

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291226 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.27

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.20

(54) МОДУЛЯТОРЫ МЕТТЛ3

(31) 62/923,936

(32) 2019.10.21

(33) US

(86) PCT/IB2020/001135

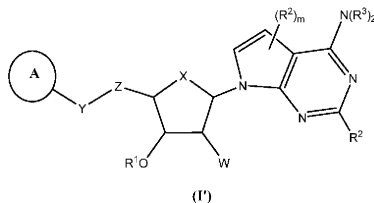
(87) WO 2021/079196 2021.04.29

(71) Заявитель:
ЭКСЕНТ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК (US)

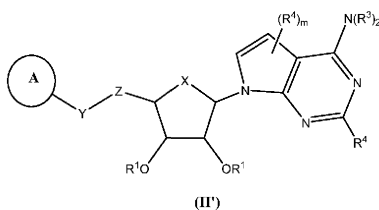
(72) Изобретатель:
Уинн Томас Эндрю, Ходаус Брайан
Льюис, Бориак-Съедин Пола Энн,
Сикмейер Эрнест Аллен (US), Миллс
Джеймс Эдвард Джон (GB), Коупленд
Роберт А., Спарлинг Брайан Эндрю,
Дэниелс Мэттью Х., Тэскер Эндрю
Стюарт, Дункан Кеннет У. (US)

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

(57) Предложены соединения формулы (I') или (II')



или



или их фармацевтически приемлемые соли и способы их применения и получения.

A1

202291226

202291226

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574170EA/071

МОДУЛЯТОРЫ METTL3

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

По настоящей заявке в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) испрашивается приоритет на дату подачи по предварительной заявке U.S. № 62/923936, поданной 21 октября 2019 г., полное содержимое которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модулирующими METTL3 агентами, и способам получения и применения таких соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из всех модификаций RNA N⁶-метиладенозин (m⁶A) является самой распространенной внутренней модификацией mRNA. Он играет важные роли в биогенезе и функциях RNA. Осаждение m⁶A на mRNA регулируется динамическим взаимодействием между специфической для RNA метилазой ("записывающими устройствами"), связывающими белками ("считывающими устройствами") и деметилазами ("стирающими устройствами") (Ying Yang, *Cell Research* volume 28, pages 616-624, 2018). Метилирование m⁶A регулируется большим комплексом RNA метилтрансферазы (MTase), состоящим из метилтрансферазаподобных белков 3 и 14 (METTL3 и METTL14) и их кофактора, ассоциированного с опухолью Вильмса 1 белка (WTAP). METTL3 является каталитическим компонентом, который образует гетеродимер с METTL14, который облегчает взаимодействие его целевой mRNA.

Показано, что METTL3 модулирует развитие эмбриона, перепрограммирование клеток, сперматогенез, регулирование гомеостаза T-клеток и эндотелиально-гематопоэтического перехода путем метилирования специфических целевых транскриптов. Аберрантная экспрессия METTL3 была связана с различной патофизиологией, такой как рак, ожирение, инфекция, воспаление и иммунный ответ (Sibbritt et al., 2013). AML является одним из типов рака с наибольшей экспрессией METTL3 и METTL14. Установлено, что оба гена повышено регулированы во всех подтипах AML по сравнению с нормальными гематопоэтическими клетками.

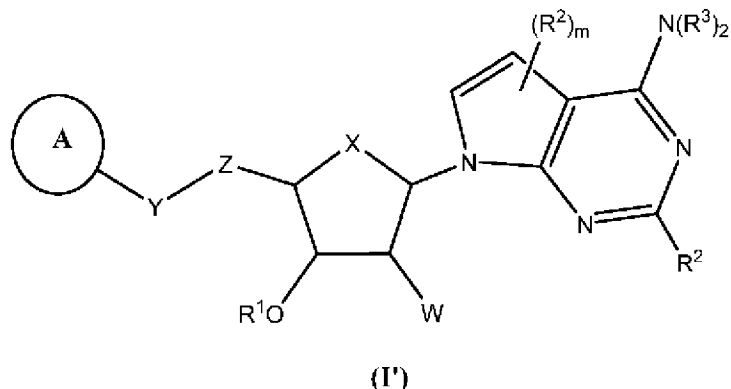
Несмотря на последние успехи в исследовании METTL3, все еще необходимы малые молекулы - ингибиторы METTL3 в качестве возможных терапевтических средств для лечения заболеваний, которые реагируют на модулирование активности METTL3.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

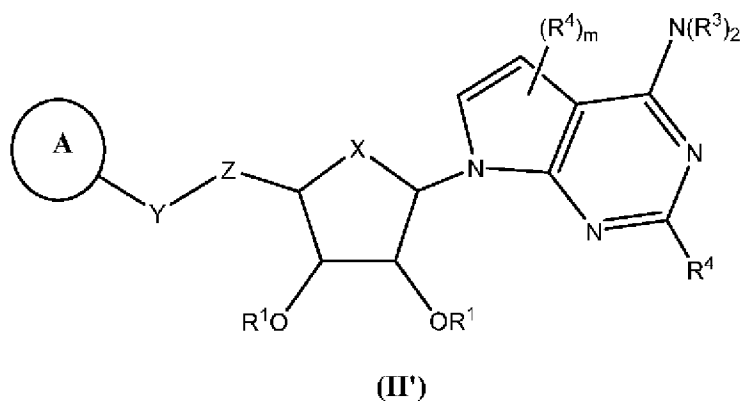
В соответствии с задачей (задачами) настоящего изобретения, указанными и широко описанными в настоящем изобретении, настоящее изобретение в одном объекте относится к соединениям, применимым в качестве модуляторов METTL3, фармацевтическим композициям, способам получения и способам лечения нарушений с их применением. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении,

являются ингибиторами METTL3.

Одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I') или (II') :



или



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X выбран из группы, включающей O и CH₂;

R¹ выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и -C(=O)-C₁₋₆-алкил;

W выбран из группы, включающей H, галоген, C₁₋₆-алкил и -NH₂;

Y выбран из группы, включающей O, S, C(R^a)₂ и NR^b;

R^a в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и галоген;

R^b означает H или C₁₋₆-алкил;

Z выбран из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил и C₂₋₆-алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 галогенов;

кольцо A выбрано из группы, включающей бензол, нафталин, 4- - 7-членный моноциклический гетероциклоалкил, 5- - 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо и 8- - 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, каждое из которых необязательно замещено с помощью от 1 до 4 независимо выбранных R₅;

R² в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{2a}, -N(R^{2a})₂, -C(=O)OR^{2a}, -C(=O)R^{2a} и -C(=O)N(R^{2a})₂, где C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-

алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил are each необязательно замещены с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{2a}, -C(=O)N(R^{2a})₂ и -N(R^{2a})₂;

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, где C₁₋₆-алкил необязательно замещен C₁₋₆-алкоксигруппой;

R³ в каждом случае означает H или C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₃₋₆-циклоалкил, фенил и галоген;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{2a}, -N(R^{2a})₂ и -C(=O)N(R^{2a})₂, где C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{4a}, -C(=O)N(R^{4a})₂ и -N(R^{4a})₂;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{5a}, -N(R^{5a})₂, -NR^{5a}C(=O)R^{5a}, -NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})₂, -C(=O)N(R^{5a})₂, -C(=O)R^{5a} и -C(=O)OR^{5a}, где C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₈-циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{5a}, -N(R^{5a})₂, -C(O)N(R^{5a})₂, -C(O)R^{5a} и -C(O)OR^{5a};

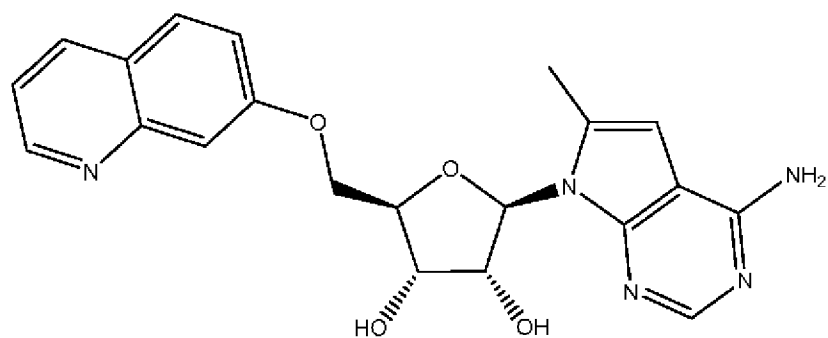
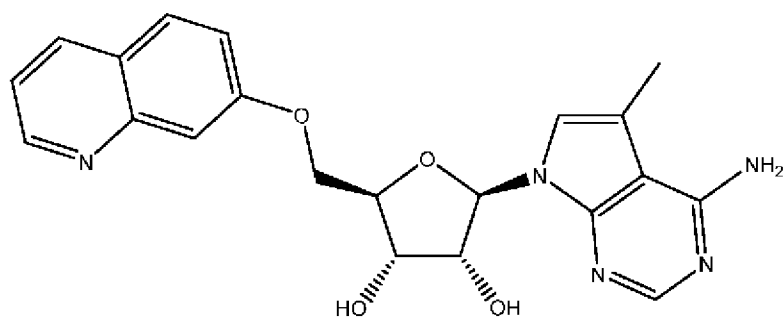
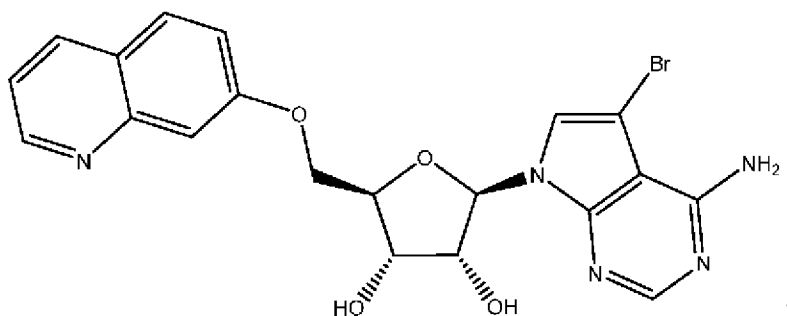
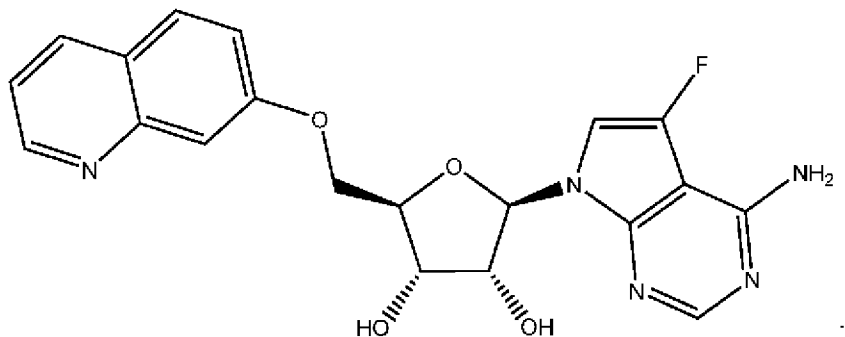
R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OH, -CN, -NH₂, -SO₂C₁₋₆-алкил, -OC₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил;

или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил

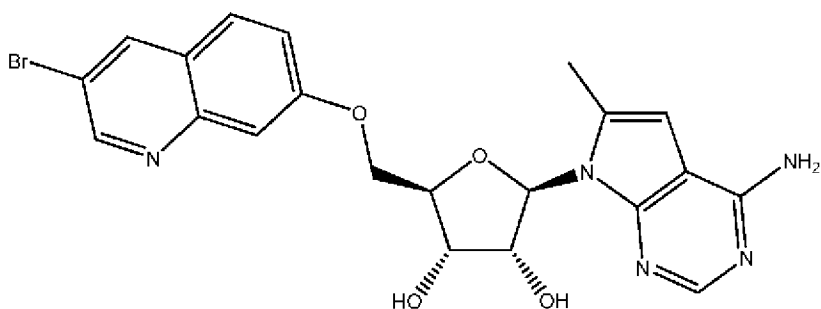
необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OH, -NH₂, C₁₋₄-алкил и C₁₋₄-галогеналкил; и

m равно 1 или 2,

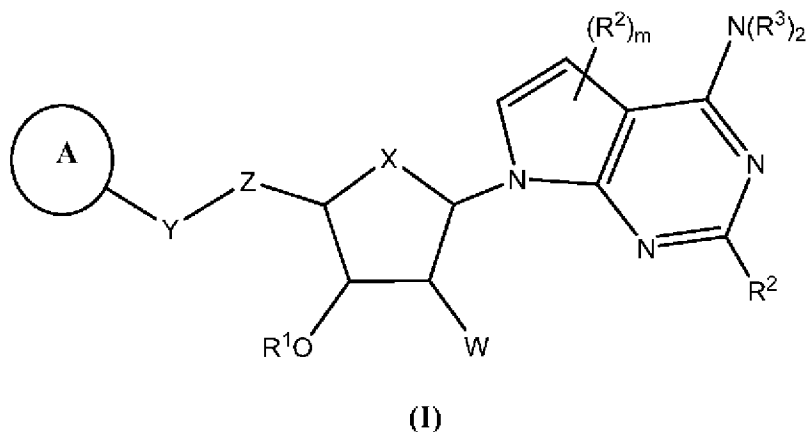
при условии, что соединением не является любое из следующих или его фармацевтически приемлемая соль:



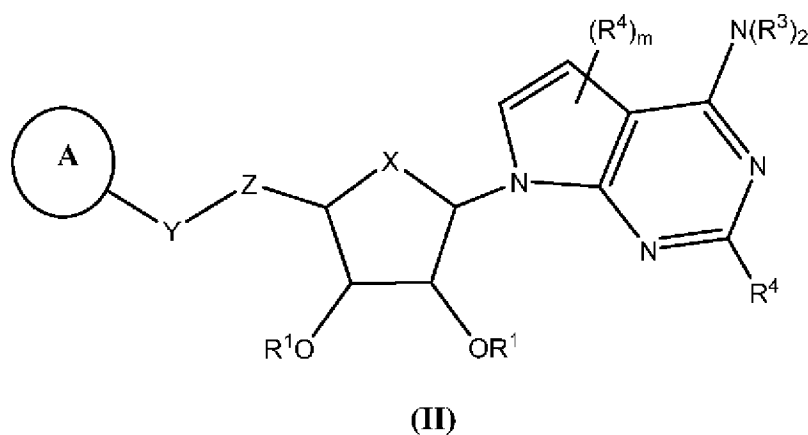
и



Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или (II):



, или



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X выбран из группы, включающей O и CH₂;

R¹ выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и -C(=O)-C₁₋₆-алкил;

W выбран из группы, включающей H, галоген, C₁₋₆-алкил и -NH₂;

Y выбран из группы, включающей O, S, C(R^a)₂ и NR^b;

R^a в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и галоген;

R^b означает H или C₁₋₆-алкил;

Z выбран из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил и C₂₋₆-алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 галогенов;

кольцо A выбрано из группы, включающей бензол, нафталин, 5- - 6-членное

моноциклическое гетероароматическое кольцо и 8- - 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, каждое из которых обязательно замещено с помощью от 1 до 4 независимо выбранных R^5 ;

R^2 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый обязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{2a}$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})_2$;

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил;

R^3 в каждом случае означает H или C_{1-6} -алкил, обязательно замещенный с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{3-6} -циклоалкил, фенил и галоген;

R^4 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$, $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый обязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{4a}$, $-C(=O)N(R^{4a})_2$ и $-N(R^{4a})_2$;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил;

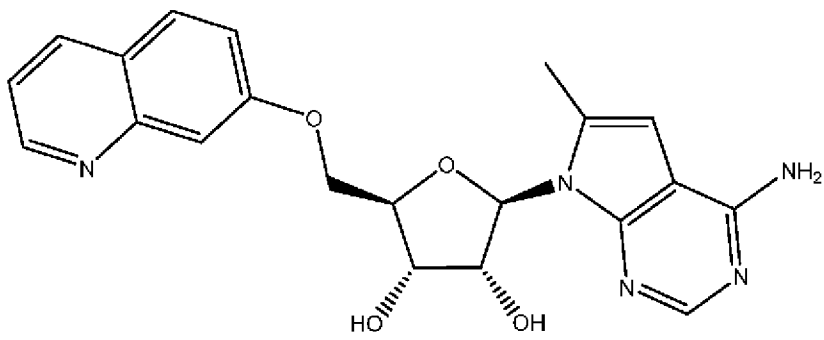
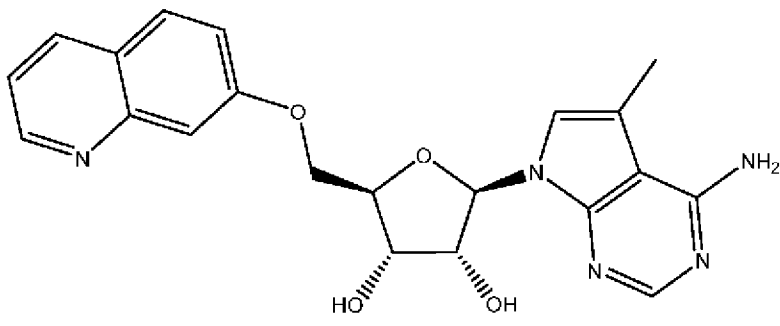
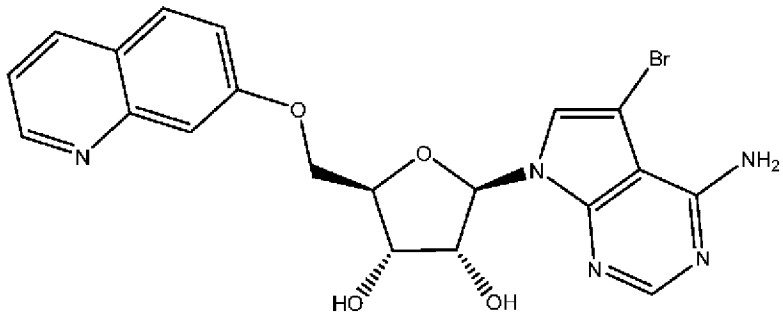
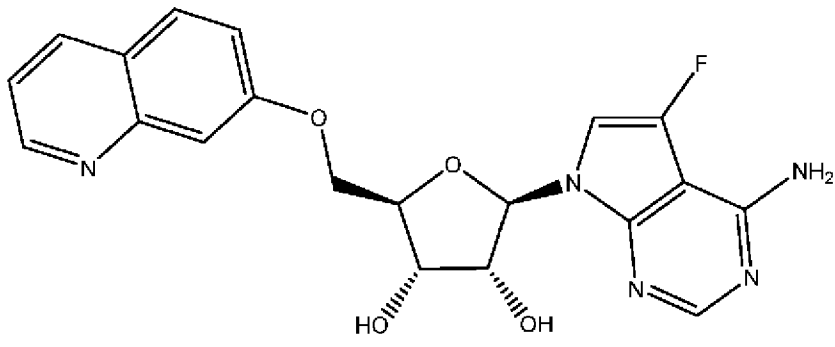
R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, $-C(=O)N(R^{5a})_2$, $-C(=O)R^{5a}$ и $-C(=O)OR^{5a}$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый обязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-C(O)R^{5a}$ и $-C(O)OR^{5a}$;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый обязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо

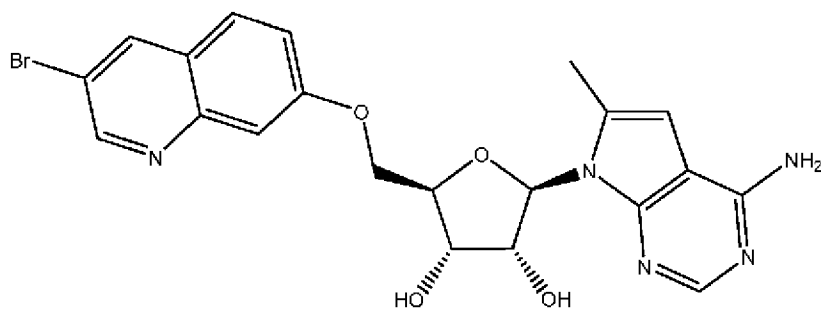
выбранных из группы, включающей галоген, -ОН, -СN, С₁₋₆-алкил, С₁₋₆-галогеналкил, С₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил; или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, С₁₋₄-алкил и С₁₋₄-галогеналкил; и

m равно 1 или 2,

при условии, что соединением не является любое из следующих или его фармацевтически приемлемая соль:



И



Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, реагирующего на ингибирование активности METTL3 у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также включает применение по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения нарушения, реагирующего на ингибирование активности METTL3. Также предложено соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения нарушения, реагирующего на ингибирование активности METTL3.

Другие особенности или преимущества очевидны из следующего подробного описания разных вариантов осуществления и также из прилагаемой формулы изобретения.

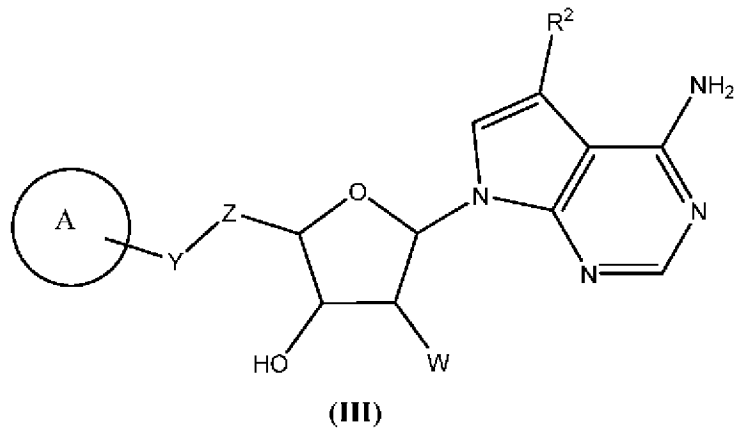
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Установлено, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы в качестве ингибиторов METTL3. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащиеся из композиции можно использовать для лечения аутоиммунных заболеваний, рака, воспалительных заболеваний и инфекционных заболеваний, таких как вирусные инфекции.

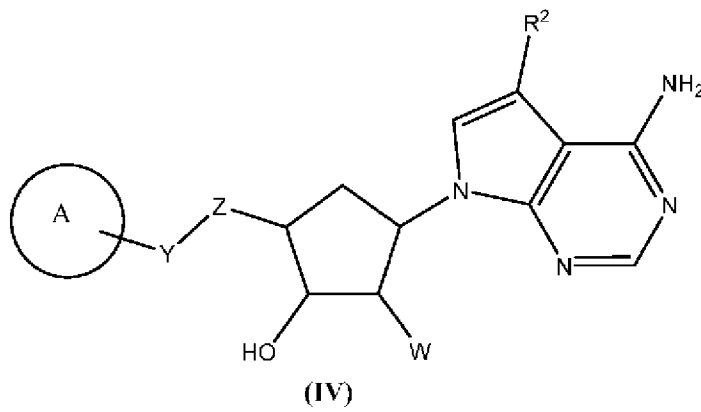
В первом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I') или (II') или его фармацевтически приемлемая соль, где определения переменных являются такими, как определено выше.

Во втором варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где определения переменных являются такими, как определено выше.

