++++
204	183а или 183b	+++
205	183b или 183а	+++++
206	176b или 176а	+++++
207	176а или 176b	+++
208	221	+
209	219	>30 мкМ
210	217	>30 мкМ
211	216	+
212	215	>30 мкМ
213	218	>30 мкМ
214	214	>30 мкМ
215	211	+
216	210	>30 мкМ
217	201	+
218	200	++
219	199	>30 мкМ
220	198	+
221	141	++++
222	140	+++

042417

223	321	+++++
224	321b или 321a	+++++
225	321a или 321b	++
226	329	+++++
227	375	++++
228	376	++++
229	307	++
230	323	++
231	338	++
232	341	++
233	342	++
234	345	++
235	346	++
236	347	++
237	348	++
238	403	++
239	402	++
240	350	++
241	322	++
242	351	++
243	358	++
244	401	+
245	404	+
246	331	+
247	339	+
248	405	+

249	406	>30 мкМ
250	324	+
251	407	++
252	410	>30 мкМ
253	408	
254	308	++
255	311	+
256	312	>30 мкМ
257	327	++++
258	326	++++
259	139	+++
260	137	+++
261	409	++
262	303	+++++
263	325	+++++
264	138	++
265	332	++++
266	334	++++
267	335	++++
268	337	++
269	113	+++++
270	343	++
271	349	++
272	344	+++
273	359	+
274	352	+++

275	354	++
276	355	+++
277	356	>30 мкМ
278	357	+++
279	340	+++++
280	377	+++
281	378	+++++
282	379	+++
283	380	+++
284	353	+
285	333	++++
287	382	++
288	383	++
289	315	++++
290	316	++
291	317	++++
292	319	++++
293	320	+++
294	336	++++
295	330	++++
296	364a	++++++
297	364b	+++
298	365a	++++
299	365b	++
300	308a	+++
301	308b	+

302	195ba или 195bb	+++
303	195bb или 195ba	+++++
304	207a или 207bb	++++
305	207bb или 207a	+++++
306	366a	+++++
307	366b	++++
308	139a	++
309	139b	++++
310	367a	+++++
311	367b	+++
312	409b	++
313	409a	++
314	369a	+++
315	369b	+
316	159a	+++
317	159ab	++
318	159ba	+++
319	137a	++
320	137b	++++
321	317ab	++
322	317aa	+++
323	317bb	++++
324	317ba	+++++
325	316a	>28,4352
326	316b	+
327	373a	>30 мкМ

328	373b	++
329	374a	>30 мкМ
330	374b	>30 мкМ
331	319ab	+
332	319aa	+++
333	319bb	++
334	319ba	+++++
335	320a	++
336	320b	+++
337	323ab	++
338	323bb	++
339	323aa	++
340	323ba	++
341	303a	+++++
342	303b	+++
343	315a	++++
344	315b	++
345	138a	+++
346	138b	+
347	328a	+++++
348	328b	++
349	326b	++
350	326a	++++
351	318a	+++
352	318b	++++
353	325a	++

354	325b	+++++
355	329a	++++++
356	329b	+++
357	404b	+
358	404a	>30 мкМ
359	332a	+++++
360	332b	+++
361	335a	++++
362	335b	++
363	336a	++
364	336b	++++
365	337a	>30 мкМ
366	337b	++
367	371a	>30 мкМ
368	371b	++
369	372a	>30 мкМ
370	372b	+++
371	334a	+
372	334b	++++
373	339a	+
374	339b	+++++
375	334ab	+
376	334aa	+
377	334bb	++++
378	334ba	+++
379	338a	++

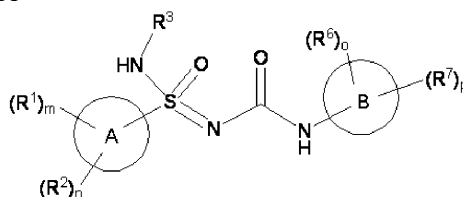
380	338b	>30 мкМ
381	340a	+++++
382	340b	++
383	361b	>30 мкМ
384	361a	>30 мкМ
385	113a	+++++
386	113b	+++
387	330a	++
388	330b	++++
389	341a	>30 мкМ
390	341b	++
391	360ba	+++
392	360bb	+++
393	363b	+++++
394	363a	+++
395	343a	++
396	343b	>30 мкМ
397	359a	++
398	359b	>30 мкМ
399	352a	+++
400	352b	+
401	383a	>30 мкМ
402	383b	++
403	382a	+++
404	382b	+
405	379a	
406	379b	>30 мкМ
407	380a	+