В третьем варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается следующей формулой:



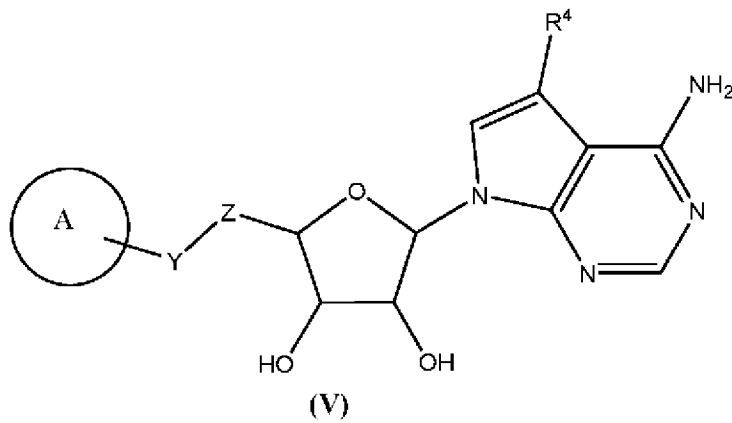
, или



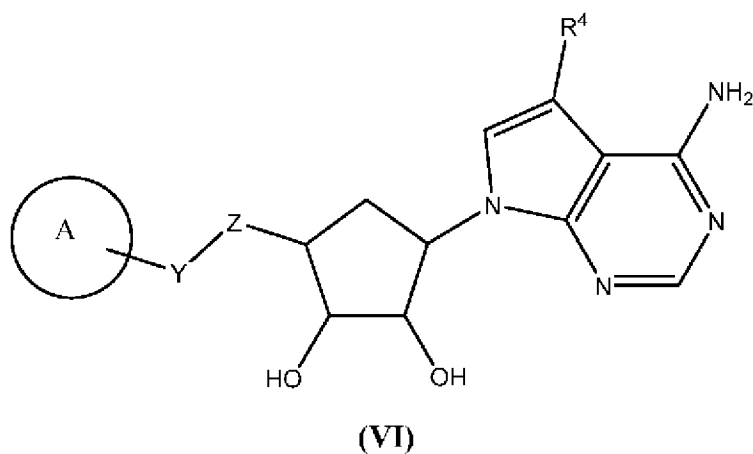
, ,

или его фармацевтически приемлемая соль; и определения переменных являются такими, как определено в первом варианте осуществления.

В четвертом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается следующей формулой:



, ,



или его фармацевтически приемлемая соль; и определения переменных являются такими, как определено в первом варианте осуществления.

В пятом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где Y означает O или C(R^a)₂ и R^a в каждом случае независимо означает H или галоген; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем или четвертом варианте осуществления.

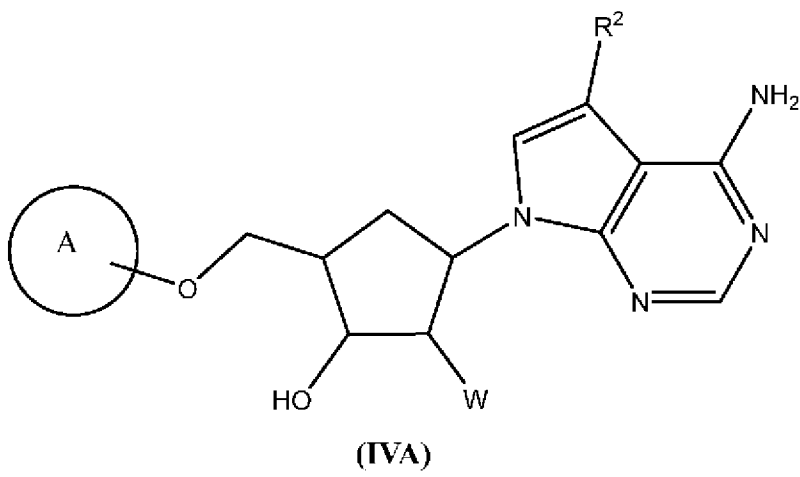
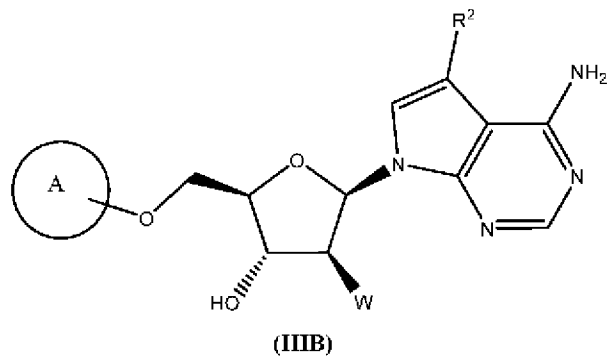
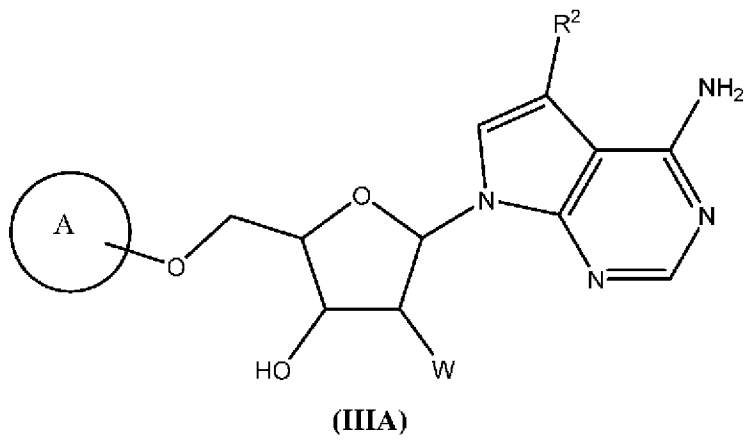
В шестом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где Y означает O; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления.

В седьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где Y означает CH₂; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления.

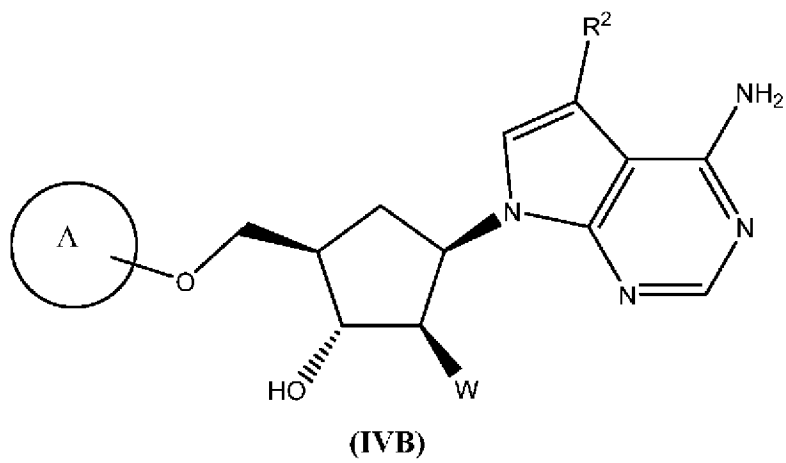
В восьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где Z выбран из группы, включающей C₁₋₄-алкил и C₂₋₄-алкенил, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 галогенов; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления.

В девятом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где Z означает CH₂; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления.

В десятом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается следующей формулой:

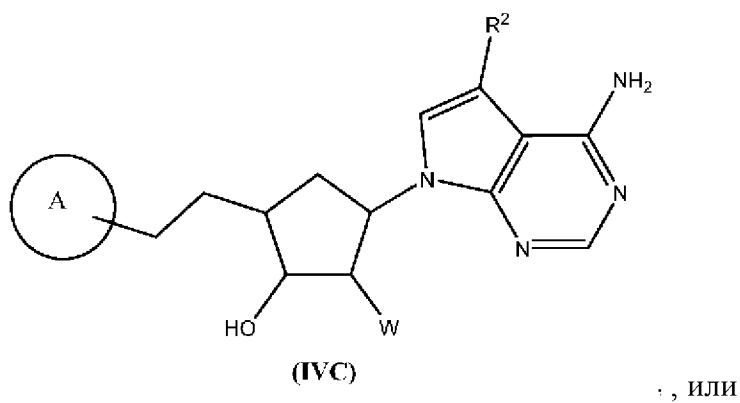
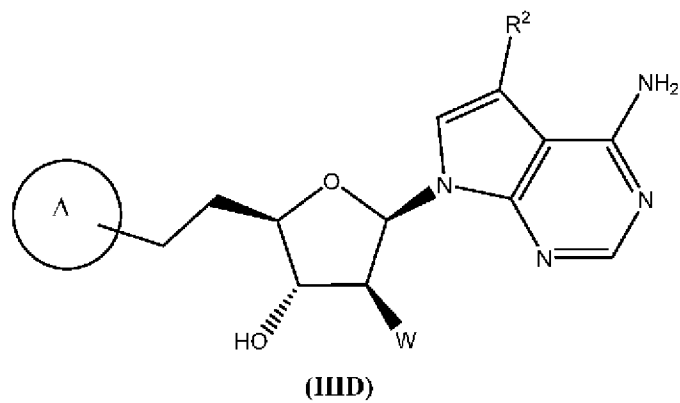
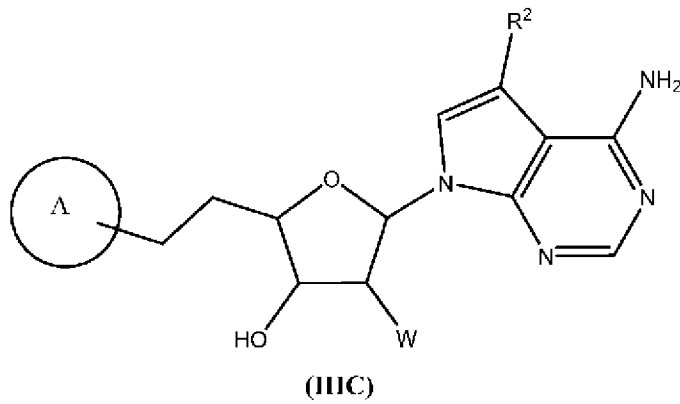


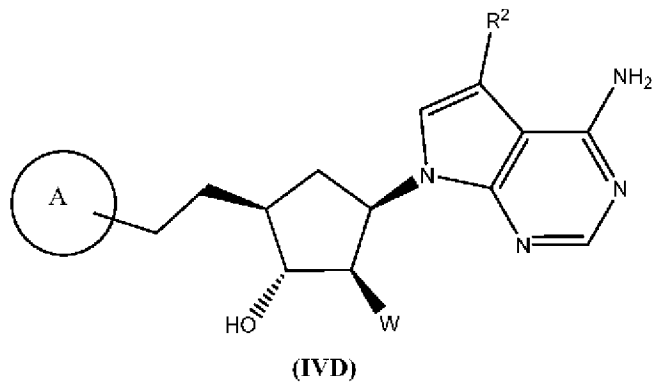
или



или его фармацевтически приемлемая соль; и определения других переменных являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

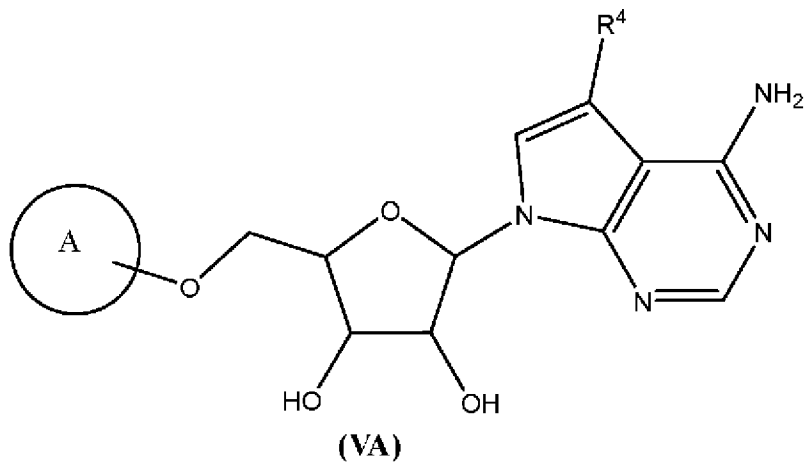
В одиннадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается следующей формулой:

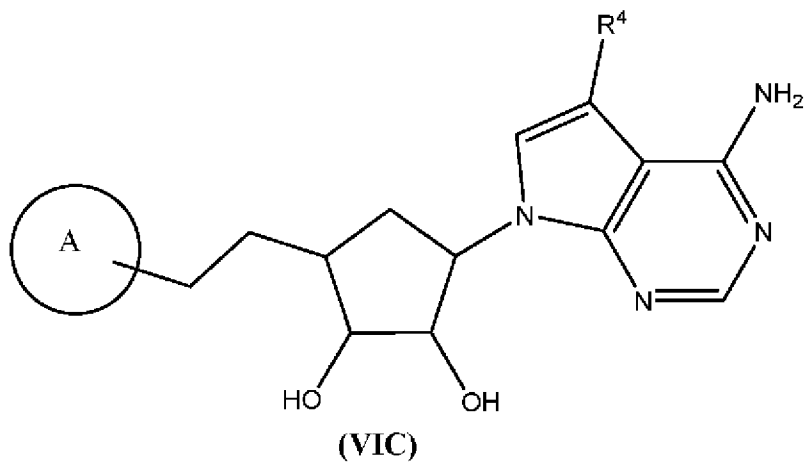
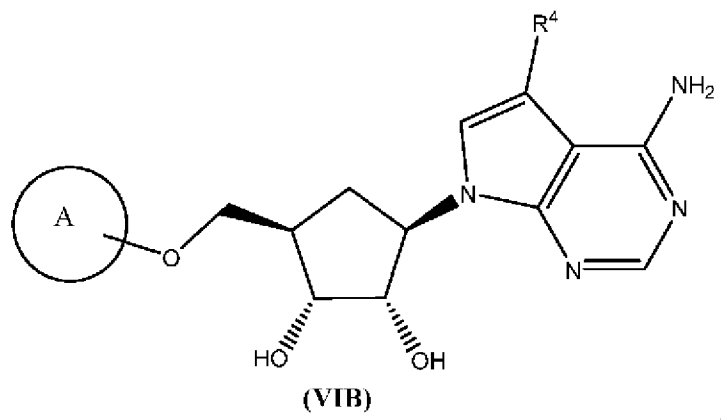
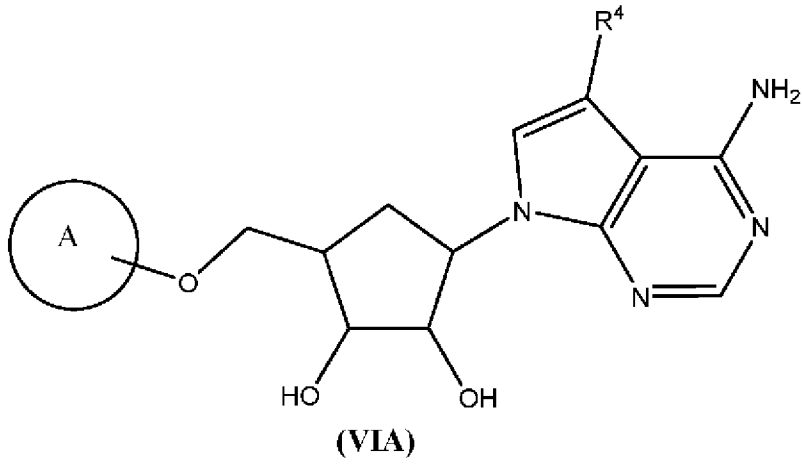
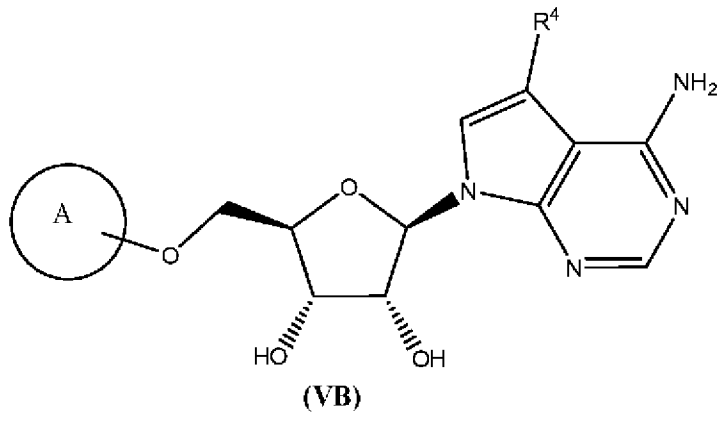




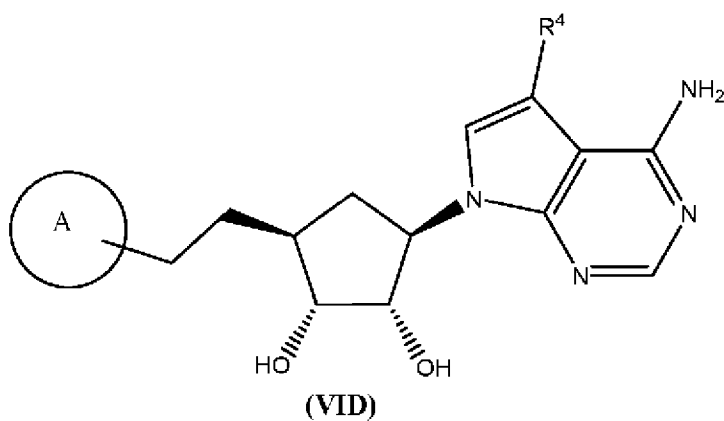
или его фармацевтически приемлемая соль; и определения других переменных являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В двенадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается следующей формулой:



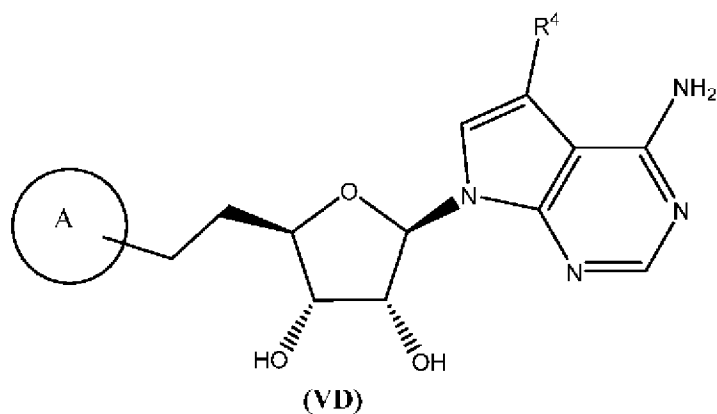
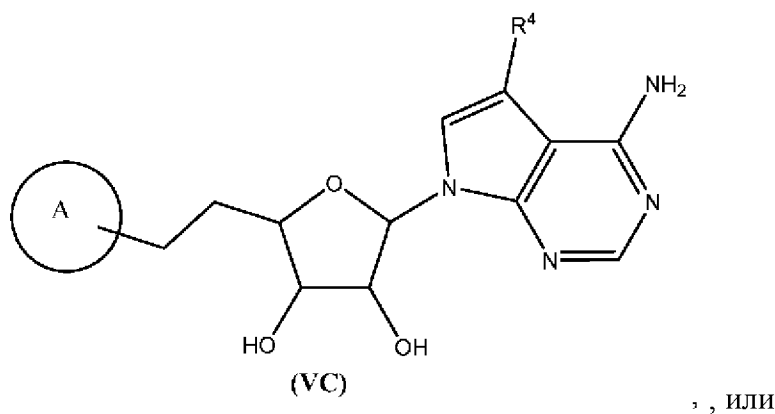


ИЛИ



или его фармацевтически приемлемая соль, где определения переменных являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В тринадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль; и определения других переменных являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В четырнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC) или (VID) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 9- - 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное с помощью от 1 до

4 независимо выбранных групп R⁵; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления.

В пятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIС) или (VIД) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, включающей хинолин, хиназолин, фталазин, хиноксалин, циннолин, нафтиридин, пиридопиримидин, пиридопиразин, птеридин, индол, изоиндол, индолизин, индазол, бензимидазол, бензотриазол, бензооксазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензофуран, изобензофуран, бензотиофен, бензотиадиазол, азаиндол, пурин, имидазопиридин, пирролопиримидин, имидазопиридазин, имидазопиразин, пиразолопиримидин, пиразолопиридин, пиразолотриазин, оксазолопиридин, изоксазолопиридин, тиазолопиридин, изотиазолопиридин, тиенопиридин, пиридин, пиперидин, и бензол, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 независимо выбранных R⁵; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления.

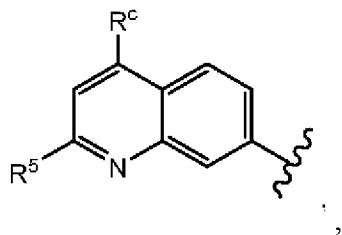
В шестнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIС) или (VIД) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, включающей хинолин, хиназолин, фталазин, хиноксалин, циннолин, нафтиридин, пиридопиримидин, пиридопиразин, птеридин, индол, изоиндол, индолизин, индазол, бензимидазол, бензотриазол, бензооксазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензофуран, изобензофуран, бензотиофен, бензотиадиазол, азаиндол, пурин, имидазопиридин, пирролопиримидин, имидазопиридазин, имидазопиразин, пиразолопиримидин, пиразолопиридин, пиразолотриазин, оксазолопиридин, изоксазолопиридин, тиазолопиридин, и изотиазолопиридин, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 независимо выбранных R⁵; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления.

В семнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIС) или (VIД) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, включающей хинолин, хиназолин, хиноксалин, бензоимидазол, бензотиазол, нафтиридин, индол, пирролопиримидин и индазол, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 независимо выбранных R⁵; и определения других переменных являются такими, как определено в шестнадцатом варианте осуществления.

В восемнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIС) или (VIД) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, включающей бензол, нафталин и пиридин; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления.

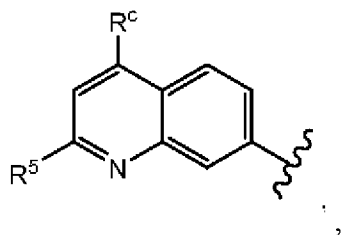
В девятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIС) или (VIД) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой хинолин, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 независимо выбранных R⁵; и определения других переменных являются такими, как определено в семнадцатом варианте осуществления.

В двадцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIС) или (VIД) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А описывается следующей формулой:



где R^c выбран из группы, включающей H, галоген, C₁₋₄-алкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, -OR^{cl} и -N(R^{cl})₂, где R^{cl} в каждом случае независимо означает H, C₁₋₄-алкил или C₃₋₆-циклоалкил, где C₁₋₄-алкил необязательно замещен C₃₋₆-циклоалкилом или фенилом; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления.

В двадцать первом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIС) или (VIД) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А описывается следующей формулой:



где R^c выбран из группы, включающей H, галоген, C₁₋₄-алкил, -OR^{cl} и -N(R^{cl})₂, и R^{cl}

в каждом случае независимо означает Н или C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный C_{3-6} -циклоалкилом или фенилом; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления.

В двадцать втором варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в двадцатом или двадцать первом или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c означает Н.

В двадцать третьем варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIС) или (VIД) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей Н, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-6} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-OR^{5a}$, $-C(=O)N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-6} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-6} -циклоалкил, $-N(R^{5a})_2$, фенил, галоген, $-OH$, $-NH_2$ и $-CN$; и

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей Н, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-OH$, $-NH_2$, фенил, $-SO_2C_{1-3}$ -алкил, $-OC_{1-3}$ -алкил, C_{1-3} -алкил и C_{3-8} -циклоалкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-4} -алкил и C_{1-4} -галогеналкил; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом или двадцать втором варианте осуществления.

В двадцать четвертом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIС) или (VIД) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей Н, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкинил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкинил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-6} -циклоалкил, фенил, галоген и $-CN$;

и

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -ОН, C_{1-3} -алкил и C_{3-8} -циклоалкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом или двадцать втором варианте осуществления.

В двадцать пятом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIC) или (VID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил и $-N(R^{5a})_2$; и R^{5a} в каждом случае независимо означает H или C_{1-6} -алкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем или двадцать четвертом варианте осуществления.

В двадцать шестом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД), (IVА), (IVВ), (IVС), (IVД), (VА), (VВ), (VС), (VД), (VIА), (VIВ), (VIC) или (VID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, Br, F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, -ОН, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2$ -циклопропил, $-NH$ -циклобутил, $-NHCH_2Ph$, $-N(CH_3)CH_2Ph$, $-NHPh$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH-C(=O)$ -циклопропил, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-C\equiv C-Ph$, имидазолил, пирролидинил, морфолинил и азетидинил; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором или двадцать третьем варианте осуществления.

В двадцать седьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIIД),

(IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC) или (VID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, Br, F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2$ -циклопропил, $-NHCH_2Ph$, $-N(CH_3)CH_2Ph$, $-NHPh$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH-C(=O)$ -циклопропил, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-C\equiv C-Ph$, имидазол, пирролидинил и морфолинил; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором или двадцать третьем варианте осуществления.

В двадцать восьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (I''), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC) или (VID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH$ -циклобутил и азетидинил; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором или двадцать третьем варианте осуществления.

В двадцать девятом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (I''), (I), (II), (III), (IV), (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID), (IVA), (IVB), (IVC), или (IVD) или его фармацевтически приемлемая соль, где W выбран из группы, включающей H и галоген; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом или двадцать восьмом варианте осуществления.

В тридцатом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в двадцать девятом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где W выбран из группы, включающей H и F.

В тридцать первом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (I''), (I), (II), (III), (IV), (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID), (IVA), (IVB), (IVC), или (IVD) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 означает H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с

помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-галогеналкил и C₃₋₆-циклоалкил; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, третьем, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом или тридцатом варианте осуществления.

В тридцать втором варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в тридцать первом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R² выбран из группы, включающей галоген, C₃₋₆-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C₃₋₆-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C₁₋₄-алкилом и C₁₋₄-галогеналкилом.

В тридцать третьем варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в тридцать первом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R² выбран из группы, включающей галоген, C₃₋₆-циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C₃₋₆-циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C₁₋₄-алкилом и C₁₋₄-галогеналкилом.

В тридцать четвертом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в тридцать первом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R² выбран из группы, включающей H, Br, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂-циклопропил, циклопропил, циклопентил, 1-метилимидазолил, дигидропирролил, 1-метил-1,2,3, 6-тетрагидропиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-2H-пиранил, 5-метилфуранил, 1-метилпиразолил, 1-этилпиразолил, 1-изопропилпиразолил, метилтетрагидропиридинил, пиридинил, 1-метилпирролидинил, 1-метилпиперидинил и дифторфенил.

В тридцать пятом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в тридцать первом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R² выбран из группы, включающей H, Br, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂-циклопропил, циклопропил, циклопентил, 1-метилимидазолил, дигидропирролил, 1-метил-1,2,3, 6-тетрагидропиридинил, тетрагидро-2H-пиранил, 1-метилпиразолил, 1-этилпиразолил, 1-изопропилпиразолил, метилтетрагидропиридинил, пиридинил, 1-метилпирролидинил, 1-метилпиперидинил и дифторфенил.

В тридцать шестом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в тридцать первом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R² выбран из группы, включающей циклопентил, тетрагидрофуранил, 5-метилфуранил и 1-метилпиразолил.

В тридцать седьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (I'), (II'), (I), (II), (V), (VI), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC) или (VID) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из группы,

включающей C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, -CN, -OR^{2a}, -N(R^{2a})₂, -C(O)N(R^{2a})₂, где C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂ и -N(R^{4a})₂; и

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил; и определения других переменных являются такими, как определено в первом, втором, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом или тридцатом варианте осуществления.

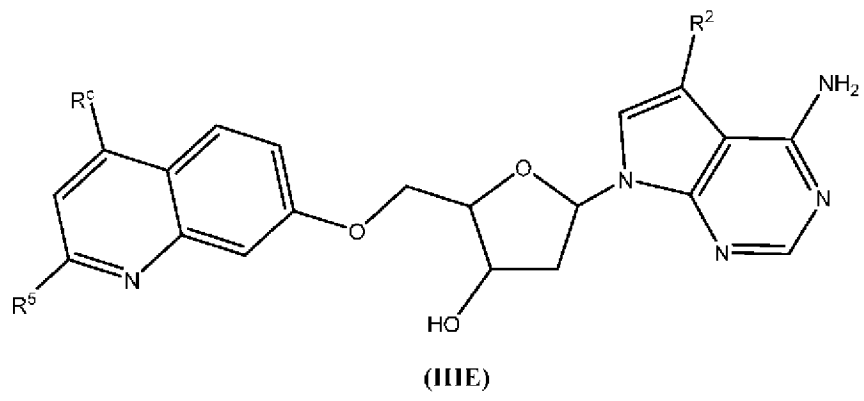
В тридцать восьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в тридцать седьмом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из группы, включающей галоген, C₃₋₆-циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C₃₋₆-циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C₁₋₄-алкилом и C₁₋₄-галогеналкилом.

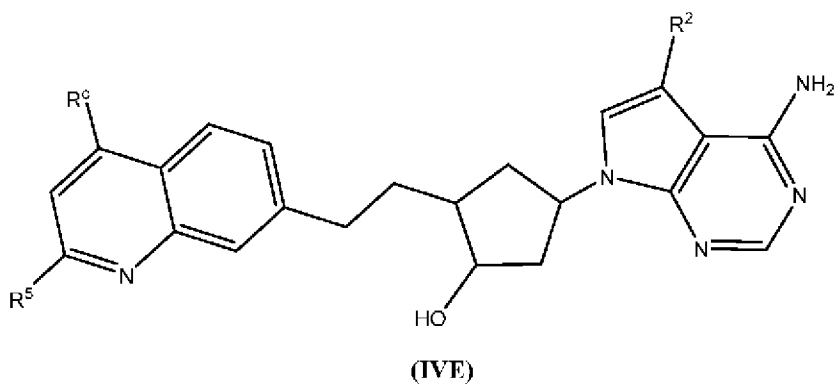
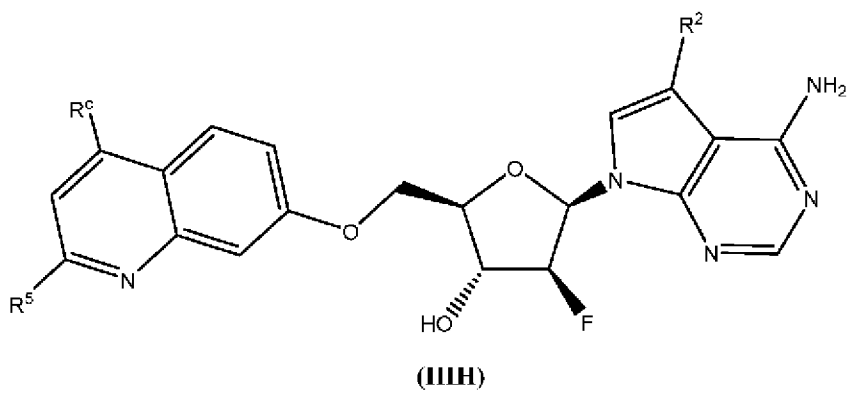
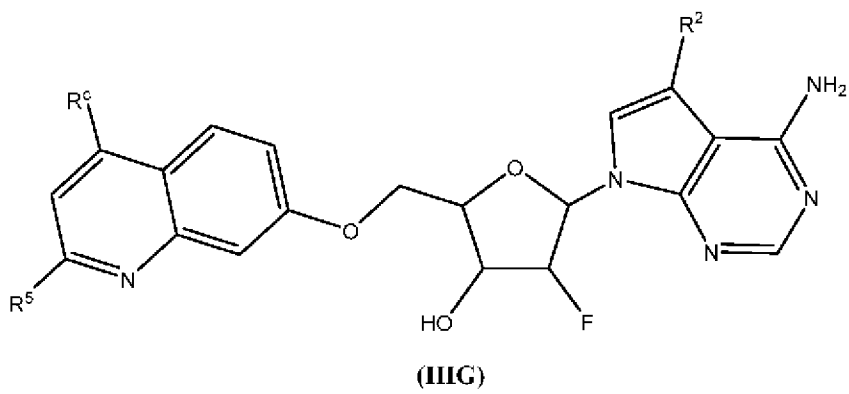
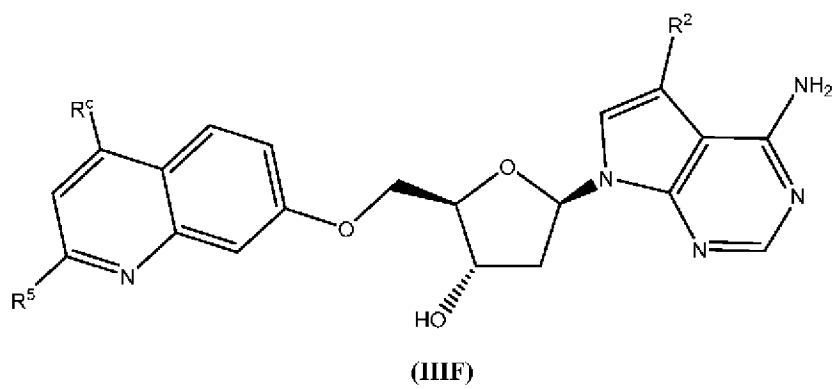
В тридцать девятом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в тридцать седьмом варианте осуществления, где R⁴ выбран из группы, включающей C₃₋₆-циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C₃₋₆-циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C₁₋₄-алкилом и C₁₋₄-галогеналкилом.

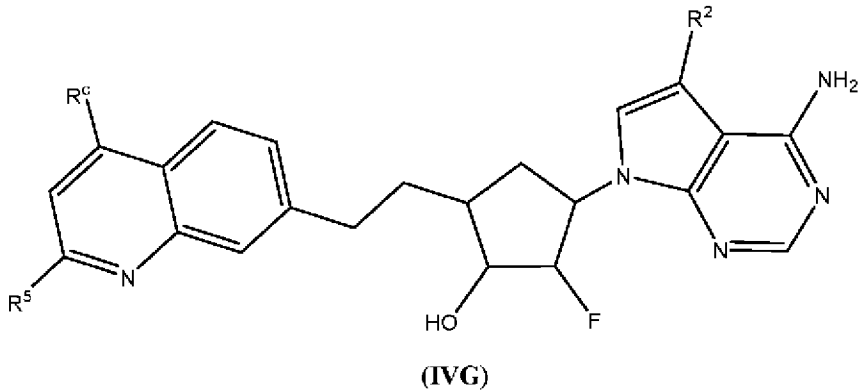
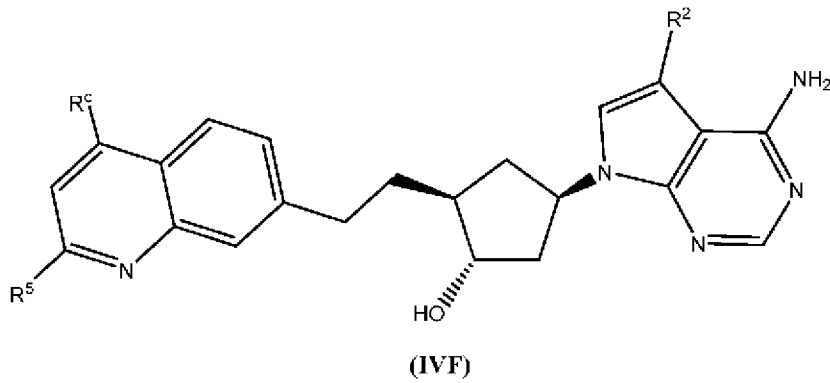
В сороковом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в тридцать седьмом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из группы, включающей H, Cl, Br, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, пропил, -CH₂-циклопентил, -CH₂-ОН, циклопентил, циклогексил, дифторциклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и метилпиразолил.

В сорок первом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в тридцать седьмом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из группы, включающей циклопентил и 1-метилпиразолил.

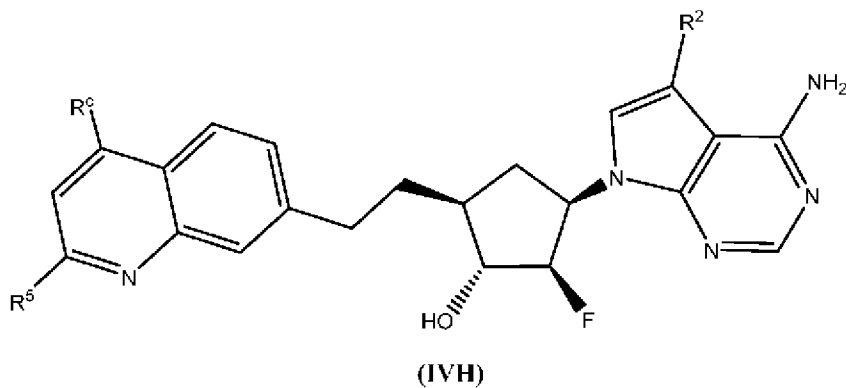
В сорок втором варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается следующей формулой:







или



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W означает H или F;

R² выбран из группы, включающей H, галоген, C₃₋₆-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C₃₋₆-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C₁₋₄-алкилом и C₁₋₄-галогеналкилом; и

R⁵ означает -N(R^{5a})₂;

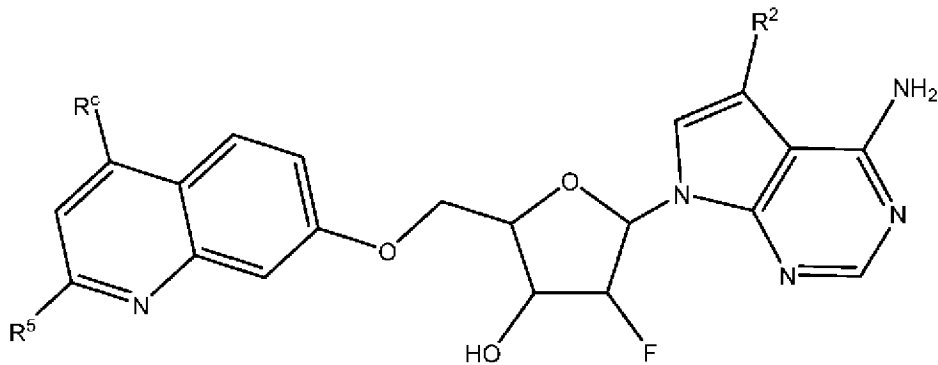
R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и C₃₋₆-циклоалкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O и N;

R⁶ выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-

циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-NR^{c1}C(=O)R^{c1}$, $-NR^{c1}C(=O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$; и

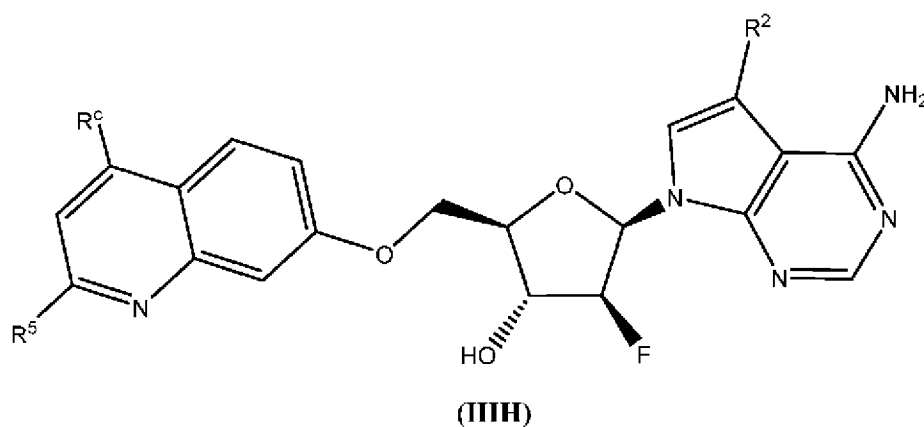
R^{c1} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OH, -CN, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-6} -циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, C_{1-4} -алкил и C_{1-4} -галогеналкил; и определения других переменных являются такими, как определено в первом варианте осуществления.

В сорок третьем варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается следующей формулой:



(III)

; или



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 выбран из группы, включающей H, галоген, C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C_{1-4} -алкилом и C_{1-4} -галогеналкилом; и

R^5 означает $-N(R^{5a})_2$;

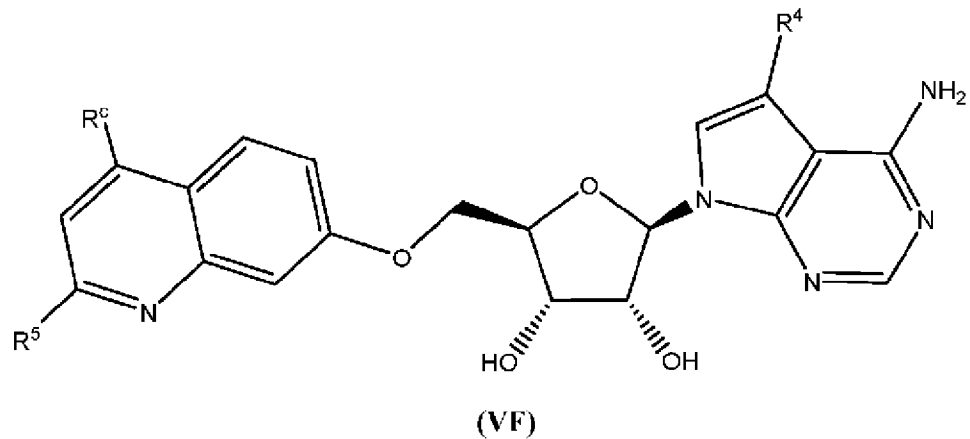
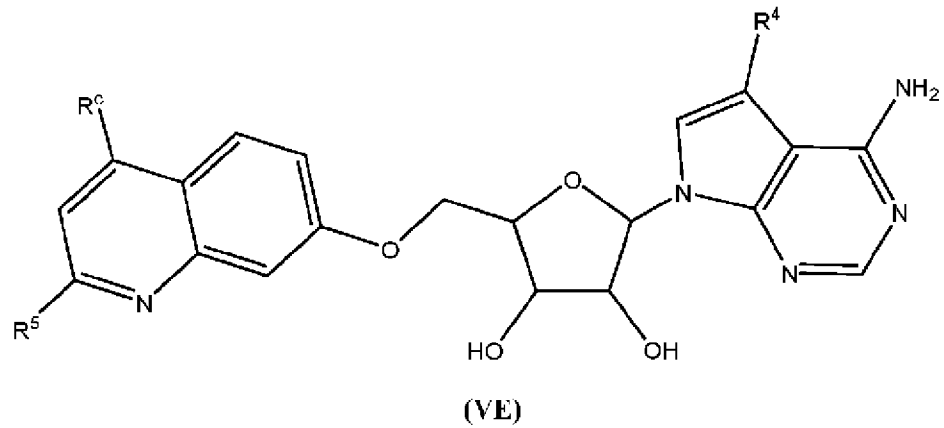
R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H и C_{1-6} -алкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O и N;

R^c выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-NR^{c1}C(=O)R^{c1}$, $-NR^{c1}C(=O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$; и

R^{c1} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OH, -CN, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-6} -циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, C_{1-4} -алкил и C_{1-4} -галогеналкил; и определения других переменных являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В сорок четвертом варианте осуществления настоящего изобретения соединение

описывается следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 выбран из группы, включающей H, галоген, C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C_{1-4} -алкилом и C_{1-4} -галогеналкилом;

R^5 означает $-N(R^{5a})_2$;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H и C_{1-6} -алкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O и N;

R^c выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-NR^{c1}C(=O)R^{c1}$, $-NR^{c1}C(=O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$; и

R^{c1} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{1-6} -

алкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -ОН, -CN, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, C₁₋₄-алкил и C₁₋₄-галогеналкил; и определения других переменных являются такими, как определено в первом или втором варианте осуществления.

В сорок пятом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (ШЕ), (ШF), (ШG), (ШН), (IVE), (IVF), (IVG), (IVH), (VE), или (VF) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c выбран из группы, включающей H, галоген, C₁₋₄-алкил и -N(R^{c1})₂, и R^{c1} в каждом случае независимо означает H или C₁₋₄-алкил; и определения других переменных являются такими, как определено в сорок втором, сорок третьем или сорок четвертом варианте осуществления.

В сорок шестом варианте осуществления настоящего изобретения соединение описывается формулой (ШЕ), (ШF), (ШG), (ШН), (IVE), (IVF), (IVG), (IVH), (VE), или (VF) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c означает H; и определения других переменных являются такими, как определено в сорок втором, сорок третьем или сорок четвертом варианте осуществления.

В сорок седьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в сорок втором, сорок третьем, сорок четвертом, сорок пятом или сорок шестом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где в формуле (ШЕ), (ШF), (ШG), (ШН), (IVE), (IVF), (IVG) или (IVH), R² означает циклопентил, 5-членный гетероциклоалкил или 5-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен C₁₋₄-алкилом; и в формуле (VE) или (VF), R⁴ означает циклопентил, 5-членный гетероциклоалкил или 5-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₄-алкил.

В сорок восьмом варианте осуществления настоящего изобретения соединение является таким, как определено в сорок седьмом варианте осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R² означает циклопентил, тетрагидрофуранил, фуранил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₄-алкил; и R⁴ означает циклопентил, тетрагидрофуранил, фуранил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₄-алкил.

В тридцать девятом варианте осуществления настоящего изобретения соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, выбрано из числа соединений таблицы 1 или его

фармацевтически приемлемая соль.

Определения

При использовании в настоящем изобретении термин "алкил" означает полностью насыщенный разветвленный или неразветвленный углеводородный фрагмент. Предпочтительно алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил или н-децил.

Количество атомов углерода в группе в настоящем изобретении задается префиксом "C_{x-xx}", где x и xx являются целыми числами. Например, "C₁₋₄-алкил" означает алкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода; и C₁₋₄-галогеналкил означает галогеналкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкенил" означает олефиновоненасыщенную разветвленную или линейную группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь. Предпочтительно алкенил содержит от 2 до 20 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода, или от 2 до 4 атомов углерода. Алкенильные группы включают, но не ограничиваются только ими, пропенил, 1,3-бутадиенил, 1-бутенил, гексенил, пентенил, гептенил, октенил и т. п.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкинил" означает ненасыщенную разветвленную или линейную группу, содержащую по меньшей мере одну тройную связь. Предпочтительно алкинил содержит от 2 до 20 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода, или от 2 до 4 атомов углерода. Алкинильные группы включают, но не ограничиваются только ими, пропилил, 1-бутинил, гексинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил и т. п.

При использовании в настоящем изобретении термин "карбоциклил" означает насыщенные или частично ненасыщенные (но не ароматические) моноциклические, бициклические или трициклические углеводородные группы, содержащие 3-14 атомов углерода, предпочтительно 3-9 или более предпочтительно 3-8 атомов углерода. Карбоциклилы включают конденсированные, мостиковые, или спирановые кольцевые системы. Термин "карбоциклил" включает циклоалкильные группы. Термин "циклоалкил" означает полностью насыщенные моноциклические, бициклические или трициклические углеводородные группы, содержащие 3-12 атомов углерода, предпочтительно 3-9, или более предпочтительно 3-8 атомов углерода. Типичные моноциклические карбоциклильные группы включают, но не ограничиваются только ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил или циклогексенил. Типичные бициклические карбоциклильные группы включают борнил, декагидронафтил,

бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, бицикло[1.1.1]пентан, или бицикло[2.2.2]октил. Типичные трициклические карбоциклические группы включают адамантил.

При использовании в настоящем изобретении термин "галогенциклоалкил" означает циклоалкил, определенный в настоящем изобретении, который замещен одним или большим количеством галогенидных групп, определенных в настоящем изобретении. Предпочтительно галогенциклоалкил может представлять собой моногалогенциклоалкил, дигалогенциклоалкил или полигалогенциклоалкил, включая пергалогенциклоалкил. Моногалогенциклоалкил может содержать один йодидный, бромидный, хлоридный или фторидный заместитель. Дигалогенциклоалкильные и полигалогенциклоалкильные группы могут быть замещены двумя или большим количеством одинаковых галогенидных групп или комбинацией разных галогенидных групп.