408	380b	++
409	380c	+++
410	380d	++++
411	384a	++
412	384b	>30 мкМ
413	357a	+++
414	357b	+
415	354a	>30 мкМ
416	354b	+++
417	387a	++
418	387b	++++
419	333a	++++
420	333b	++
421	375a	+++++
422	375b	
423	376a	+++++
424	376b	
425	318	+++
426	313	+
427	314	+
428	309	+
430	310	+
431	306	+

Было описано множество вариантов осуществления настоящего изобретения. Тем не менее, будет понятно, что можно осуществлять различные модификации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы АА



формула АА

где m=0, 1 или 2;

n=0, 1 или 2;

o=1 или 2;

p=0, 1, 2 или 3,

при этом

А представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил;

В представляет собой 5-членный гетероарил, 7-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил или моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил;

при этом

по меньшей мере одна R⁶ находится в орто-положении относительно связи, соединяющей кольцо В

с группой $\text{NH}(\text{CO})$ формулы АА;

каждая из R^1 и R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN , NO_2 , COC_1 - C_6 -алкила, CO - C_6 - C_{10} -арила; CO (5-10-членный-гетероарил); CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, OCOC_1 - C_6 -алкила, OCOC_6 - C_{10} -арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкила, $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 -алкил) $_2$, NHCOC_1 - C_6 -алкила, NHCOC_6 - C_{10} -арила, NHCO (5-10-членный-гетероарил), NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC_2 - C_6 -алкинила, NHCOOCC_1 - C_6 -алкила, $\text{NH}(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CONR^8R^9 , SF_5 , SC_1 - C_6 -алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 -алкила, $\text{S}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 -алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_3 - C_7 -циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила,

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

где каждый C_1 - C_6 -алкил и каждый C_1 - C_6 -алкокси, представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой C_3 - C_7 -циклоалкил, или представляющие собой заместители R^1 или R^2 , представляющих собой 3-7-членный гетероциклоалкил, дополнительно необязательно независимо замещены одним-трем из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо;

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

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^1 и R^2 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O , N и S , где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и CONR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 -алкил и C_1 - C_6 -алкокси необязательно замещены с помощью гидрокси, галогена, оксо, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и CONR^8R^9 ;

каждая из R^6 и R^7 независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, галогена, CN , NO_2 , COC_1 - C_6 -алкила, CO_2C_1 - C_6 -алкила, CO_2C_3 - C_8 -циклоалкила, OCOC_1 - C_6 -алкила, OCOC_6 - C_{10} -арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкила, $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 -алкил) $_2$, CONR^8R^9 , SF_5 , $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_{10} -циклоалкила, и 3-10-членного гетероциклоалкила, и C_2 - C_6 -алкенила,

где каждая из R^6 и R^7 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, CN , оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 -алкила, CONR^8R^9 , 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-10-членного гетероарила, OCOC_1 - C_6 -алкила, OCOC_6 - C_{10} -арила, OCO (5-10-членный-гетероарил), OCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC_1 - C_6 -алкила, NHCOC_6 - C_{10} -арила, NHCO (5-10-членный-гетероарил), NHCO (3-7-членный-гетероциклоалкил), NHCOC_2 - C_6 -алкинила, C_6 - C_{10} -арилокси и $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 -алкила; и при этом C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкокси, которыми замещена R^6 или R^7 , необязательно замещены с помощью одного или нескольких из гидроксила, C_6 - C_{10} -арила или NR^8R^9 , или где R^6 или R^7 необязательно конденсирована с 5-7-членным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

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

или по меньшей мере одна пара, состоящая из R^6 и R^7 при смежных атомах, взятых вместе с атомами, соединяющими их, независимо образует по меньшей мере одно C_4 - C_8 -карбоциклическое кольцо или по меньшей мере одно 5-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O , N и S , где карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, гидроксиметила, галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, NR^8R^9 , $\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $=\text{NR}^{10}$, COOC_1 - C_6 -алкила, C_6 - C_{10} -арила и CONR^8R^9 ;

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

каждая из R^8 и R^9 в каждом случае независимо выбрана из водорода, C_1 - C_6 -алкила, $(\text{C}=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{C}_1$ - C_6 -алкила, $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, COR^{13} , CO_2R^{13} и $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$; где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{10} -

арила, 5-10-членного гетероарила, C_3 - C_7 -циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены;