При использовании в настоящем изобретении термин "циклоалкенил" означает частично ненасыщенные моноциклические, бициклические или трициклические углеводородные группы, содержащие 3-12 кольцевых атомов углерода, предпочтительно 3-9 или более предпочтительно 3-8 атомов углерода, и содержащие одну или большее количество двойных связей. Типичные моноциклические циклоалкенильные группы включают, но не ограничиваются только ими, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил и т. п. Типичные бициклические циклоалкенильные группы включают, но не ограничиваются только ими, бицикло[2.2.1]гепт-5-енил и бицикло[2.2.2]окт-2-енил.

При использовании в настоящем изобретении термин "галогеналкил" означает алкил, определенный в настоящем изобретении, который замещен одним или большим количеством галогенидных групп, определенных в настоящем изобретении. Предпочтительно галогеналкил может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил или полигалогеналкил, включая пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один йодидный, бромидный, хлоридный или фторидный заместитель. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут быть замещены двумя или большим количеством одинаковых галогенидных групп или комбинацией разных галогенидных групп. Неограничивающие примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалогеналкил означает алкил, в котором все атомы водорода заменены атомами галогена. Предпочтительными галогеналкильными группами являются трифторметил и дифторметил.

"Галоген" может представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

Термин "арил" означает моноциклические, бициклические или трициклические ароматические углеводородные группы, содержащие от 6 до 14 кольцевых атомов углерода. В одном варианте осуществления термин арил означает моноциклические или бициклические ароматические углеводородные группы, содержащие от 6 до 10 атомов

углерода. Типичные примеры арильных групп включают фенил (Ph), нафтил, флуоренил и антраценил.

Термин "арил" также означает бициклическую или трициклическую группу, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и конденсировано с одним или двумя неароматическими углеводородными кольцами. Неограничивающие примеры включают тетрагидронафталин, дигидронафталинил и инданил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероциклил" означает насыщенную или ненасыщенную неароматическую моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, которая содержит от 3 до 15 кольцевых элементов по меньшей мере одним из которых является гетероатом, и до 10 из которых могут быть гетероатомами, где гетероатомы независимо выбраны из группы, включающей O, S и N, и где N и S могут быть необязательно окислены в разные состояния окисления. В одном варианте осуществления гетероциклил является 3-8-членным моноциклическим. В другом варианте осуществления гетероциклил является 6-12-членным бициклическим. В еще одном варианте осуществления гетероциклил является 10-15-членной трициклической кольцевой системой. Гетероциклильная группа может быть присоединена через гетероатом или атом углерода. Гетероциклилы включают конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Термин "гетероциклил" включает гетероциклоалкильные и гетероциклоалкенильные группы. Термин "гетероциклоалкил" означает полностью насыщенный моноциклический, бициклический или трициклический гетероциклил, содержащий 3-15 кольцевых элементов, по меньшей мере одним из которых является гетероатом, и до 10 из которых могут быть гетероатомами, где гетероатомы независимо выбраны из группы, включающей O, S и N, и где N и S могут быть необязательно окислены в разные состояния окисления. В одном варианте осуществления гетероциклил является 4-7-членным гетероциклоалкилом. Примеры гетероциклилов включают дигидрофуранил, [1,3]диоксолан, 1,4-диоксан, 1,4-дителиан, пиперазинил, 1,3-диоксолан, имидазолидинил, имидазолинил, пирролидин, дигидропиран, оксатиолан, дителиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дителиан, оксатианил, тиоморфолинил, оксиранил, азиридилил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, азепинил, оксапинил, оксазепинил и диазепинил. Термин "гетероциклоалкенил" означает частично ненасыщенный моноциклический, бициклический или трициклический гетероциклил, содержащий 3-15 кольцевых элементов, по меньшей мере с одной двойной связью и по меньшей мере одним из кольцевых элементов является гетероатом, и до 10 из которых могут быть гетероатомами, где гетероатомы независимо выбраны из группы, включающей O, S и N, и где N и S могут быть необязательно окислены в разные состояния окисления. В одном варианте осуществления гетероциклил является 4-7-членным гетероциклоалкенилом. Примеры гетероциклоалкенила включают 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2-дигидропиридинил, 1,4-дигидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 1,4,5,6-тетрагидропиримидинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, 2-имидазолинил, 2-пиразолинил, 3,4-дигидро-2H-пиран,

дигидрофуранил, фтордигидрофурил, дигидротиенил и дигидротиопиранил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероарил" означает 5-14 членную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 10 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O или S, где N и S могут быть необязательно окислены в разные состояния окисления и где по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе является ароматическим. В одном варианте осуществления гетероарил представляет собой 5- - 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают пиридил, тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил и тетразолил. В другом варианте осуществления гетероарил представляет 8- - 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо. Примеры бициклических гетероарильных групп включают хинолинил, хинозалинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридопиримидинил, пиридопиразинил, птеридинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, индазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, бензотиадиазолил, азаиндолил, пурин, имидазопиридинил, пирролопиримидинил, имдазопиридазинил, имдазопиразинил, пиразолопиримидинил, пиразолопиридинил, пиразолотриазинил, оксазолопиридинил, изоксазолопиридинил, тиазолопиридинил, изотиазолопиридинил, индолил, бензофуранил, хинолил, изохинолил индазолил, индолинил, изоиндолил, индолизинил, бензамидазолил и хинолинил.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкоксигруппа" означает алкил-O-, где алкил определен выше в настоящем изобретении. Типичные примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются только ими, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, 2-пропоксигруппу, бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, пентилоксигруппу, гексиллоксигруппу, циклопропилоксигруппу, циклогексиллоксигруппу и т. п. Предпочтительно, если алкоксигруппы содержат примерно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно примерно 1-4 атомов углерода.

Термин "бициклическая" или "бициклическая кольцевая система" при использовании в настоящем изобретении может включать конденсированную кольцевую систему, мостиковую кольцевую систему или спирановую кольцевую систему.

Термин "конденсированная кольцевая система" при использовании в настоящем изобретении означает кольцевую систему, которая содержит 2 или 3 кольца (предпочтительно 2 кольца), независимо выбранные из группы, включающей карбоциклические, гетероциклические, арильные или гетероарильные кольца, которые с одной стороны являются общими и образуют конденсированную кольцевую систему и могут содержать 4-15 кольцевых элементов, предпочтительно 5-10 кольцевых элементов. Примеры конденсированных кольцевых систем включают октагидроизохинолин-2(1H)-ил, 2,3-дигидро-1H-инденил, октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиразинил и декагидроизохинолинил).

Термин "мостиковая кольцевая система" при использовании в настоящем изобретении означает кольцевую систему, которая содержит карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, где два несоседних атома кольца соединены (связаны) одним или большим количеством (предпочтительно одним - тремя) атомов. Мостиковая кольцевая система может содержать более одного мостика в кольцевой системе (например, алмаз). Мостиковая кольцевая система может содержать 6-10 кольцевых элементов, предпочтительно 7-10 кольцевых элементов. Примеры мостиковых кольцевых систем включают алмаз, 9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, бицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.1]гептанил, (1R,5S)-бицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.3.1]нонанил и бицикло[2.2.1]гептанил. Более предпочтительно, если мостиковая кольцевая система выбрана из группы, включающей 9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил и бицикло[2.2.2]октанил.

Термин "спирановая кольцевая система" при использовании в настоящем изобретении означает кольцевую систему, которая содержит два кольца, каждое из которых независимо выбрано из группы, включающей карбоциклическое или гетероциклическое, где две кольцевые структуры содержат один общий атом. Спирановые кольцевые системы содержат от 5 до 14 кольцевых элементов. Примеры спирановых кольцевых систем включают 2-азаспиро[3.3]гептанил, спиро[3.3]пентанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,7-диазапиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 6-окса-9-азаспиро[4.5]деканил, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил, 5-азаспиро[2.3]гексанил и 2,8-диазапиро[4.5]деканил.

Термин "спирогетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает гетероциклоалкил, который содержит один кольцевой атом, общий с группой, к которой он присоединен. Спирогетероциклоалкильные группы могут содержать от 3 до 15 кольцевых элементов. В предпочтительном варианте осуществления спирогетероциклоалкил содержит от 3 до 8 кольцевых атомов, выбранных из группы, включающей углерод, азот, серу и кислород, и является моноциклическим.

В случае, если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, является достаточно основным или кислым, чтобы образовать стабильные соли присоединения с кислотой или основанием, может быть благоприятным приготовление и введение соединений в виде фармацевтически приемлемых солей. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли присоединения с органической кислотой, образованные с кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат или α -глицерофосфат. Также можно получить неорганические соли, включая гидроксид, сульфат, нитрат, бикарбонат и карбонат.

Фармацевтически приемлемые соли можно получить по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники, например, по реакции достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой с получением физиологически приемлемого аниона. Также можно получить соли щелочных металлов (например, натрия,

калия или лития) или щелочноземельных металлов (например, кальция) с карбоновыми кислотами.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения с основанием можно получить из неорганических и органических оснований. Соли неорганических оснований могут включать, но не ограничиваются только ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция или магния. Соли органических оснований могут включать, но не ограничиваются только ими, соли первичных, вторичных или третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенные алкил)амины, три(замещенные алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкенил амины, замещенные алкениламины, ди(замещенные алкенил)амины, три(замещенные алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенные циклоалкиламин, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенные циклоалкениламин, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероарил амины, тригетероарил амины, гетероциклоалкиламины, дигетероциклоалкиламины, тригетероциклоалкил амины или смешанные ди- и триамины, в которых по меньшей мере два из заместителей амина могут быть разными могут представлять собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил и т. п. Также включены амины, в которых два или три заместителя вместе с атомом азота аминогруппы образуют гетероциклоалкильную или гетероарильную группу. Неограничивающие примеры аминов могут включать, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, trimethamine, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин или N-этилпиперидин и т. п. Можно использовать другие производные карбоновых кислот, например, амиды карбоновых кислот, включая карбоксамиды, низшие алкилкарбоксамиды или диалкилкарбоксамиды и т. п.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем изобретении, могут содержать в молекуле один или большее количество асимметрических центров. В соответствии с настоящим изобретением любую структуру, для которой не указана стереохимическая конфигурация, следует понимать, как включающую все разные стереоизомеры (например, диастереоизомеры и энантиомеры) в чистом или в основном чистом виде, а также их смеси (такие как рацемические смеси или энантиомерно обогащенные смеси). В данной области техники хорошо известно, как получить такие оптически активные формы (например, разделением рацемической формы по методикам перекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных веществ, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с использованием хиральной

стационарной фазы).

Если конкретный стереоизомер соединения указан с помощью названия или структуры, стереохимическая чистота соединений равна не менее 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. "Стереохимическая чистота" означает содержание в мас.% искомого стереоизомера в пересчете на полную массу всех стереоизомеров.

Если конкретный энантиомер соединения указан с помощью названия или структуры, стереохимическая чистота соединений равна не менее 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. "Стереохимическая чистота" означает содержание в мас.% искомого энантиомера в пересчете на полную массу всех стереоизомеров.

Если стереохимическая конфигурация раскрытого соединения указана или изображена с помощью структуры и названная или изображенная структура включает более одного стереоизомера (например в виде пары диастереоизомеров), следует понимать, что включены один из указанных стереоизомеров или любая смесь указанных стереоизомеров. Также следует понимать, что стереохимическая чистота названных или изображенных стереоизомеров равна не менее 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. Стереохимическая чистота означает содержание в мас.% искомым стереоизомеров, включенных по названию или структуре, в пересчете на полную массу всех стереоизомеров.

Если раскрытое соединение указано или изображено с помощью структуры без указания стереохимической конфигурации и соединение содержит один хиральный центр, следует понимать, что название или структура включает один энантиомер соединения в чистом или в основном в чистом виде, а также их смеси (такие как рацемические смеси соединения и смеси, обогащенные одним энантиомером по сравнению с соответствующим его оптическим изомером).

Если раскрытое соединение указано или изображено с помощью структуры без указания стереохимической конфигурации и, например, соединение содержит по меньшей мере два хиральных центра, следует понимать, что название или структура включает один стереоизомер в чистом или в основном в чистом виде, а также их смеси (такие как смеси стереоизомеров и смеси стереоизомеров, в которых один или большее количество стереоизомеров обращены по сравнению с другим стереоизомером (стереоизомерами)).

Раскрытые соединения могут существовать в таутомерных формах и смесях и включены отдельные разделенные таутомеры. Кроме того, некоторые соединения могут обладать полиморфизмом.

Также следует понимать, что соединения, которые описываются одной и той же молекулярной формулой, но различаются по природе или последовательности связывания своих атомов или расположению своих атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются "стереоизомерами", например, диастереоизомеры, энантиомеры и

атропоизомеры. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать один или большее количество асимметрических центров; поэтому такие соединения можно получить в виде отдельных (*R*)- или (*S*)-стереоизомеров по каждому асимметрическому центру или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает все стереоизомеры и их смеси, рацемические или иные. Если в структуре имеется один хиральный центр, но не указана конкретная стереохимическая конфигурация этого центра, эта структура включает оба энантиомера, по отдельности или в виде смеси энантиомеров. Если в структуре имеются более одного хирального центра, но не указаны конкретные стереохимические конфигурации этих центров, эта структура включает все энантиомеры и диастереоизомеры, по отдельности или в виде смеси. Методики определения стереохимической конфигурации и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к дейтерированным соединениям, описанным в настоящем изобретении или их фармацевтически приемлемым солям.

Другим вариантом осуществления является фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, обладают модулирующей активностью по отношению к METTL3. В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, обладают ингибирующей активностью по отношению к METTL3. В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, являются селективными ингибиторами METTL3. В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, обладают ингибирующей активностью по отношению к METTL3, которая больше, чем ингибирующая активность по отношению к другим белковым мишеням, таким как протеин аргинин N-метилтрансфераза 5 (PRMT5). В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, обладают ингибирующей активностью по отношению к METTL3, которая не менее, чем в 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 400 или 1000 больше, чем их ингибирующая активность по отношению к PRMT5.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы METTL3, описанные в настоящем изобретении, обладают значением IC_{50} , которое меньше 1 мкМ, меньше 750 нМ, меньше 500 нМ, меньше 250 нМ или меньше 100 нМ.

При использовании в настоящем изобретении "модулирующая активность по отношению к METTL3" означает способность соединения или композиции вызывать регистрируемое изменение активности METTL3 *in vivo* или *in vitro* (например, составляющее не менее 10% увеличение или уменьшение активности METTL3, определенное с помощью данного анализа, такого как биоанализ, описанный в примерах и известный в данной области техники). Снижение активности METTL3 является

ингибирующей активностью по отношению к METTL3.

Способы применения

В одном объекте настоящего изобретения раскрыт способ лечения заболевания или нарушения, реагирующего на ингибирование активности METTL3 у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления заболеванием или нарушением является инфекция, такая как, вирусная инфекция. В предпочтительном варианте осуществления вирусная инфекция вызвана вирусом RNA или ретровирусом. Примеры вирусных инфекций включают, но не ограничиваются только ими, лихорадку денге, желтую лихорадку, японский энцефалит, вирус Зика, вирус Эбола, тяжелый острый респираторный синдром (SARS), бешенство, HIV, грипп, гепатит С, гепатит Е, лихорадка Западного Нила, полиомиелит, корь, COVID-19 и ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV).

В одном варианте осуществления заболеванием или нарушением является рак.

Термин "рак" включает заболевания или нарушения, включающие аномальный рост и/или пролиферацию клеток.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, включающей глиобластома, лейкоз, рак желудка, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак эндометрия, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак почки, рак легких, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак пищевода/верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, рак печени, рак кости, острый лимфолейкоз, неходжкинская лимфома (NHL), множественная миелома, мезотелиома и саркома.

В предпочтительном варианте осуществления раком является острый миелолейкоз.

При использовании в настоящем изобретении термины "субъект" и "пациент" можно использовать взаимозаменяемым образом и они означают млекопитающего, нуждающегося в лечении, например, домашних животных (например, собак, кошек и т. п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и т. п.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и т. п.). Обычно субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

При использовании в настоящем изобретении термин "лечение" или "лечить" означает обеспечение желательного фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, который включает обеспечение, частично или в основном, одного или большего количества следующих результатов: частичное или полное устранение проявления заболевания, нарушения или синдрома; смягчение или улучшение клинического симптома или показателя, связанного с нарушением; или задержку, подавление или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, нарушения или синдрома.

Эффективная доза соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая субъекту, может равняться 10 мкг - 500 мг.

Введение соединения, описанного в настоящем изобретении, или его

фармацевтически приемлемой соли млекопитающему включает любую подходящую методику доставки. Введение соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему включает введение соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, местно, энтерально, парентерально, чрескожно, через слизистую оболочку, путем ингаляции, интрацистернально, эпидурально, интравагинально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно или в стекловидное тело млекопитающему. Введение соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему также включает введение местно, энтерально, парентерально, чрескожно, через слизистую оболочку, путем ингаляции, интрацистернально, эпидурально, интравагинально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно или в стекловидное тело млекопитающему соединения, которое подвергается метаболизму внутри или на поверхности тела млекопитающего с превращением в соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль.

Таким образом, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанное в настоящем изобретении, можно системно вводить, например, перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем, таким как инертный разбавитель, или усвояемым пищевым носителем. Их можно помещать в твердые или мягкие желатиновые капсулы, можно прессовать в таблетки или можно включать непосредственно в пищу пищевого рациона пациента. Для перорального терапевтического введения соединения или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем изобретении, можно объединить с одним или большим количеством инертных наполнителей и использовать в виде проглатываемой таблетки, защечной таблетки, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов или облаток и т. п. Такие композиции и препараты должны содержать не менее примерно 0,1% активного соединения. Содержание композиций и препаратов, разумеется, может меняться и обычно может составлять от примерно 2 до примерно 60% от массы данной разовой дозированной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически применимых композициях может быть таким, чтобы обеспечивалась эффективная доза.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т. п. могут включать следующее: связующие, такие как трагакантовая камедь, камедь акации, кукурузный крахмал или желатин; инертные наполнители, такие как дикальцийфосфат; разрыхляющий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т. п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; или подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или вкусовое вещество.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить внутривенно или внутривентриально путем вливания или инъекции. Растворы активного соединения или его солей можно приготовить в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом.

Типичные фармацевтические дозированные формы для инъекции или вливания

могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые адаптированы для незапланированного получения стерильных растворов или дисперсий для инъекции или вливания. Во всех случаях конечная дозированная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной при условиях приготовления и хранения.

Стерильные растворы для инъекции можно получить путем включения активного соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель при необходимости с разными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекции предпочтительными методиками приготовления могут быть методики вакуумной сушки и сушки вымораживанием, которые могут дать порошок активного ингредиента с добавлением любого дополнительного необходимого ингредиента, содержащегося в ранее стерильно профильтрованных растворах.

Типичные твердые носители могут включать тонкоизмельченные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и т. п. Применимые жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем изобретении, можно растворить или диспергировать в эффективных количествах, необязательно с использованием нетоксичных поверхностно-активных веществ.

Применимые дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем изобретении, можно определить путем сопоставления их активности *in vitro* и активности *in vivo* на моделях на животных. Методики экстраполяции эффективных для мышей и других животных доз на людей известны в данной области техники; например, см. патент U.S. № 4938949, который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем изобретении, необходимое для применения для лечения, может меняться не только в зависимости от конкретной выбранной соли, но и от пути введения, природы подвергающегося лечению патологического состояния и возраста и состояния здоровья пациента и в конечном счете остается на решении лечащего врача или клинициста. Однако обычно доза может находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем изобретении, можно с удобством вводить в разовой дозированной форме; например, содержащей от 0,01 до 10 мг или от 0,05 до 1 мг активного ингредиента в разовой дозированной форме. В некоторых вариантах осуществления может быть подходящей доза, равная 5 мг/кг или менее.

Желательная доза с удобством может быть представлена в виде одной дозы или в виде разделенных доз, вводимых через подходящие интервалы.

Раскрытый способ может включать набор, содержащий соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем изобретении, и инструкции, в которых может быть описано введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем изобретении, или композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем изобретении, в клетку или субъекту. Это следует понимать, как включение других вариантов осуществления наборов, которые известны специалистам в данной области техники, такие как набор, содержащий (такой как стерильный) растворитель для растворения или суспендирования соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем изобретении, или композиции до введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем изобретении, или композиции в клетку или субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъектом может быть человек.

Примеры

Описание приборов (и условий)

1. Спектры ^1H NMR или ^{19}F NMR, NOESY снимали на Bruker AV β 400.
2. Исследования с помощью LCMS проводили с помощью системы Agilent 1200 HPLC/6100 SQ при следующих условиях:

Методика А: Подвижная фаза: А: вода (0,01%TFA) В: ацетонитрил (0,01%TFA); Градиентный режим: от 5%В до 95%В за 1,4 мин, 95%В в течение 1,6 мин (полное время эксперимента: 3 мин); Скорость потока: 2,0 мл/мин; Колонка: SunFire C18, 4,6 \times 50 мм, 3,5 мкм; Температура колонки: 40 $^\circ\text{C}$. Детекторы: ADC ELSD, DAD(214 нм и 254 нм), ES-API.

Методика В: Подвижная фаза: А: вода (10 мМ NH_4HCO_3) В: ацетонитрил; Градиентный режим: от 5% до 95%В за 1,4 мин, 95%В в течение 1,6 мин (полное время эксперимента: 3 мин); Скорость потока: 2,0 мл/мин; Колонка: XBridge C18, 4,6 \times 50 мм, 3,5 мкм; Температура колонки: 40 $^\circ\text{C}$. Детекторы: ADC ELSD, DAD(214 нм и 254 нм), MSD (ES-API).

3. HPLC проводили с помощью Agilent LC 1200 series.

Методика А: Подвижная фаза: А: вода (0,01%TFA) В: ацетонитрил (0,01%TFA); Градиентный режим: от 5%В до 95%В за 9,5 мин, 95%В в течение 5 мин (полное время эксперимента: 14,5 мин); Скорость потока: 1,0 мл/мин; Колонка: SunFire C18, 4,6 \times 100 мм, 3,5 мкм; Температура колонки: 40 $^\circ\text{C}$. Детекторы: ADC ELSD, DAD(214 нм и 254 нм), ES-API.

4. Препаративная HPLC:

Прибор: Gilson 281 (PHG-009)

Колонка: Xtimate Prep C18 10 мкм 21,2 \times 250 мм

Методика А: Подвижная фаза: А: вода (0,01%FA) В: ацетонитрил

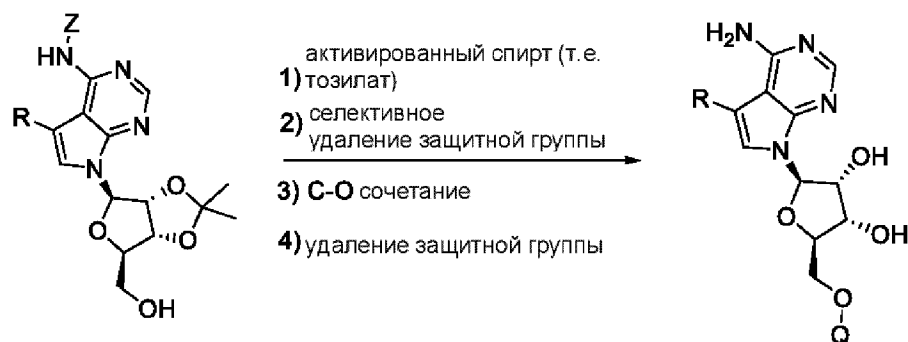
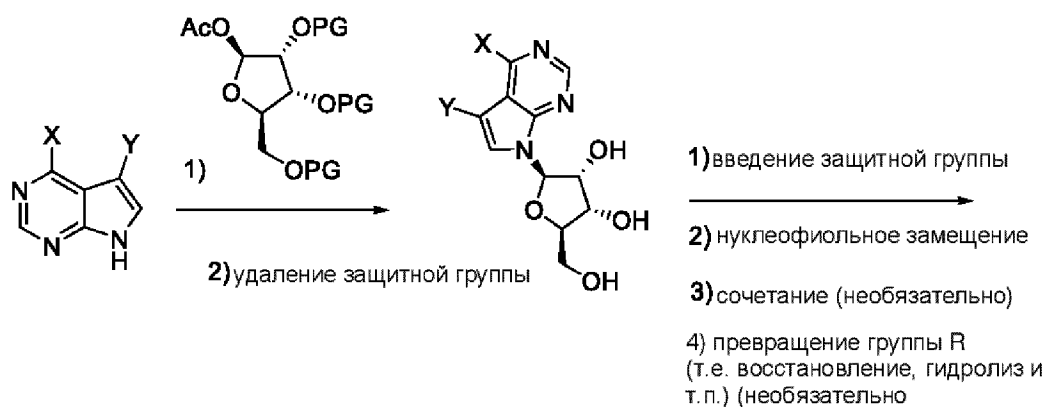
Методика В: Подвижная фаза: А: вода (10 ммоль NH_4HCO_3); В: ацетонитрил

Скорость потока(мл/мин): 30,00

Длина волны детектирования (нм): 214/254

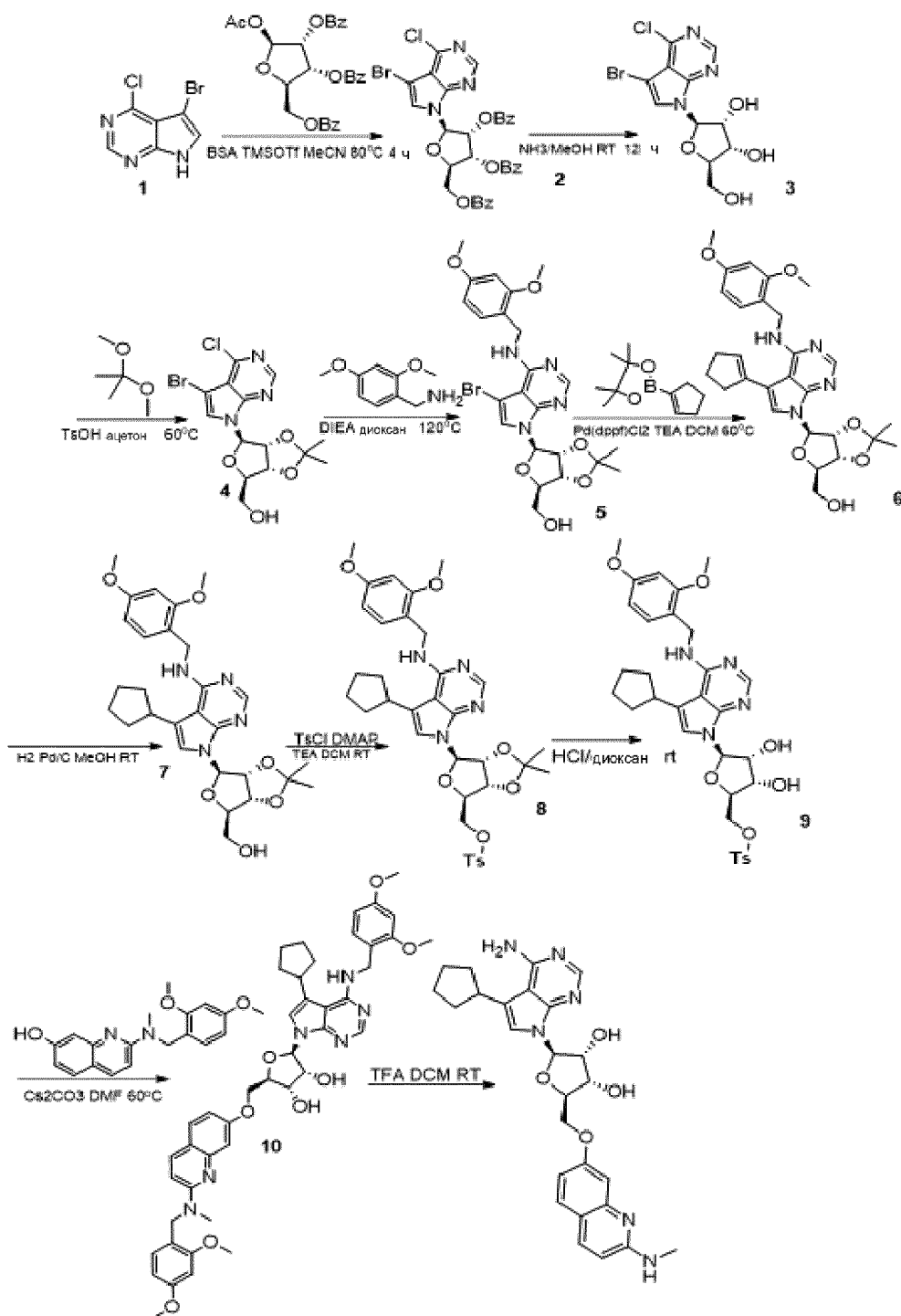
Синтез соединения

Общая методика А



X = отщепляющаяся группа, галогенид, амин
Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
Z = H, защитная группа, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
R = Y или группа, образовавшаяся путем превращения Y
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа

Пример 1: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амино-5-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (соединение I-33)



Синтез (2R,3R,4R,5R)-2-((бензоилокси)метил)-5-(5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилдибензоата (2)

BSA (15,6 г, 77,3 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии 5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (15,0 г, 64,5 ммоль) в безводном MeCN (35 мл). Раствор становился прозрачным и добавляли [(2R,3R,4R,5S)-5-(ацетилокси)-3,4-бис(бензоилокси)оксолан-2-ил]метилбензоат (48,7 г, 96,7 ммоль), затем добавляли TMSOTf (17,1 г, 77,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM. Органическую фазу промывали

насыщенным $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 0\sim 1\%$) и получали искомое соединение (25 г, выход 57%) в виде желтого твердого вещества. ES LC-MS $m/z=676,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (3)

2R,3R,4R,5R)-2-((бензоилокси)метил)-5-(5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диилдibenzoат (8,00 г, 11,8 ммоль) добавляли к DCM (10 мл), затем к раствору добавляли NH_3/MeOH (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. LCMS показывала, что смесь полностью прореагировала. Раствор реакционной смеси концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колонки ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 0\sim 20\%$) и получали искомое соединение (2,3 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ES LC-MS $m/z=364,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (4)

(2R,3R,4S,5R)-2-(5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (2,30 г, 6,30 ммоль), 2,2-диметоксипропан (3,28 г, 31,5 ммоль), TsOH (130 мг, 0,6 ммоль) смешивали в ацетоне (50 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . LCMS показывала, что смесь полностью прореагировала. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, затем ее нейтрализовывали с помощью NaHCO_3 . Неочищенный продукт экстрагировали с помощью DCM и промывали водой и получали искомое соединение (2,0 г, выход: 79%) в виде твердого вещества. ES LC-MS $m/z=404,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-бром-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (5)

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (2,00 г, 4,94 ммоль), 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (2,47 г, 14,8 ммоль), DIEA (1,90 г, 14,8 ммоль) смешивали в диоксане (4 мл). Смесь герметизировали при 120°C в течение 12 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали. Неочищенный продукт промывали водой и прямо использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ES LC-MS $m/z = 534,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (6)

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-бром-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (2,30 г, 4,29 ммоль), 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (4,15 г, 21,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (350 мг, 429 мкмоль), K_3PO_4 (2,71 г, 12,8 ммоль) смешивали в THF (20 мл) и H_2O (5 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. LCMS показывала, что смесь полностью прореагировала. Раствор реакционной смеси концентрировали без

дополнительной обработки. Неочищенное вещество очищали на колонке с диоксидом кремния и получали искомое соединение (1,5 г, выход 67%) в виде твердого вещества. ES LC-MS $m/z=523,3[M+H]^+$.

Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-циклопентил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (7)

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (1,50 г, 2,87 ммоль), Pd/C (10% влажность, 333 мг, 3,15 ммоль) смешивали в MeOH (20 мл) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и трижды продували с помощью H₂ и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали в вакууме после фильтрования и получали искомое соединение (1,4 г, выход 93%) в виде твердого вещества. ES LC-MS $m/z=525,3[M+H]^+$.

Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-циклопентил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (8)

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-циклопентил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (500 мг, 953 мкмоль), 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (726 мг, 3,81 ммоль), DMAP (117 мг, 953 мкмоль), TEA (542 мг, 4,76 ммоль) смешивали в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колонки (PE/EA=0-100%), затем концентрировали и получали искомое соединение (440 мг, выход 68%) в виде твердого вещества. ES LC-MS $m/z=679,2[M+H]^+$.

Синтез ((2R,3S,4R,5R)-5-(5-циклопентил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (9)

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-циклопентил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (440 мг, 648 мкмоль) перемешивали в смеси HCl/диоксан (10 мл) в течение 4 ч. LCMS показывала, что смесь полностью прореагировала. Неочищенный продукт (450 мг, выход 108%) без обработки использовали на следующей стадии после концентрирования при пониженном давлении без дополнительной очистки. ES LC-MS $m/z=639,3[M+H]^+$.

Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(5-циклопентил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(((2-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (10)

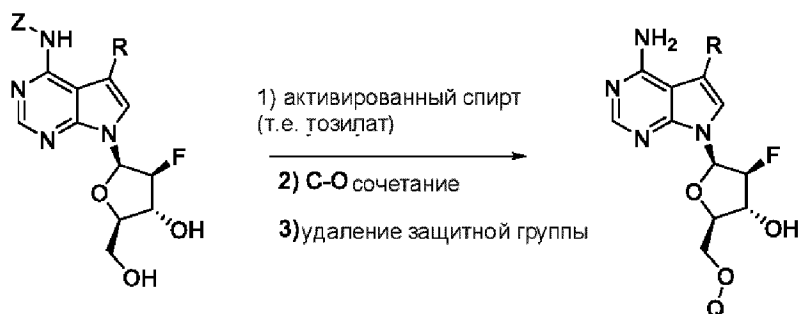
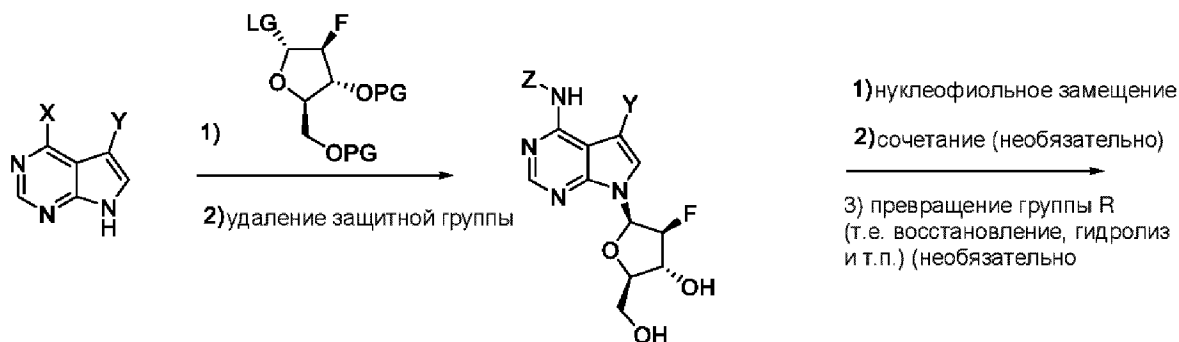
((2R,3S,4R,5R)-5-(5-циклопентил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (380 мг, 594 мкмоль), 2-(((2,4-диметоксифенил)метил)(метил)амино)хинолин-7-ол (192 мг, 594 мкмоль), Cs₂CO₃ (959 мг, 2,96 ммоль) смешивали в DMF (4 мл). Смесь перемешивали

при 60°C в течение 2 ч. LCMS показывала, что смесь полностью прореагировала. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC после концентрирования и получали искомое соединение (200 мг, выход 43%) в виде твердого вещества. ES LC-MS $m/z = 791,3 [M+H]^+$.

Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амино-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (соединение I-34)

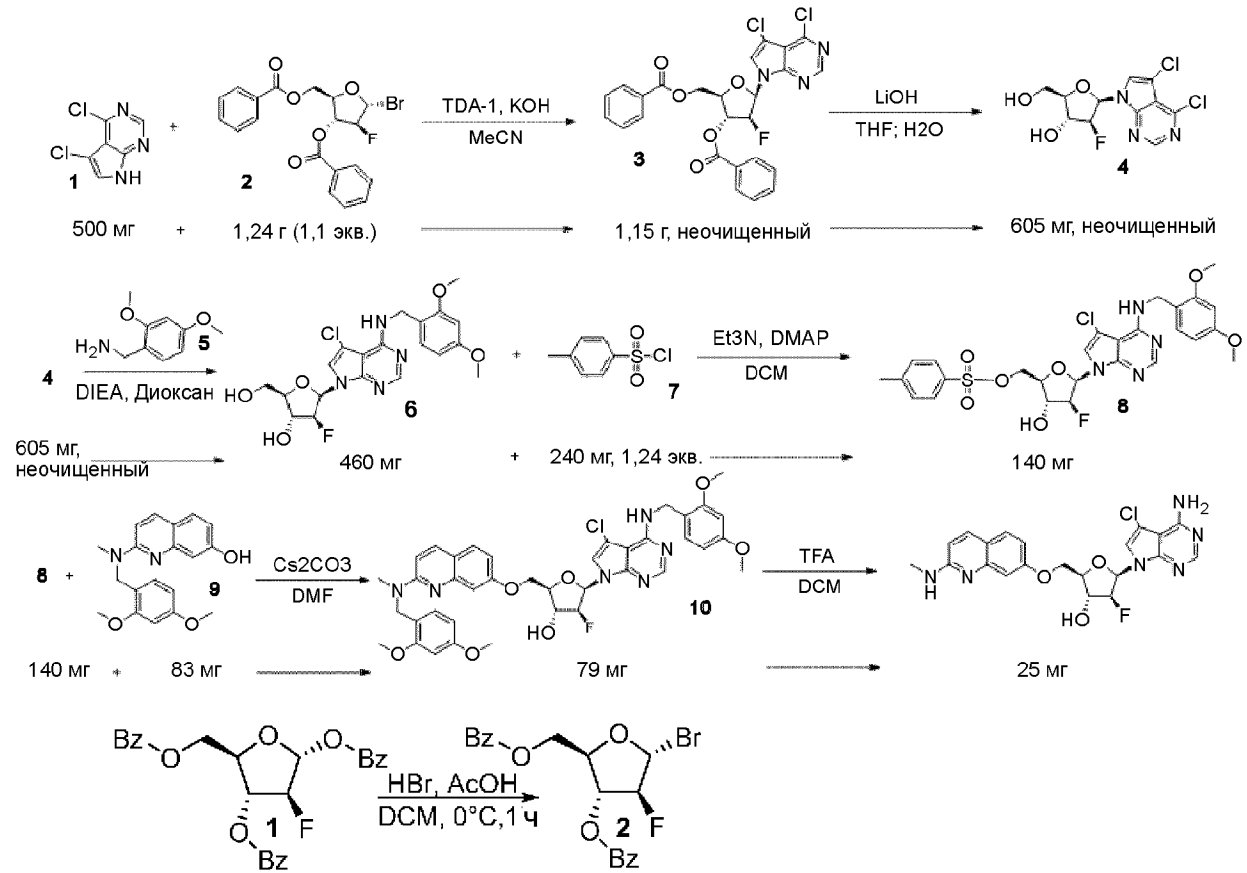
(2R,3R,4S,5R)-2-(5-циклопентил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(((2-((2,4-диметоксибензил)(метил)амино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (200 мг, 240 мкмоль) добавляли к TFA (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор концентрировали и нейтрализовывали с помощью NH₃/MeOH(7M). Затем повторно концентрировали и очищали с помощью препаративной HPLC (NH₄HCO₃). Искомый продукт выделяли в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 24%). ES LC-MS $m/z=491,1 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,82 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,65-6,44 (m, 3H), 6,17 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,32 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 3H), 2,88 (d, J=4,5 Hz, 3H), 2,10-1,75 (m, 3H), 1,73-1,62 (m, 4H), 1,54-1,33 (m, 3H).

Общая методика В



X = отщепляющаяся группа, галогенид, амин
Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
Z = H, защитная группа, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
R = Y или группа, образовавшаяся путем превращения Y
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа
LG = отщепляющаяся группа

Пример 2: Синтез (2R,3R,4S,5R)-5-(4-амино-5-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ола (соединение I-45)



Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-[(бензоилокси)метил]-5-бром-4-фтороксолан-3-илбензоата (2)

(2R,3S,4R,5R)-4-(бензоилокси)-5-[(бензоилокси)метил]-3-фтороксолан-2-илбензоат (30 г, 64,5 ммоль) растворяли в DCM (50 мл) и добавляли HBr/AcOH (60 мл, 30% мас./мас.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч и следили с помощью TLC (PE/EA=5/1). Смесь экстрагировали с помощью EA (200 мл×3) и объединенные органические слои промывали водой, водным раствором NaHCO₃ и рассолом, затем сушили (Na₂SO₄). Затем растворитель удаляли, остаток очищали на колонке с силикагелем (PE:EA=5:1) и получали (2R,3R,4S,5R)-2-[(бензоилокси)метил]-5-бром-4-фтороксолан-3-илбензоат (18,0 г, 42,5 ммоль) в виде бесцветного масла. ВНИМАНИЕ: Хранить при -18°C. Нестабилен при комнатной температуре.

Синтез [(2R,3R,4S,5R)-3-(бензоилокси)-5-{4,5-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-4-фтороксолан-2-ил]метилбензоата (3)

К раствору гидроксида калия (451 мг, 8,03 ммоль) в MeCN (35 мл) добавляли 8-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-2,5,11,14-тетраокса-8-азапентадекан (TDA-1) (120 мг, 371 мкмоль) при КТ. После перемешивания в течение 20 мин в атмосфере N₂ добавляли 4,5-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (500 мг, 2,65 ммоль) при комнатной температуре и

перемешивали в течение 20 мин в атмосфере N₂. Затем раствор (2R,3R,4S,5R)-2-[(бензоилокси)метил]-5-бром-4-фтороксолан-3-илбензоата (1,24 г, 2,92 ммоль) в 6 мл MeCN добавляли при комнатной температуре и перемешивали в течение 2,5 ч в атмосфере N₂. LCMS показывала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали с помощью EA (120 мл×2). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (100 мл×2) и рассолом (60 мл) и сушили (Na₂SO₄). Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный [(2R,3R,4S,5R)-3-(бензоилокси)-5-{4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-4-фтороксолан-2-ил]метилбензоат (1,15 г, 2,16 ммоль), выход 82%.

Синтез (2R,3R,4S,5R)-5-{4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-4-фтор-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ол (4)

[(2R,3R,4S,5R)-3-(бензоилокси)-5-{4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-4-фтороксолан-2-ил]метилбензоат (1,15 г, 2,16 ммоль) и LiOH (370 мг, 8,81 ммоль) смешивали в THF (100 мл) и H₂O (25 мл), перемешивали при 24°C в течение 3,5 ч. LCMS показывала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью EA (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (100 мл×2) и рассолом (60 мл) и сушили (Na₂SO₄). Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный (2R,3R,4S,5R)-5-{4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-4-фтор-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ол (605 мг, 1,87 ммоль), выход 87%.

Синтез (2R,3R,4S,5R)-5-(5-хлор-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ола (6)

К смеси (2R,3R,4S,5R)-5-{4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-4-фтор-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ола (605 мг, 1,87 ммоль) в диоксане (2,5 мл) добавляли 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (595 мг, 3,55 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (489 мг, 3,78 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью TLC (PE:EA=1:10) и получали (2R,3R,4S,5R)-5-(5-хлор-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ол (460 мг, 1,01 ммоль), выход 54%. ES LC-MS m/z=453 [M+H]⁺.

Синтез [(2R,3R,4S,5R)-5-(5-хлор-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метил-4-метилбензол-1-сульфоната (8)

К раствору (2R,3R,4S,5R)-5-(5-хлор-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ол (460 мг, 1,01 ммоль) и триэтиламин (236 мг, 2,33 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (5,00 мг, 40,9 мкмоль) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (240 мг, 1,25 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Анализ с помощью LC-MS показывал, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью TLC (PE:EA=1:4) и получали [(2R,3R,4S,5R)-5-(5-хлор-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-

пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метил-4-метилбензол-1-сульфонат (140 мг, 230 мкмоль), выход 23%. ES LC-MS $m/z=607$ $[M+H]^+$.

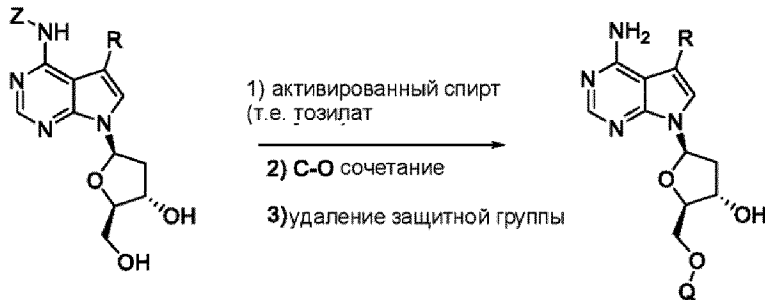
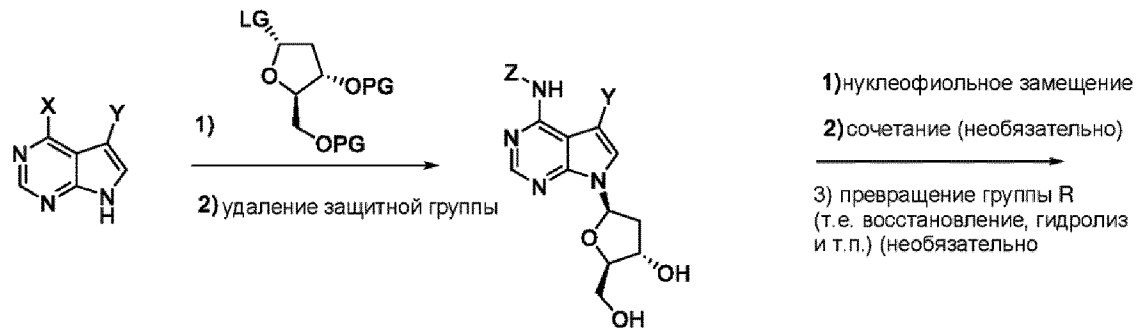
Синтез (2R,3R,4S,5R)-5-(5-хлор-4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-{{(2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ил)окси}метил}-4-фтороксолан-3-ола (10)

К смеси [(2R,3R,4S,5R)-5-(5-хлор-4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-3-гидроксиоксолан-2-ил]метил-4-метилбензол-1-сульфоната (140 мг, 230 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли 2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ол(83,0 мг, 255 мкмоль) и карбонат цезия (550 мг, 1,68 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Анализ с помощью LC-MS показывал, что реакция завершилась. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (50 мл×2) и рассолом (30 мл) и сушили (Na₂SO₄). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE:EA=1:5) и получали (2R,3R,4S,5R)-5-(5-хлор-4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-{{(2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ил)окси}метил}-4-фтороксолан-3-ол (79,0 мг, 104 мкмоль), выход 45%. ES LC-MS $m/z=759$ $[M+H]^+$.