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

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

R^3 выбрана из водорода; и

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

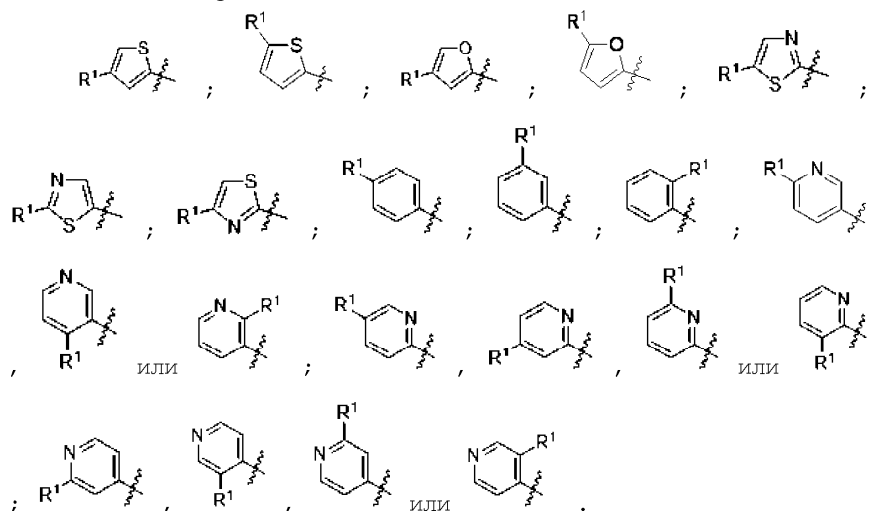
где гетероарил представляет собой ароматическую кольцевую систему, содержащую от 5 до 14 ароматических кольцевых атомов, которая может быть одним кольцом, двумя конденсированными кольцами или тремя конденсированными кольцами, и где по меньшей мере один ароматический кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и N; и где гетероциклоалкил представляет собой неароматическое 5-8-членное моноциклическое или 8-12-членное бициклическое или 11-14-членное трициклическое кольцо, систему конденсированных колец или спирокольцевую систему, содержащую 1-3 гетероатома, если кольцо является моноциклическим, 1-6 гетероатомов, если кольцо является бициклическим, или 1-9 гетероатомов, если кольцо является трициклическим, и указанные гетероатомы выбраны из O, N или S;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где А представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенный с помощью 1 или 2 R^2 ; при этом А необязательно представляет собой любое из фурила, необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^2 ; тиафенила, необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^2 ; оксазолила, необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^2 ; тиазолила, необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^2 ; фенила, необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^1 и необязательно замещенного с помощью 1 или 2 R^2 .

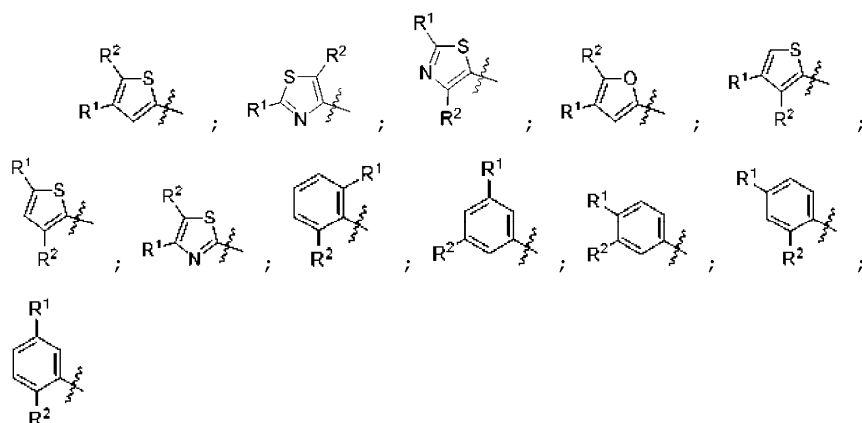
3. Соединение по п.1 или 2, где $m=1$ и $n=0$;

при этом А необязательно представляет собой любое из:



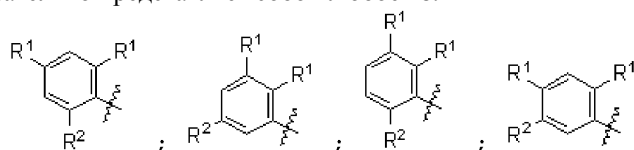
4. Соединение по п.1 или 2, где $m=1$ и $n=1$;

при этом А необязательно представляет собой любое из:



5. Соединение по п.1 или 2, где $m=2$ и $n=1$;

при этом А необязательно представляет собой любое из:



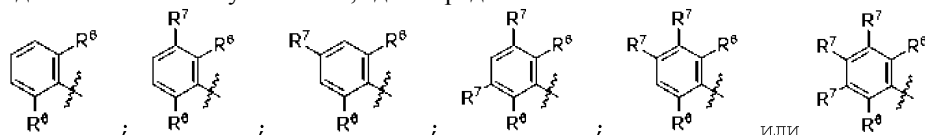
6. Соединение по любому из пп.1-5, где каждая из R^1 и R^2 , при наличии таковой, независимо выбрана из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкокси или NR^8R^9 ; C_3 - C_7 -циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкил дополнительно необязательно замещен одним-трем из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо; 3-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или нескольких из гидрокси, атома галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила или NR^8R^9 , при этом C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкил дополнительно необязательно замещен одним-трем из гидрокси, атома галогена, NR^8R^9 или оксо; C_1 - C_6 -галогеналкила; C_1 - C_6 -алкокси; C_1 - C_6 -галогеналкокси; галогена; CN; CO- C_1 - C_6 -алкила; CO- C_6 - C_{10} -арила; CO (5-10-членный-гетероарил); CO $_2$ C_1 - C_6 -алкила; CO $_2$ C_3 - C_8 -циклоалкила; OCOC $_1$ - C_6 -алкила; OCOC $_6$ - C_{10} -арила; OCO(5-10-членный-гетероарил); OCO(3-7-членный-гетероциклоалкил); C_6 - C_{10} -арила; 5-10-членного гетероарила; NH_2 ; NHC_1 - C_6 -алкила; $N(C_1$ - C_6 -алкил) $_2$; CONR $^8R^9$; SF_5 ; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$ - C_6 -алкила и $S(O_2)C_1$ - C_6 -алкила.

7. Соединение по любому из пп.1-5, где R^1 выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; метила; изопропила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; 1-гидрокси-1-циклобутила; 1-гидрокси-1-циклопентила; 1-гидрокси-1-циклогексила; морфолинила; 1,3-диоксолан-2-ила; COCH $_3$; COCH $_2$ CH $_3$; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; 1-(диметиламино)этила; фтора; хлора; фенила; пиридила; пиразолила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

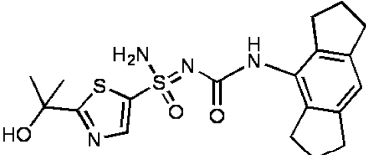
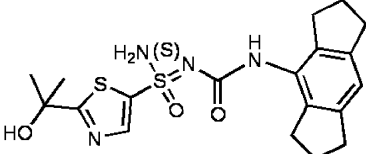
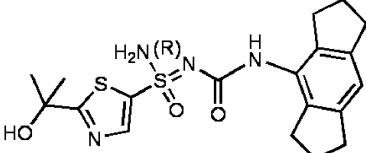
8. Соединение по п.6 или 7, где R^2 выбрана из группы, состоящей из фтора, хлора, циано, метила; метокси; этокси; изопропила; 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила; 2-гидрокси-2-пропила; гидроксиметила; 1-гидроксиэтила; 2-гидроксиэтила; 1-гидрокси-2-пропила; 1-гидрокси-1-циклопропила; COCH $_3$; COPh; 2-метокси-2-пропила; (диметиламино)метила; $S(O_2)CH_3$ и $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В представляет собой фенил, замещенный с помощью 1 или 2 R^6 и необязательно замещенный с помощью 1, 2 или 3 R^7 .

10. Соединение по любому из пп.1-8, где В представляет собой:

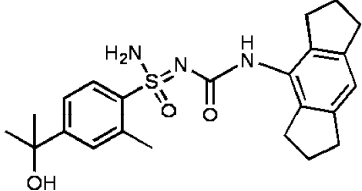
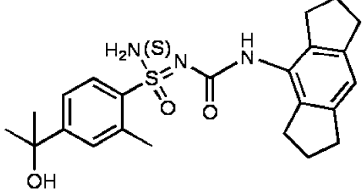
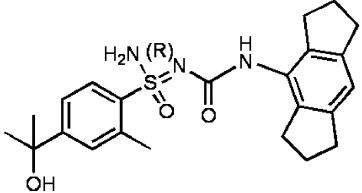


11. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

Соединение	Структура
101'	
101	
102	

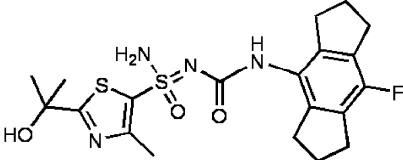
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

Соединение	Структура
103'	
103	
104	

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:

Соединение	Структура
108	

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

Соединение	Структура
186	
186a	
186b	

или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:

Соединение	Структура
326	

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

Соединение	Структура
187	
187a	
187b	

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по любому из пп.1-10, где атом серы во фрагменте $S(=O)(NHR^3)=N$ - характеризуется стереохимической конфигурацией (S).