Синтез (2R,3R,4S,5R)-5-(4-амино-5-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ола (соединение I-45)

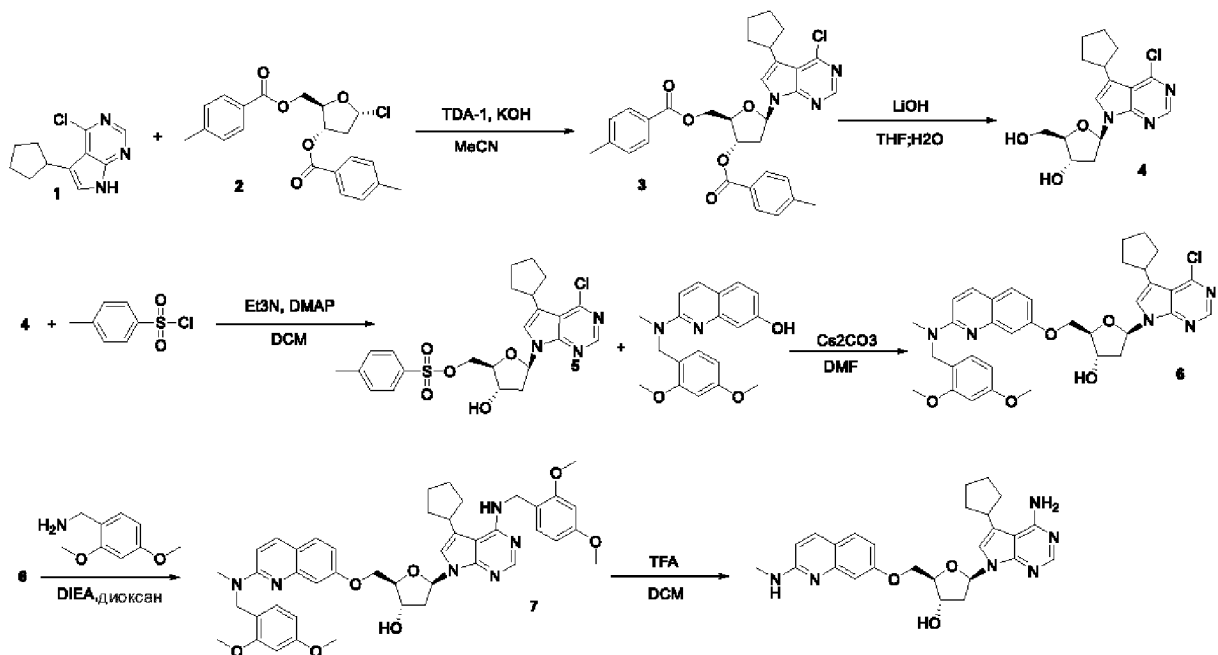
К раствору (2R,3R,4S,5R)-5-(5-хлор-4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-{{(2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ил)окси}метил}-4-фтороксолан-3-ола (79,0 мг, 104 мкмоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA(6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. LCMS показывала, что реакция завершилась, затем смесь концентрировали и затем, нейтрализовывали с помощью 4 мл 7M NH₃ в MeOH. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC и концентрировали и получали 25 мг, выход 52%. MS(ESI): 459,7 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,95 (brd, $J=4,4$ Hz, 2H), 6,81 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J=14,0, 4,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,23 (dt, $J=52,8, 4,4$ Hz, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 2,89 (d, $J=5,2$ Hz, 3H).

Общая методика C



X = отщепляющаяся группа, галогенид, амин
Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
Z = H, защитная группа, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
R = Y или защитная группа, образовавшаяся путем превращения Y
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа
LG = отщепляющаяся группа

Пример 3: Синтез (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ола (соединение I-30)



Синтез [(2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(4-метилбензоилокси)оксолан-2-ил]метил-4-метилбензоата (3)

Раствор гидроксида калия (56 мг, 998 мкмоль) в MeCN (5 мл) добавляли к 8-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-2,5,11,14-тетраокса-8-азапентадекану (8 мкл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 мин в атмосфере N₂. Затем 4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (100 мг, 451 мкмоль) добавляли при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 мин в атмосфере N₂. Затем (2R,3S,5R)-5-хлор-2-[(4-метилбензоилокси)метил]оксолан-3-ил-4-метилбензоат (179 мг, 460 мкмоль) добавляли при комнатной температуре и перемешивали в течение еще 25 мин в атмосфере N₂. TLC (PE/EA=5/1) показывала, что исходное вещество полностью израсходовалось. Смесь концентрировали без какой-либо обработки, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (диоксид кремния, 10 г, EA/PE: 0~10%) и получали [(2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(4-метилбензоилокси)оксолан-2-ил]метил-4-метилбензоат (180 мг, 313 мкмоль) в виде желтого твердого вещества, ESI LC-MS m/z=575 [M+H]⁺.

Синтез (2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ола (4)

[(2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-(4-метилбензоилокси)оксолан-2-ил]метил-4-метилбензоат (153 мг, 266 мкмоль) и LiOH·H₂O (48,0 мг, 1,14 ммоль) смешивали в THF (4 мл) и H₂O (1 мл), смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. TLC (PE/EA=5/1) показывала, что исходное вещество полностью израсходовалось. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл×2). Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (20 мл) и рассолом (20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь концентрировали при пониженном давлении и получали (2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ол (80,0 мг, 236 мкмоль) в виде желтого твердого вещества, ESI LC-MS m/z=338,1 [M+H]⁺.

Синтез [(2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-гидроксиоксолан-2-ил]метил-4-метилбензол-1-сульфоната (5)

К раствору (2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-(гидроксиметил)оксолан-3-ола (71,0 мг, 210 мкмоль) и триэтиламина (63,0 мг, 622 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (6,00 мг, 49,1 мкмоль) и TsCl (58,0 мг, 304 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь прямо очищали с помощью препаративной TLC (PE:EA=1:1) и получали [(2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-гидроксиоксолан-2-ил]метил-4-метилбензол-1-сульфонат (36,0 мг, 73,1 мкмоль) в виде желтого твердого вещества, ESI LC-MS m/z=491,9 [M+H]⁺.

Синтез (2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-[[2-[(2,4-диметоксифенил)метил](метил)амино]хинолин-7-ил]окси]метил]оксолан-3-ола (6)

К раствору [(2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-3-гидроксиоксолан-2-ил]метил-4-метилбензол-1-сульфоната (36,0 мг, 73,1 мкмоль) в

DMF (2 мл) добавляли 2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ол (31,0 мг, 95,5 мкмоль) и карбонат цезия (35,0 мг, 107 мкмоль), затем смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE:EA=1:3) и получали (2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-{{(2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ил)окси}метил}оксолан-3-ол (25,0 мг, 38,8 мкмоль) в виде белого твердого вещества, ESI LC-MS $m/z=644,3$ [M+H]⁺.

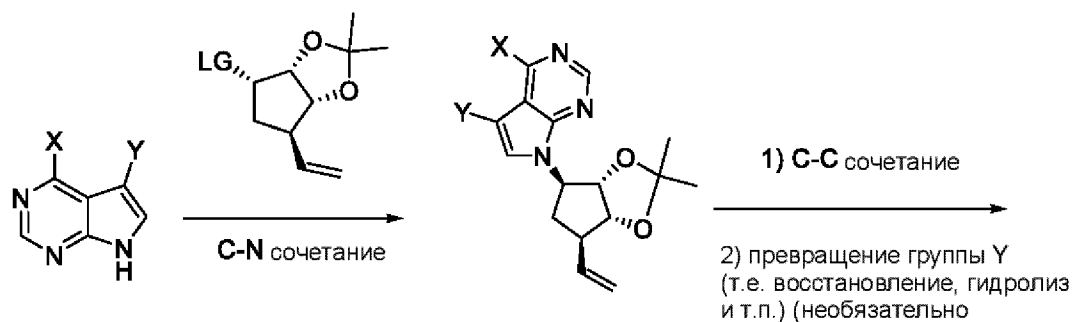
Синтез (2R,3S,5R)-5-(5-циклопентил-4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-{{(2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ил)окси}метил}оксолан-3-ола (7)

К смеси (2R,3S,5R)-5-{4-хлор-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-{{(2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ил)окси}метил}оксолан-3-ола (25,0 мг, 38,8 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (80,0 мг, 478 мкмоль) и N, N-диизопропилэтиламин (75,0 мг, 580 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью TLC (PE:EA=1:10) и получали (2R,3S,5R)-5-(5-циклопентил-4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-{{(2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ил)окси}метил}оксолан-3-ол (20,0 мг, 25,8 мкмоль) в виде желтого твердого вещества, ESI LC-MS $m/z=775,3$ [M+H]⁺.

Синтез (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ола (соединение I-30)

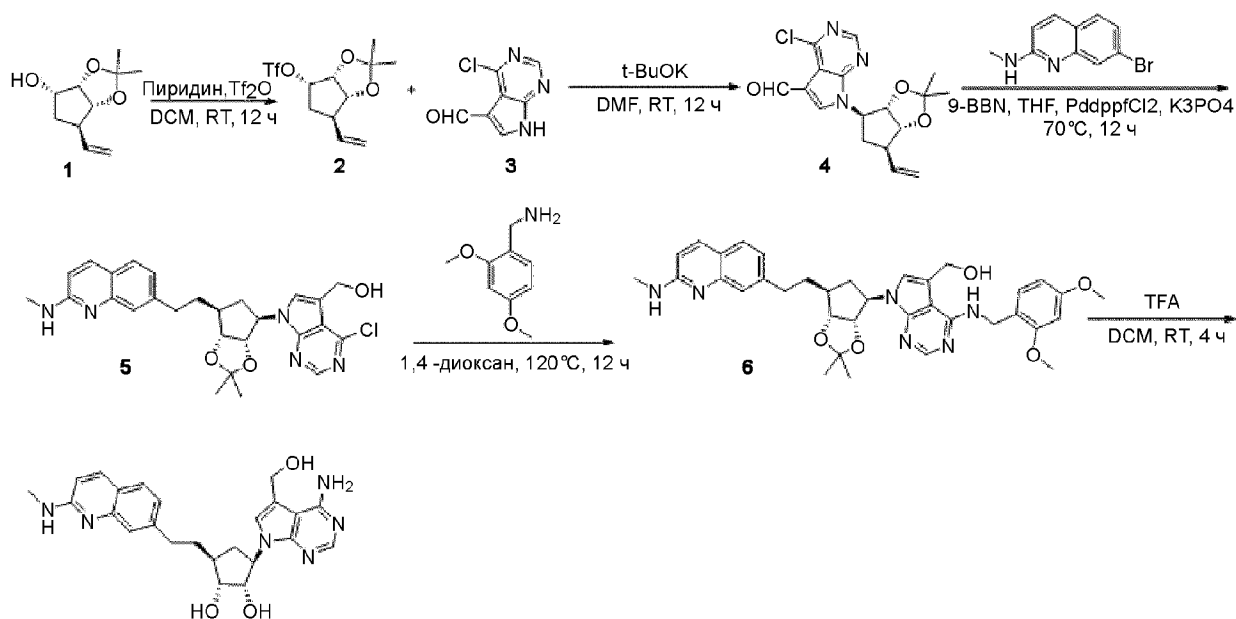
К раствору (2R,3S,5R)-5-(5-циклопентил-4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-{{(2-{{(2,4-диметоксифенил)метил}(метил)амино}хинолин-7-ил)окси}метил}оксолан-3-ола (20,0 мг, 25,8 мкмоль) в DCM (0,2 мл) добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток нейтрализовывали с помощью 3 мл 7M NH₃ в MeOH до pH=8, и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC и получали (2R,3S,5R)-5-(4-амино-5-циклопентил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ол (2,4 мг, 4,2 мкмоль) в виде белого твердого вещества, ES LC-MS $m/z=475,7$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,81 (dd, *J*=8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,57 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,45 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,88 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 4H), 1,47-1,35 (m, 2H).

Общая методика D



X = отщепляющаяся группа, галогенид, амин
 Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
 R = Y или группа, образовавшаяся путем превращения Y
 Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
 PG = защитная группа
 LG = отщепляющаяся группа

Пример 4: Синтез (1R,2S,3R,5S)-3-[4-амино-5-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-5-{2-[2-(метиламино)хинолин-7-ил]этил}циклопентан-1,2-диола (соединение I-52)



Синтез (3aR,4S,6R,6aR)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-илтрифторметансульфоната (2)

К смеси (3aS,4S,6R,6aR)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ола (600 мг, 3,25 ммоль) и пиридина (1,28 г, 16,2 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли Tf₂O (920 мг, 3,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. TLC показывала, что исходное вещество полностью израсходовалось, затем смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), затем промывали с помощью H₂O (20 мл×3) и рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 10 г, EA/PE: 0~30%) и получали (3aR,4S,6R,6aR)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-илтрифторметансульфонат (630 мг, 1,99 ммоль выход 61%) в виде желтого масла.

Синтез 7-[(3aS,4S,6R,6aR)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбальдегида (4)

4-хлор-7-калий-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбальдегид (300 мг, 1,36 ммоль) растворяли в THF (4 мл) затем к полученной выше реакционной смеси добавляли t-BuOK (152 мг, 1,36 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенную реакционную смесь. Остаток растворяли в 2 мл DMF и (3aR,4S,6R,6aR)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-илтрифторметансульфонат (430 мг, 1,36 ммоль) в 1 мл DMF добавляли к полученной выше реакционной смеси, перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем смесь промывали водой (15 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью препаративной TLC (диоксид кремния, EA/PE=1/1) и получали 7-[(3aS,4S,6R,6aR)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбальдегид (108 мг, 310 мкмоль, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=348,1 [M+H]⁺.

Синтез (4-хлор-7-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)метанола (5)

Смесь 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбальдегида (180 мг, 517 мкмоль) и 9-борабицикло[3.3.1]нонан/THF (5 мл, 0,5 М, 2,58 ммоль) нагревали при 50°C в течение 1 ч, затем смесь охлаждали до 0°C, к полученной выше реакционной смеси добавляли трикалийфосфат (329 мг, 1,55 ммоль) в воде (0,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем к полученной выше реакционной смеси добавляли 7-бром-N-метилхинолин-2-амин (147 мг, 620 мкмоль) в THF (6 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, разбавляли водой (10

мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью препаративной TLC (диоксид кремния, PE\EA=1\2) и получали (4-хлор-7-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)метанол (98,0 мг, 193 мкмоль, выход: 38%). ESI LC-MS m/z=505,9 [M+H]⁺.

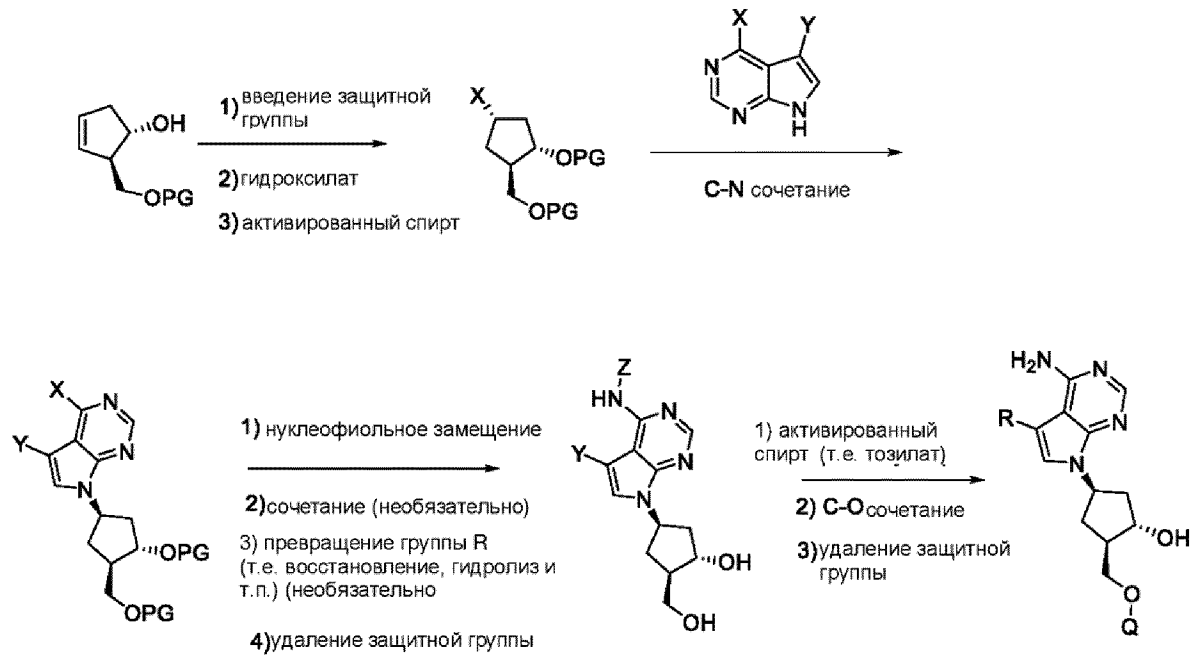
Синтез {7-[(3aS,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-{2-[2-(метиламино)хинолин-7-ил]этил}-гексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}метанола (6)

Смесь {7-[(3aS,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-{2-[2-(метиламино)хинолин-7-ил]этил}-гексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}метанола (140 мг, 275 мкмоль) и 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (137 мг, 824 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) нагревали при 120°C в течение 12 ч в атмосфере N₂, затем смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной TLC (диоксид кремния, PE\EA=1\2) и получали {7-[(3aS,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-{2-[2-(метиламино)хинолин-7-ил]этил}-гексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}метанол (60,0 мг, 93,9 мкмоль, выход: 34%), ESI LC-MS m/z=639,3 [M+H]⁺.

Синтез (1R,2S,3R,5S)-3-[4-амино-5-(гидроксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-5-{2-[2-(метиламино)хинолин-7-ил]этил}циклопентан-1,2-диола (соединение I-52)

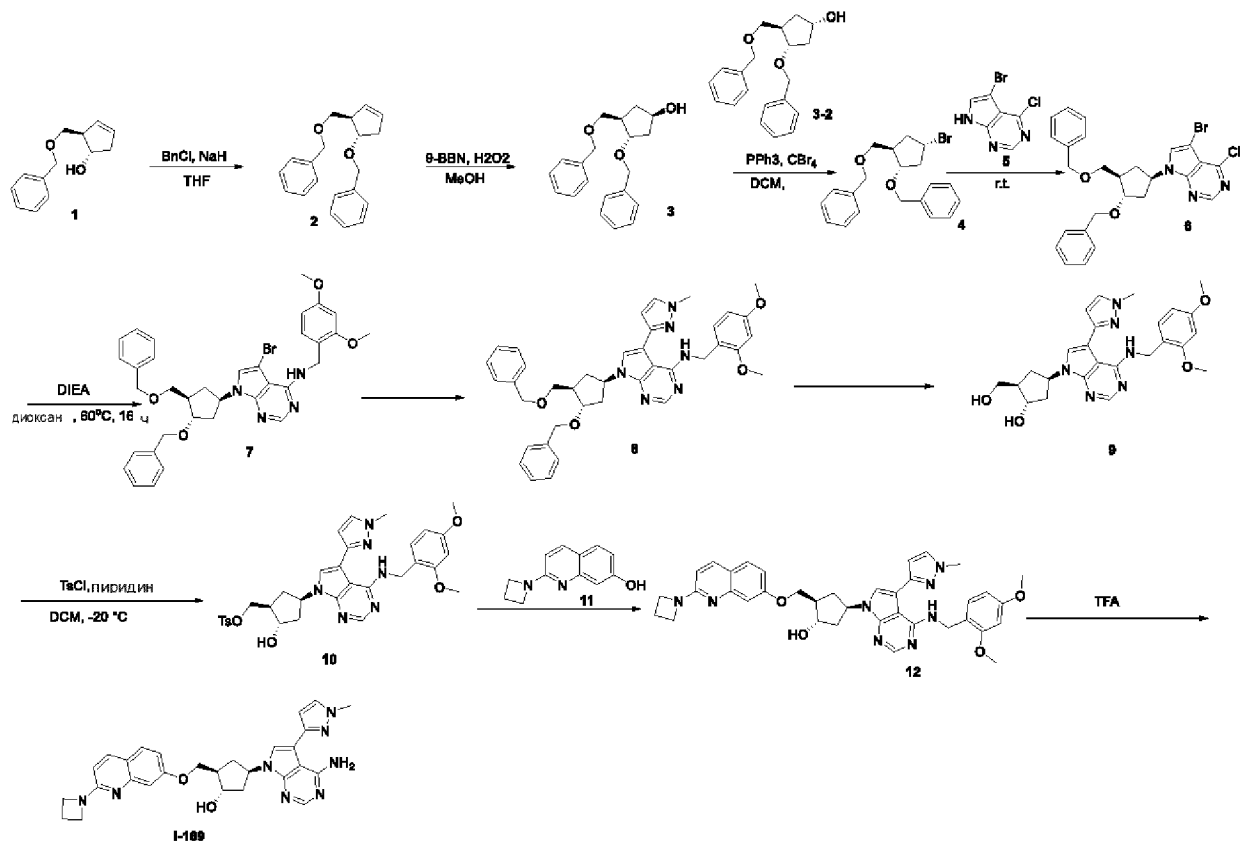
Смесь {7-[(3aS,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-{2-[2-(метиламино)хинолин-7-ил]этил}-гексагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил}метанола (30 мг, 46,9 мкмоль) и TFA (3 мл) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем смесь концентрировали, остаток нейтрализовывали 7M раствором NH₃ в метаноле. Смесь концентрировали, остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали (1R,2S,3R,5S)-3-[4-амино-5-(гидроксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-5-{2-[2-(метиламино)хинолин-7-ил]этил}циклопентан-1,2-диол (5,0 мг, 11 мкмоль, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=449,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ част./млн 8,05 (br, 1H), 7,77 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,02 (dd, *J*=8, 1,2 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 6,85 (br, 1H), 6,66 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 2,88 (d, *J*=3,6 Hz, 3H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,70-1,69 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 1H)

Общая методика E



X = отщепляющаяся группа, галогенид, амин
 Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
 Z = H, защитная группа, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
 R = Y или группа, образовавшаяся путем превращения Y
 Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
 PG = защитная группа
 LG = отщепляющаяся группа

Пример 5: Синтез соединения I-169



Синтез соединения 2

(1S,2R)-2-[(бензилокси)метил]циклопент-3-ен-1-ол (45 г, 220 ммоль) по каплям добавляли при перемешивании к суспензии гидрида натрия (6,33 г, 264 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) при 0°C в атмосфере азота. Через 1 ч при КТ добавляли (бромметил)бензол (48,9 г, 286 ммоль). Реакционную смесь держали в течение ночи при КТ. Добавляли колотый лед, смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Экстрагировали этилацетатом (200 мл×3), промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали искомым продукт ({{[(1R,5S)-5-(бензилокси)циклопент-2-ен-1-ил]метокси}метил}бензол (82,5 г, 280 ммоль) в виде коричневого масла. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединения 3

0,5 М Раствор 9-борабицикло[3.3.1]нона (880 мл, 440 ммоль) по каплям добавляли к раствору ({{[(1R,5S)-5-(бензилокси)циклопент-2-ен-1-ил]метокси}метил}бензола (65 г, 220 ммоль) в безводном THF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь медленно нагревали до r.t. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно обрабатывали с помощью EtOH (70 мл), 3 н. раствором NaOH (200 мл) и H₂O₂ (33%, 200 мл). Полученную смесь перемешивали при r.t. в течение ночи. Полученный остаток фильтровали и промывали с помощью EtOAc (200 мл). К этой суспензии добавляли воду (300 мл) и после разделения фаз водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (PE-EtOAc, 1:1 и получали (1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-[(бензилокси)метил]циклопентан-1-ол (39,4 г, 126 ммоль) в виде светло-желтого масла. LC-MS m/z =313,2[M+Na]⁺.

Синтез соединения 4

Раствор (1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-[(бензилокси)метил]циклопентан-1-ола (1,9 г, 6,08 ммоль) и тетрабромметана (6,03 г, 18,2 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) перемешивали при -60°C в течение 0,5 ч, затем добавляли трифенилфосфан (4,77 г, 18,2 ммоль) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при r.t. в течение 2 ч, исследование аликвоты путем анализа с помощью LC-MS показывало, что реакция завершена. Остаток очищали с помощью TLC (PE:EA=8:1) и получали ({{[(1R,2S,4S)-2-(бензилокси)-4-бромциклопентил]метокси}метил}бензол (1,20 г, 3,19 ммоль) в виде бесцветного масла. LC-MS m/z =397,1[M+Na]⁺.

Синтез соединения 6

Раствор 4-хлор-5-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (500 мг, 2,15 ммоль) и 2-метилпропан-2-олата калия (241,3 мг, 2,15 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при r.t. в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диметилформамиде (20 мл) и добавляли ({{[(1R,2S,4S)-2-(бензилокси)-4-бромциклопентил]метокси}метил}бензол (1,2 г, 3,19 ммоль), перемешивали при r.t. в течение 16 ч, исследование аликвоты путем анализа с помощью LC-MS показывало, что реакция завершена. Смесь подвергали распределению между EA (20 мл) и насыщенным водным раствором H₂O (10 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали

этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью TLC (PE: EA=3 : 1) и получали 7-[(1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-[(бензилокси)метил]циклопентил]-5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (530 мг, 1,00 ммоль) в виде бесцветного масла. LC-MS m/z =525,9[M+H]⁺.

Синтез соединения 7

К раствору 7-[(1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-[(бензилокси)метил]циклопентил]-5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (530 мг, 1,00 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли 2,4-диметоксианилин (306 мг, 2,00 ммоль) и трис(пропан-2-ил)амин (429 мг, 3,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры и затем растворитель удаляли в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью TLC (EA:PE=2:1) и получали искомое соединение 7-[(1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-[(бензилокси)метил]циклопентил]-5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (532 мг, 0,8089 ммоль) в виде бесцветного масла. LC-MS m/z =657,2[M+H]⁺.

Синтез соединения 8

К раствору 7-[(1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-[(бензилокси)метил]циклопентил]-5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (500 мг, 0,7603 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли [3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил (173 мг, 0,8363 ммоль), метанпероксоат натрия - гидрид натрия (246 мг, 2,28 ммоль), лямбда-2-железо(2+)палладий(2+)бис(2-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ид)дихлорид (27,8 мг, 0,03801 ммоль) и воду (1,5 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин и затем нагревали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (60 мл×4), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 12 г, этилацетат : петролейный эфир:2:1) и получали искомый продукт 7-[(1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-[(бензилокси)метил]циклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (423 мг, 0,6420 ммоль) в виде бесцветного масла. LC-MS m/z =659,2[M+H]⁺.

Синтез соединения 9

Раствор 7-[(1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-[(бензилокси)метил]циклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (423 мг, 0,6420 ммоль) и Pd/C(200 мг) в метаноле (100 мл) перемешивали при 40°C в течение 3 дней, исследование аликвоты путем анализа с помощью LC-MS показывало, что реакция завершена. Фильтровали через целит, концентрировали в вакууме и получали искомый продукт (1S,2R,4R)-4-(4-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино)-5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)циклопентан-1-ол (300 мг, 0,6268 ммоль) в виде бесцветного масла. LC-MS m/z =479,0[M+H]⁺.

Синтез соединения 10

(1S,2R,4R)-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)циклопентан-1-ол (300 мг, 0,6268 ммоль) растворяли в метиленхлориде (10 мл), раствор охлаждали до -25°C, добавляли пиридин (988 мг, 12,5 ммоль). Порциями добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (1,55 г, 8,14 ммоль) при -25°C. Реакционную смесь нагревали до -20°C и перемешивали при -20°C в течение ночи. LCMS показывала, что реакция завершена. Реакцию останавливали путем добавления MeOH (4 мл), затем добавляли NaOH (1 моль/л, 15 мл) при -20°C и перемешивали 10 мин при -20°C. Затем нагревали до RT, разбавляли метиленхлоридом и водой. Трехжды экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 12 г, метанол~дихлорметан:0 20%) и получали искомый продукт [(1R,2S,4R)-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидроксициклопентил]метил-4-метилбензол-1-сульфонат (240 мг, 0,3793 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z =633,2[M+H]⁺.

Синтез соединения 12

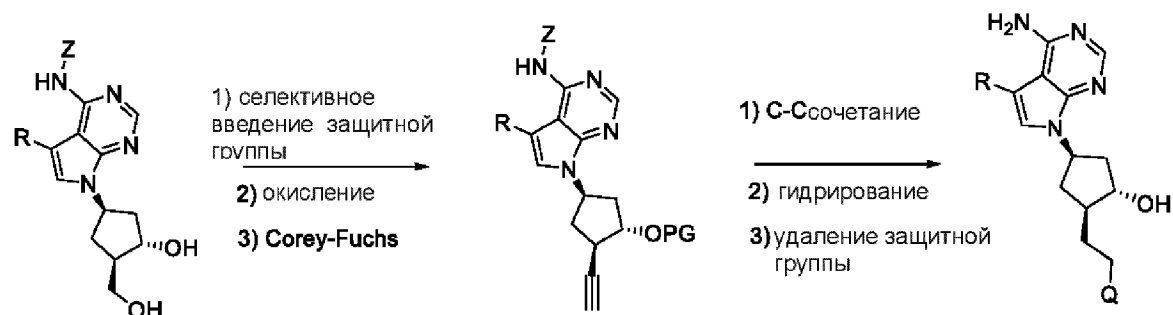
К раствору [(1R,2S,4R)-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-гидроксициклопентил]метил-4-метилбензол-1-сульфоната (120 мг, 0,1896 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли 2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ол (37,9 мг, 0,1896 ммоль) и карбонат цезия (186 мг, 0,5688 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 12 г, метанол ~ дихлорметан: 0 ~ 15%) и получали искомый продукт (1S,2R,4R)-2-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]окси}метил)-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1-ол (51,0 мг, 0,07718 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z =661,2[M+H]⁺.

Синтез соединения I-169

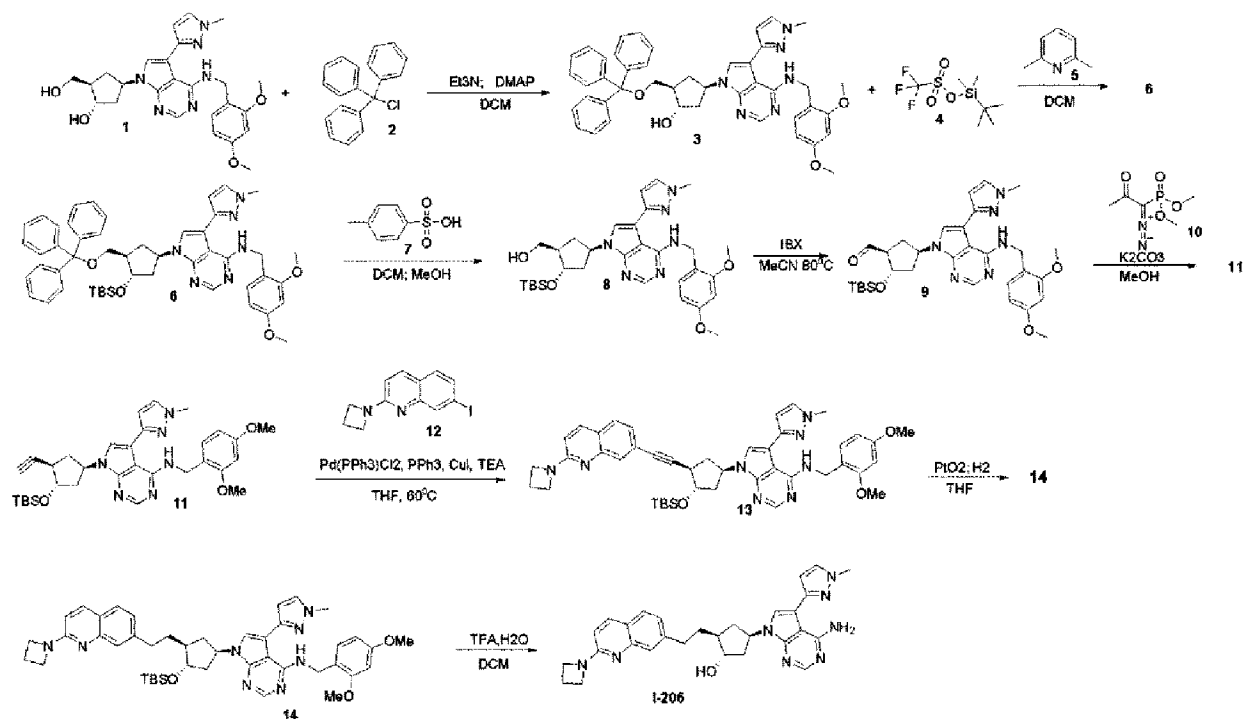
(1S,2R,4R)-2-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]окси}метил)-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1-ол (59 мг, 0,08928 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Нейтрализовывали с помощью NH₃ в метаноле (7 моль/л) до pH > 7. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC и получали искомое соединение (1S,2R,4R)-4-[4-амино-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]окси}метил)циклопентан-1-ол (10,1 мг, 0,01978 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z =511,1[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,87 (dd, J=8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,32 (d, J=9,6 Hz,

1H), 5,01 (s, 1H), 4,27-4,21 (m, 2H), 4,12-4,02 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H).

Общая методика F



Пример 6: Синтез соединения I-206



Синтез соединения 3

К раствору (1S,2R,4R)-4-(4-[[[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]-5-(1-метил-1H-пирозол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2-(гидроксиметил)циклопентан-1-ола (1 г, 2,08 ммоль) и триэтиламина (2,1 г, 20,7 ммоль) в DCM (30 мл), добавляли 4-диметиламинопиридин (12 мг, 98,2 мкмоль) и (хлордифенилметил)бензол (1,15 г, 4,16 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. TLC (PE/EA=1/1) показывала, что реакция завершена. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA 80%) и получали (1S,2R,4R)-4-(4-[[[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]-5-(1-метил-1H-пирозол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2-[(трифенилметокси)метил]циклопентан-1-ол (1,20 г, 1,66 ммоль).

Синтез соединения 6

К раствору (1S,2R,4R)-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-[[трифенилметокси]метил]циклопентан-1-ола (1,2 г, 1,66 ммоль) в DCM (20 мл), добавляли лутидин (1,17 г, 10,9 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (1,7 г, 6,43 ммоль) при КТ и перемешивали при КТ в течение 10 мин. TLC (PE/EA= 1/1) показывала, что реакция завершена. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA 80%) и получали 7-[(1R,3S,4R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-[(трифенилметокси)метил]циклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (1,24 г, 1,48 ммоль).

Синтез соединения 8

К раствору 7-[(1R,3S,4R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-[(трифенилметокси)метил]циклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (1,24 г, 1,48 ммоль) в DCM (36 мл), добавляли MeOH (3 мл) и пара-толуолсульфонат (130 мг, 754 мкмоль) при 20°C и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. TLC (PE/EA=1/1) показывала, что реакция завершена. Смесь нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ при 10°C. Органический слой отделяли, промывали с помощью H₂O (50 мл×2) и рассолом (50 мл) и сушили (Na₂SO₄). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (80% EA) и получали [(1R,2S,4R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил]метанол (495 мг, 834 мкмоль). ESI LCMS m/z=593,3[M+1]⁺.

Синтез соединения 9

[(1R,2S,4R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил]метанол (20,0 мг, 33,7 мкмоль), 2-йодилбензойную кислоту (47,0 мг, 168 мкмоль) смешивали в MeCN (2 мл). Смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 10 мин. LCMS показывала, что реакция завершена. Раствор реакционной смеси фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный (1S,2S,4R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1-карбальдегид (17,6 мг, 29,7 мкмоль). Неочищенное вещество без обработки использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LCMS m/z=567,3[M+1]⁺.

Синтез соединения 11

(1S,2S,4R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-(4-{{(2,4-диметоксифенил)метил}амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1-карбальдегид (600 мг, 1,01 моль), диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (582 мг, 50,6 мкмоль), K₂CO₃ (974 мг, 7,06 ммоль) смешивали в

MeOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. LCMS показывала, что реакция завершена. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное вещество. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (MeOH ~ DCM: 0~10%) и получали 7-[(1R,3S,4R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-этинилциклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (330, 562 мкмоль) в виде жидкости. ESI LCMS $m/z=563,3[M+1]^+$.

Синтез соединения 13

Раствор 7-[(1R,3S,4R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-этинилциклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (30 мг, 51,1 мкмоль), 2-(азетидин-1-ил)-7-йодхинолина (23,7 мг, 76,6 мкмоль), палладий(2+)бис(трифенилфосфин)дихлорида (1,78 мг, 2,55 мкмоль), триэтиламина (20,6 мг, 204 мкмоль), трифенилфосфина (2,67 мг, 10,2 мкмоль) и лямбда-1-йодида меди(1+) (485 мкг, 2,55 мкмоль) в THF (5 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 60°C в течение 16 ч. LCMS показывала, что реакция завершена. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC и получали 7-[(1R,3R,4S)-3-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этинил}-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (20,0 мг, 26,0 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. ESI LCMS $m/z=769,3[M+1]^+$.

Синтез соединения 14

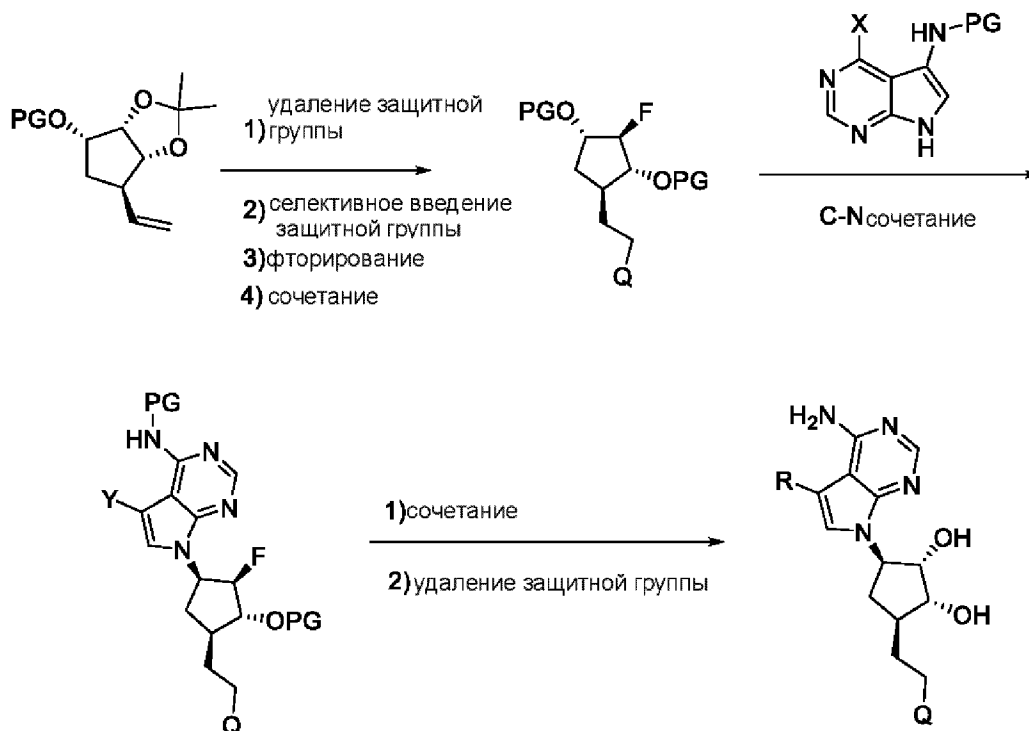
7-[(1R,3R,4S)-3-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этинил}-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (20 мг, 26,0 мкмоль) и PtO₂ (5,90 мг, 26,0 мкмоль) смешивали с THF (2 мл) и помещали в аппарат для гидрирования. Систему откачивали и затем повторно заполняли водородом. Смесь перемешивали при r.t в течение 10 мин. LCMS показывала, что реакция завершена. Затем отфильтровывали PtO₂ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 7-[(1R,3S,4S)-3-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (17,0 мг, 21,9 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. ESI LCMS $m/z=773,2[M+1]^+$.

Синтез соединения I-206

К раствору 7-[(1R,3S,4S)-3-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (17 мг, 21,9 мкмоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при r.t в течение 0,5 ч. LCMS показывала, что реакция завершена, затем смесь концентрировали и получали неочищенное вещество, нейтрализовывали с помощью 4 мл 7M NH₃ в MeOH. MeOH удаляли при пониженном давлении и получали неочищенное вещество. Затем неочищенное вещество растворяли в THF и отфильтровывали твердые вещества. Продукт очищали с помощью препаративной

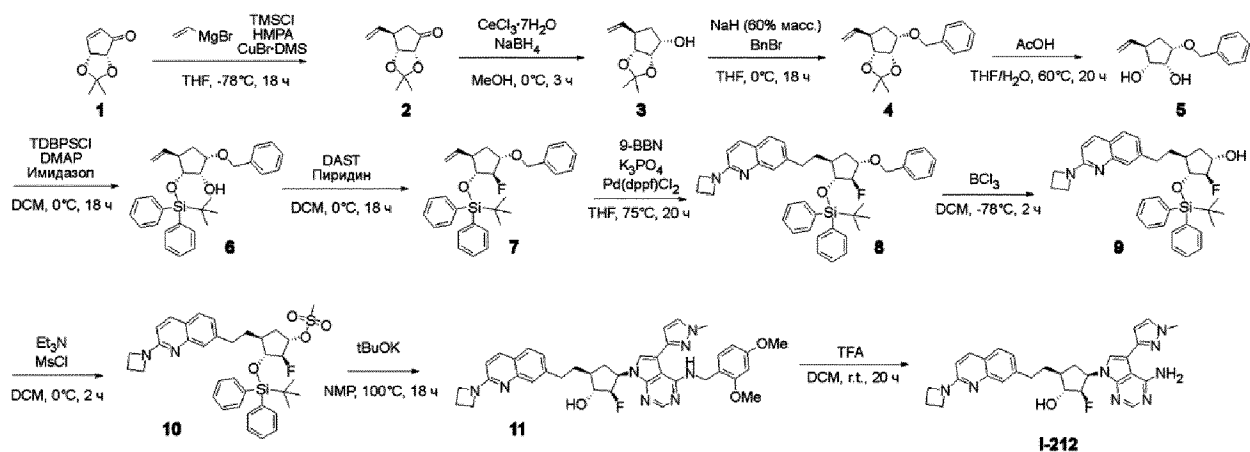
HPLC и получали (1S,2S,4R)-4-[4-амино-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}циклопентан-1-ол (3,10 мг, 6,09 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ESI LCMS $m/z=509,0[M+1]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (dd, $J=8,1, 1,6$ Hz, 2H), 6,64 (dd, $J=16,3, 5,5$ Hz, 2H), 5,21 (dt, $J=17,3, 8,6$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,04 (dt, $J=11,9, 7,2$ Hz, 5H), 3,87 (s, 3H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,35 (dt, $J=14,9, 7,3$ Hz, 3H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,83 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H).

Общая методика G



X = отщепляющаяся группа, галогенид, амин
 Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
 R = Y или группа, образовавшаяся путем превращения Y
 Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
 PG = защитная группа
 LG = отщепляющаяся группа

Пример 7: Синтез соединения I-212



Синтез (3*aR*,6*R*,6*aR*)-6-Этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-она (2)

К суспензии комплекса бромида меди с диметилсульфоксидом (571 мг, 2,78 ммоль) в THF (60 мл), охлажденной до -78°C в бане твердый диоксид углерода/ацетон, по каплям добавляли винилбромид магния (1М в THF) (36 мл, 36 ммоль) за 10 мин. После перемешивания в течение 15 мин при этой температуре раствор (3*aR*,6*aR*)-2,2-диметил-2*H*,3*aH*,4*H*,6*aH*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-она (4,3 г, 27,8 ммоль), гексаметилфосфорамид (12,5 мл, 72,2 ммоль) и хлортриметилсилана (7,05 мл, 55,6 ммоль) в THF (15 мл) медленно добавляли в течение 35 мин при поддержании температуры реакционной смеси ниже -70°C . Затем температуре реакционной смеси за 18 ч давали достичь комнатной температуры. После охлаждения в бане со льдом, добавляли NH_4Cl (50 мл) и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (2×100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc=0-40%) и получали (3*aR*,6*R*,6*aR*)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-он (4,2 г, 83% выход) в виде светло-коричневого масла. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ част./млн 1,26 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,19 (d, $J=18$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J=18,1, 8,7$ Hz, 1H), 3,01 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,97-5,09 (m, 2H), 5,68-5,79 (m, 1H).

Синтез (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-Этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ола (3)

К раствору (3*aR*,6*R*,6*aR*)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-она (5,3 г, 29,0 ммоль) в MeOH (80 мл) при охлаждении в бане со льдом двумя порциями добавляли гептагидрат хлорида церия(III) (11,8 г, 31,8 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин порциями добавляли борогидрид натрия (2,19 г, 58,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч затем температуре давали достичь комнатной температуры, перемешивание продолжали в течение еще 1,5 ч. После охлаждения в бане со льдом реакцию останавливали путем медленного добавления 2 н. HCl (15 мл, pH=4-5).

Растворитель частично удаляли в вакууме до получения 40 мл водного раствора в MeOH. Последний экстрагировали с помощью Et₂O (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и получали (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ол (4,9 г, 91% выход) в виде черного масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ част./млн 1,35 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 4,47 (d, *J*=3,1 Hz, 2H), 5,03-5,11 (m, 2H), 5,69-5,80 (m, 1H).

Синтез (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-4-(бензилокси)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[*d*][1,3]диоксола (4)

К суспензии гидрида натрия (60 мас.%) (766 мг, 19,2 ммоль) в THF (92,1 мл) по каплям при 0°C добавляли (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ол (3,23 г, 17,5 ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 45 мин добавляли (бромметил)бензол (2,16 мл, 18,3 ммоль) и йодид натрия (34,0 мг, 0,227 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc=0-15%) и получали (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-4-(бензилокси)-6-этенил-2,2-

диметилгексагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол (4,51 г, 94% выход) в виде бесцветного масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ част./млн 1,27 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,75 (dd, *J*=8,7, 5,7 Hz, 1H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,60 (t, 6,9 Hz, 1H), 3,73 (квинтет, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,37 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 4,51 (d, *J*=11,9 Hz, 1H), 4,62 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 4,9 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 4,94 (dt, *J*=5,6, 1,5 Hz, 1H), 5,56-5,66 (m, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H).

Синтез (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(бензилокси)-5-этенилциклопентан-1,2-диола (5)

Раствор (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-4-(бензилокси)-6-этенил-2,2-диметилгексагидроциклопента[*d*][1,3]диоксола (4,7 г, 17,3 ммоль), THF (11,5 мл), уксусной кислоты (21,6 мл) в воде (34,6 мл) перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃. Продукт экстрагировали с помощью AcOEt (×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc=0-50%) и получали (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(бензилокси)-5-этенилциклопентан-1,2-диол (3,71 г, 92% выход) в виде желтого масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ част./млн 1,65 (ddd, *J*=14,4, 9,0, 6,7 Hz, 1H), 2,10 (ddd, *J*=14,3, 9,0, 3,3 Hz, 1H), 2,54 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,73 (квинтет, *J*=8,0 Hz, 1H), 2,95 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 3,68 (ddd, *J*=8,7, 7,0, 4,9 Hz, 1H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,49-4,60 (m, 1H), 4,64 (d, *J*=11,7 Hz, 1H), 5,00-5,17 (m, 2H), 5,81 (ddd, *J*=17,2, 10,1, 7,3 Hz, 1H), 7,28-7,45 (m, 5H).

Синтез (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(бензилокси)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-5-этенилциклопентан-1-ола (6)

К раствору (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(бензилокси)-5-этенилциклопентан-1,2-диола (636,3 мг,

2,71 ммоль), *N, N*-диметилпиридин-4-амина (16,4 мг, 0,135 ммоль) в сухом DCM (5,4 мл) добавляли 1*H*-имидазол (184 мг, 2,71 ммоль) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (819 мг, 2,98 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью C₁₈ колоночной хроматографии (H₂O/MeOH=0-100%) и получали (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(бензилокси)-2-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]-5-этинилциклопентан-1-ол (1,12 г, 87% выход, 8:2 смесь региоизомеров) в виде бесцветного масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ част./млн 1,09 (s, 7,2 H), 1,13 (s, 1,8 H), 1,35 (ddd, *J*=13,8, 8,4, 5,1 Hz, 0,2 H), 1,63 (dt, *J*=14,1, 7,2 Hz, 0,8 H), 2,07-2,17 (m, 1 H), 2,83 (s, 1,6 H), 3,03-3,09 (m, 0,2 H), 3,54-3,62 (m, 0,2 H), 3,68-3,73 (m, 0,2 H), 3,76-3,87 (m, 2,6 H), 3,96 (dd, *J*=5,4, 3,9 Hz, 0,2 H), 4,52-4,61 (m, 2 H), 4,78-4,99 (m, 2 H), 5,39 (ddd, *J*=17,4, 10,0, 7,8 Hz, 0,8 H), 5,68 (ddd, *J*=17,4, 10,3, 7,3 Hz, 0,2 H), 7,28-7,49 (m, 11 H), 7,68-7,75 (m, 4 H).