18. Соединение по любому из пп.1-10, где атом серы во фрагменте $S(=O)(NHR^3)=N$ - характеризуется стереохимической конфигурацией (R).

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-18 и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

20. Применение соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения субъекта, у которого имеется заболевание, при котором передача сигнала, опосредованная NLRP3, является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования заболевания.

21. Применение по п.20, где указанное применение предусматривается при заболевании, нарушении или состоянии, которое представляет собой любое из: рака, метаболического нарушения; заболевания центральной нервной системы; заболевания легкого; заболевания печени; заболевания поджелудочной железы; заболевания почки; заболевания кишечника; заболевания кожи; заболевания опорно-двигательного аппарата; нарушения со стороны сосудов; нарушения со стороны костной ткани; остеопороз или остеопетроз; заболевания глаза; заболевания, обусловленного вирусной инфекцией; аутоиммунного заболевания.

22. Применение по п.21, где указанное применение предусматривается при заболевании, нарушении или состоянии, которое представляет собой любое из:

метаболического нарушения, при этом метаболическое нарушение представляет собой диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение или подагру;

заболевания центральной нервной системы, при этом заболевание центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, амиотрофический латеральный склероз или болезнь Паркинсона;

заболевания легкого, при этом заболевание легкого представляет собой астму, COPD или идиопатический легочный фиброз;

заболевания печени, при этом заболевание печени представляет собой синдром NASH, вирусный гепатит или цирроз;

заболевания поджелудочной железы, при этом заболевание поджелудочной железы представляет собой острый панкреатит или хронический панкреатит;

заболевания почки, при этом заболевание почки представляет собой острое повреждение почек или хроническое повреждение почек;

заболевания кишечника, при этом заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона или язвенный колит;

заболевания кожи, при этом заболевание кожи представляет собой псориаз;

заболевания опорно-двигательного аппарата, при этом заболевание опорно-двигательного аппарата представляет собой склеродермию;

нарушения со стороны сосудов, при этом нарушение со стороны сосудов представляет собой гигантоклеточный артериит;

нарушения со стороны костной ткани, при этом нарушение со стороны костной ткани представляет собой нарушение, представляющее собой остеоартрит, остеопороз или остеопетроз;

заболевания глаза, при этом заболевание глаза представляет собой глаукому или макулярную дегенерацию;

заболевания, обусловленного вирусной инфекцией, при этом заболевания, обусловленные вирусной инфекцией, представляют собой HIV или СПИД;

аутоиммунного заболевания, при этом аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку, аутоиммунный тиреоидит;

рака, при этом нарушение или состояние, которое представляет собой рак, выбрано из миелодиспластических синдромов (MDS); немелкоклеточного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого у пациентов, являющихся носителями мутации в NLRP3 или характеризующихся его сверхэкспрессией; острого лимфобластного лейкоза (ALL), такого как ALL у пациентов, устойчивых к лечению глюкокортикоидами; гистиоцитоза из клеток Лангерганса (LCH); множественной миеломы; промиелоцитарного лейкоза; острого миелоидного лейкоза (AML); хронического миелоидного лейкоза (CML); рака желудка; и метастазирования при раке легкого.

23. Применение по п.21 или 22, дополнительно предусматривающее введение субъекту терапевтически эффективного количества средства, подавляющего TNF α , где необязательно

антагонист NLRP3 вводится субъекту до введения средства, подавляющего TNF α , субъекту; или где средство, подавляющее TNF α , вводится субъекту до введения антагониста NLRP3 субъекту; или

где антагонист NLRP3 и средство, подавляющее TNF α , вводятся субъекту по сути в одно и то же время.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	Среда																							
B	С Р е д а	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	С Р е д а	
C		cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1	cmpd1		
D		cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2	cmpd2		
E		cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3	cmpd3		
F		cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4	cmpd4		
G		cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5	cmpd5		
H		cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6	cmpd6		
I		cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7	cmpd7		
G		cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8	cmpd8		
K		cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9	cmpd9		
L		cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10	cmpd10		
M		cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11	cmpd11		
N		cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12	cmpd12		
O	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13	cmpd13			
P	Среда																							

Фиг. 3