Синтез {[(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(Бензилокси)-5-этинил-2-фторциклопентил]окси}(трет-бутил)дифенилсилана (7)

К раствору (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-(бензилокси)-2-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]-3-этинилциклопентан-1-ола (385,6 мг, 0,814 ммоль) в сухом DCM (4,0 мл) добавляли пиридин (245 мкл, 3,04 ммоль) и (диэтиламино)трифторид серы (200 мкл, 1,52 ммоль) при 0°C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры в атмосфере N₂ в течение 18 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc=0-10%) и получали {[(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-5-(бензилокси)-3-этинил-2-фторциклопентил]окси}(трет-бутил)дифенилсилан (243 мг, 51% выход, 9:1 смесь региоизомеров) в виде бесцветного масла. ESI LC-MS *m/z*=475,5 [M+H]⁺.

Синтез 2-(азетидин-1-ил)-7-{2-[(1*S*,2*S*,3*S*,4*S*)-4-(бензилокси)-3-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]-2-фторциклопентил]этил}хинолина (8)

Раствор {[(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(бензилокси)-5-этинил-2-фторциклопентил]окси}(трет-бутил)дифенилсилана (320 мг, 0,589 ммоль, смесь региоизомеров) и 9-борабицикло[3.3.1]нонана (0,5М в THF) (3,96 мл, 1,98 ммоль) перемешивали при 75°C в течение 1 ч. За превращением следили с помощью HPLC. После охлаждения до комнатной температуры к этому раствору добавляли трикалийфосфат (430 мг, 2,02 ммоль), 2-(азетидин-1-ил)-7-бромхиолин (355 мг, 1,34 ммоль), воду (0,825 мл), THF (3,9 мл) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (49 мг, 66,9 мкмоль). Пробирку герметизировали и смесь перемешивали при 75°C в течение 20 ч. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью AcOEt (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(гептан/EtOAc=0-40%) затем с помощью C_{18} колоночной хроматографии ($H_2O/MeOH=0-100\%$) и получали 2-(азетидин-1-ил)-7-{2-[(1*S*,2*S*,3*S*,4*S*)-4-(бензилокси)-3-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-2-фторциклопентил]этил}хинолин (333 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS $m/z=659,7$ [M+H]⁺.

Синтез (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-3-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-2-фторциклопентан-1-ола (9)

К раствору 2-(азетидин-1-ил)-7-{2-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-(бензилокси)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-3-фторциклопентил]этил}хинолина (218,8 мг, 0,330 ммоль) в DCM (4,7 мл), охлажденному до $-78^\circ C$ в бане твердый диоксид углерода/ацетон, медленно добавляли трихлорборан (1,65 мл, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Затем добавляли трихлорборан (0,8 мл, 800 мкмоль) и смесь нагревали до $-50^\circ C$ и перемешивали при этой температуре в течение 45 мин. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и продукт экстрагировали с помощью DCM ($\times 3$). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью C_{18} колоночной хроматографии ($H_2O/MeOH=0-100\%$) и получали (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-3-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-2-фторциклопентан-1-ол (152 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS $m/z=569,3$ [M+H]⁺.

Синтез (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-3-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-2-фторциклопентилметансульфоната (10)

При $0^\circ C$ триэтиламин (57,4 мг, 0,568 ммоль) и метансульфонилхлорид (57,8 мг, 0,505 ммоль) добавляли к раствору (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-3-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-2-фторциклопентан-1-ола (180 мг, 0,316 ммоль) в DCM (3,2 мл). Полученную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и продукт экстрагировали с помощью DCM ($\times 3$). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-3-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-2-фторциклопентилметансульфонат (205 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS $m/z=647,3$ [M+H]⁺.

Синтез (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-{2-[2-(Азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-3-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-фторциклопентан-1-ола (11)

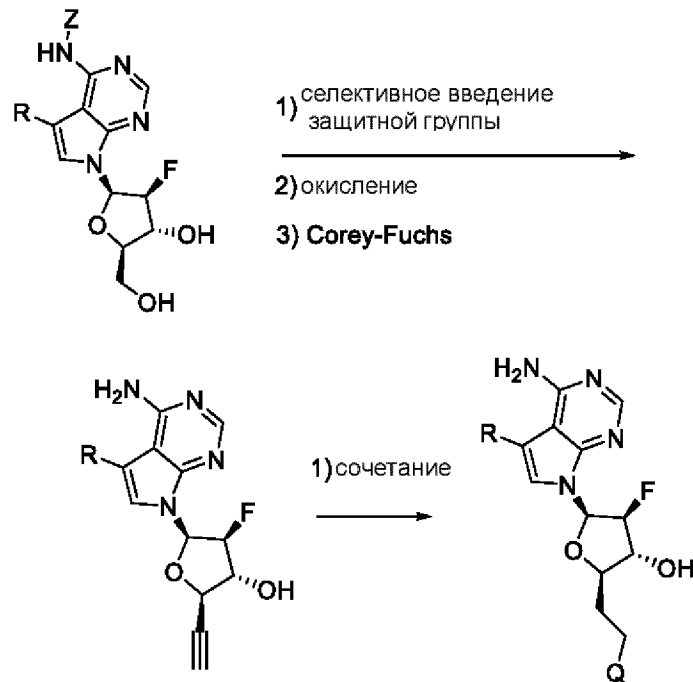
К раствору (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-3-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-2-фторциклопентилметансульфоната (159 мг, 0,245 ммоль), *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (178 мг, 0,490 ммоль) в NMP (2,4 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (54,9 мг, 0,490 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 18 ч. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью AcOEt ($\times 4$). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в

вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью C_{18} колоночной хроматографии (H_2O+10 mM бикарбонат аммония/ $MeCN=0-100\%$) и получали (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-3-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-фторциклопентан-1-ол (71 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS $m/z=677,2$ [$M+H$]⁺.

Синтез (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-[4-амино-5-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-5-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-2-фторциклопентан-1-ола (I-212)

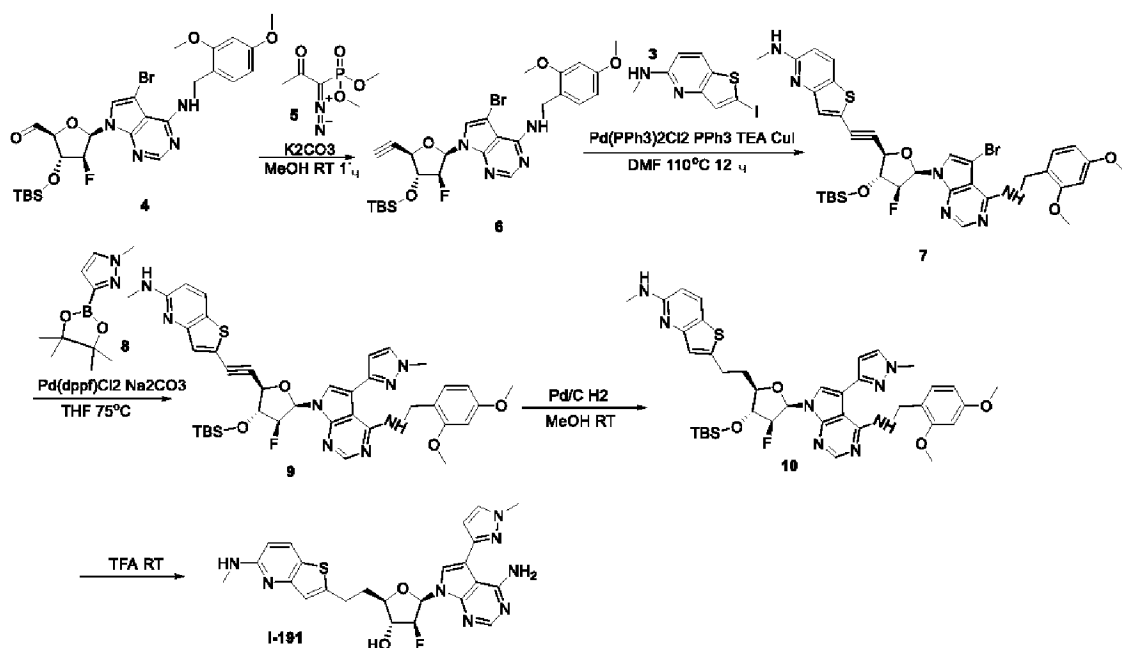
К раствору (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-3-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2-фторциклопентан-1-ола (69 мг, 0,101 ммоль) в DCE (3 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и растворители удаляли в вакууме. Неочищенную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водным раствором $NaHCO_3$. Продукт экстрагировали трижды с помощью DCM и один раз с помощью AcOEt. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью C_{18} колоночной хроматографии (H_2O+10 mM бикарбонат аммония/ $MeCN=0-100\%$). Чистые фракции объединяли и выпаривали досуха, выпаривали с H_2O (2×15 мл) и остаток лиофилизировали в 1 мл $MeCN$ и 6 мл H_2O и получали (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-[4-амино-5-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-5-{2-[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]этил}-2-фторциклопентан-1-ол (45 мг, 84% выход) в виде белого твердого вещества. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ част./млн 1,73-1,94 (m, 2 H), 1,99-2,21 (m, 2 H), 2,30-2,43 (m, 3 H), 2,71-2,92 (m, 2 H), 3,84-3,95 (m, 4 H), 4,08 (t, $J=7,3$ Hz, 4 H), 4,68-4,92 (m, 1 H), 5,05-5,29 (m, 1 H), 5,45 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,62 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J=14,2, 1,7$ Hz, 2 H), 7,97 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 9,01 (br. s, 1 H). ^{19}F NMR (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ част./млн -192,48 (s, 1 F). ESI-MS m/z рассчитано 526,26, найдено 527,3 [$M+H$]⁺, 264,2 [$M+2H$]²⁺.

Общая методика Н



X = отщепляющаяся группа, галогенид, амин
 Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
 R = Y или группа, образовавшаяся путем превращения Y
 Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
 PG = защитная группа
 LG = отщепляющаяся группа

Пример 8: Синтез соединения I-191



Синтез соединения 6

2S,3R,4S,5R)-5-(5-бром-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-фтороксолан-2-карбальдегид (400 мг, 656 мкмоль), диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (376 мг, 1,96 ммоль), K₂CO₃ (270 мг, 1,96 ммоль) смешивали в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. LCMS показывала, что реакция завершена. Раствор реакционной смеси фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное вещество. Неочищенное вещество очищали с помощью SGC (EA/PE=0~40) и получали 5-бром-7-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-этинил-3-фтороксолан-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (240 мг, 396 мкмоль) в виде твердого вещества. ESI LCMS m/z=605,1[M+1]⁺

Синтез соединения 7

5-бром-7-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-этинил-3-фтороксолан-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 330 мкмоль), трифенилфосфан (17,3 мг, 66,0 мкмоль), йодид меди (6,28 мг, 33,0 мкмоль), 2-йод-N-метилтиено[3,2-b]пиридин-5-амин (114 мг, 396 мкмоль), TEA (133 мг, 1,32 ммоль), палладий(2+)бис(трифенилфосфан)дихлорид (23,1 мг, 33,0 мкмоль) смешивали в DMF (5 мл). Смесь нагревали при 65°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N₂. LCMS показывала, что реакция завершена. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью EA (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (100 мл×2) и рассолом (60 мл) и сушили (Na₂SO₄). Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенное вещество. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (EA /PE: 0~50%) и получали 5-бром-7-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-фтор-5-{2-[5-(метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил]этинил}оксолан-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (60,0 мг, 78,1 мкмоль) в виде твердого вещества. ESI LCMS m/z=767,2[M+1]⁺

Синтез соединения 9

1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (64,7 мг, 311 мкмоль), 5-бром-7-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-фтор-5-{2-[5-(метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил]этинил}оксолан-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 260 мкмоль), палладий(2+)бис(трифенилфосфан)дихлорид (18,2 мг, 26,0 мкмоль), Na₂CO₃ (82,5 мг, 779 мкмоль) смешивали в THF (10 мл) и H₂O (2 мл). Смесь нагревали при 70°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N₂. LCMS показывала, что реакция завершена. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью EA (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (100 мл×2) и рассолом (60 мл) и сушили (Na₂SO₄). Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенное вещество. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (EA ~ PE: 0~100%) и получали 7-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-фтор-5-{2-[5-(метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил]этинил}оксолан-2-ил]-N-[(2,4-

диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (68,0 мг, 88,4 мкмоль) в виде твердого вещества. ESI LCMS $m/z=769,3[M+1]^+$

Синтез соединения 10

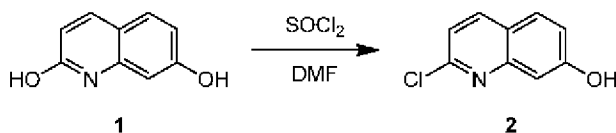
7-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-фтор-5-{2-[5-(метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил]этинил} оксолан-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (58,0 мг, 75,4 мкмоль), Pd/C (6,15 мг, 7,54 мкмоль) смешивали в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч в атмосфере H₂. LCMS показывала, что реакция завершена. Раствор реакционной смеси фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный 7-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-фтор-5-{2-[5-(метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил]этил} оксолан-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (55,0 мг, 71,1 мкмоль). Неочищенное вещество без обработки использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LCMS $m/z=773,3[M+1]^+$

Синтез соединения I-191

7-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-3-фтор-5-{2-[5-(метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил]этил} оксолан-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (55,0 мг, 71,1 мкмоль) добавляли к TFA (5 мл) и H₂O (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. LCMS показывала, что реакция завершена, затем смесь концентрировали и получали неочищенное вещество, нейтрализовывали с помощью 4 мл 7M NH₃ в MeOH. Продукт очищали с помощью препаративной HPLC и получали (2R,3R,4S,5R)-5-[4-амино-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-4-фтор-2-{2-[5-(метиламино)тиено[3,2-b]пиридин-2-ил]этил} оксолан-3-ол (2,30 мг, 4,52 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ESILC-MS $m/z=508,9[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,65-6,57 (m, 1H), 6,56 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 5,12-4,94 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H).

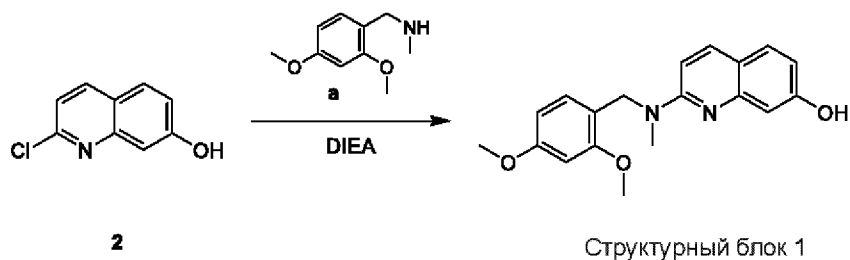
Синтез структурного блока

Пример 9: Общая методике получения структурного блока 1



К раствору соединения 1 (120 г, 745 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (1,20 л) добавляли SOCl₂ (354 г, 2,98 моля, 216 мл, 4,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. TLC (петролейный эфир : этилацетат=2:1) показывала, что соединение 1 ($R_f=0,3$) израсходовалось и обнаруживали новое пятно ($R_f=0,5$). Смесь выливали в воду (5,00 л), значение pH устанавливали равным=8 с помощью Na₂CO₃ (насыщенный раствор), фильтровали и собирали желтое твердое вещество.

Соединение 2 (120 г, 664,8 ммоль, 89,2% выход, 99,5% чистота) получали в виде желтого твердого вещества, которое проверяли с помощью LCMS; LCMS: RT=0,604 мин, MS+1=179,8.

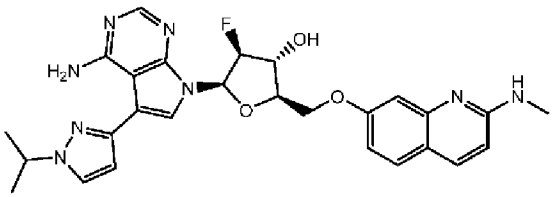
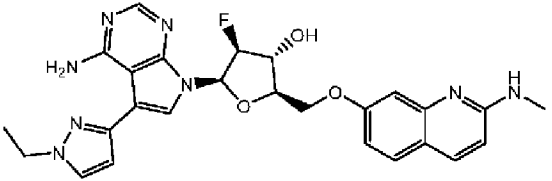


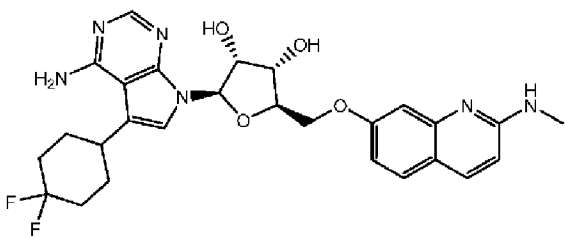
Смесь соединения 2 (150 г, 835 ммоль, 1,00 экв.), соединения а (151 г, 835 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (324 г, 2,51 моль, 436 мл, 3,00 экв.) перемешивали при 120°C в течение 12 ч. LCMS (EW20099-8-P1A) показывала, что соединение 2 израсходовалось и регистрировали искомую массу. Смесь растворяли в MeOH (200 мл), затем к смеси добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл) и перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, затем фильтровали и собирали почти белое твердое вещество. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (100 мл) при 25°C в течение 1 ч. Структурный блок 1 (105 г, 311 ммоль, 37,2% выход, и 96,0% чистота) получали в виде белого твердого вещества. LCMS: RT=0,785, MS+1=325,0.

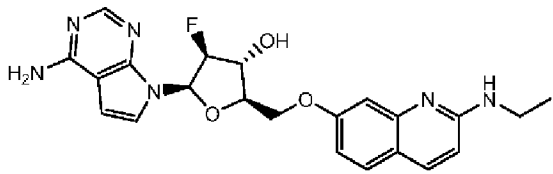
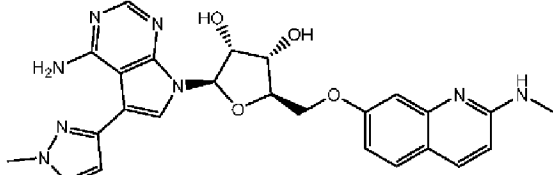
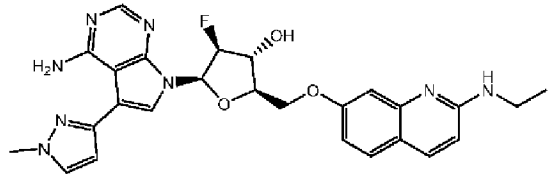
Соединения в таблице 1 получали по общим методикам А-Н, приведенным выше по экспериментальным методикам, аналогичным описанным в приведенных выше примерах. Данные MS и ¹H NMR приведены ниже.

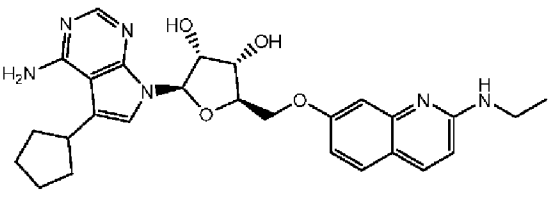
Таблица 1.

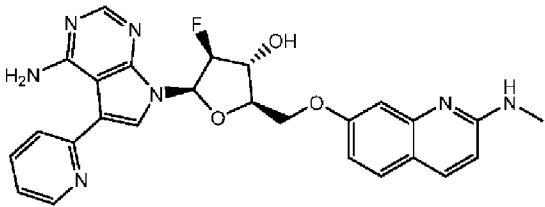
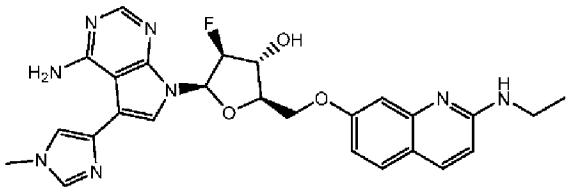
Соединение №	Методика синтеза	MS(ESI) [M+H] ⁺	¹ H NMR
<p>I-1</p>	A	505,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,19-6,99 (m, 2H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,83 (dd, J=8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,17 (d, J=5,8 Hz, 1H), 5,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,30 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m 1H),

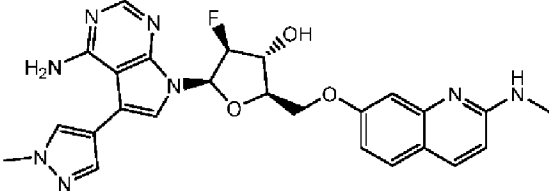
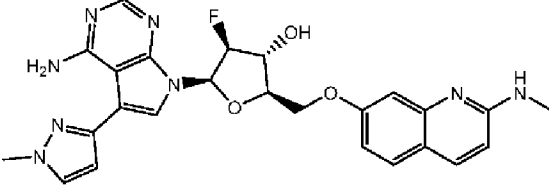
			4,39-4,28 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 3H), 2,88 (d, $J=8,0$ Hz, 4H), 1,96 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 1,76-1,56 (m, 3H), 1,54-1,36 (m, 2H), 1,30-1,02 (m, 3H).
 <p>I-2</p>	B	533,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,13 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 5,30-5,14 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 2,88 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 1,45 (d, $J=6$ Hz, 6H)
	B	520,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (d,

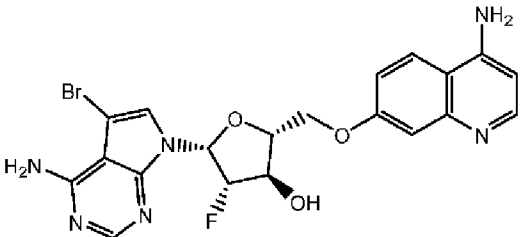
<p>I-3</p>		<p>$J=2,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=2,4$ Hz 1H), 7,52 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,61 (d, $J=4$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,13 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,30-5,15 (m, 1H), 4,46-4,51 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,15 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,88 (d, $J=8,8$ Hz, 3H), 1,05 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)</p>
<p>I-4</p> 	<p>A</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 3H),</p>

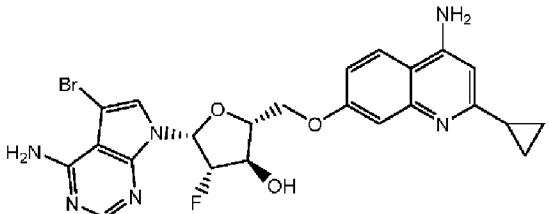
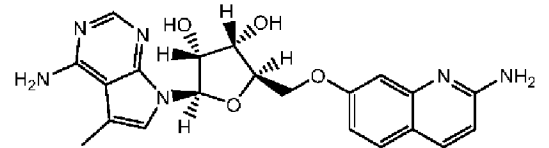
			3,16-3,10 (m, 1H), 2,88 (d, $J=4,7$ Hz, 3H), 2,14-2,00 (m, 6H), 1,56-1,46 (m, 2H)
I-5		B	439,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,50-4,56 (m, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,17 (dd, $J=9,2, 5,6$ Hz, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H), 1,17 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)
I-6		A	503,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,52 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,40-7,10 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,75-6,50 (m, 2H), 6,22 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,66-4,50 (m, 1H), 4,42-4,22 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,89 (d, $J=4,6$ Hz, 3H).
I-7		B	519,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,65 (d,

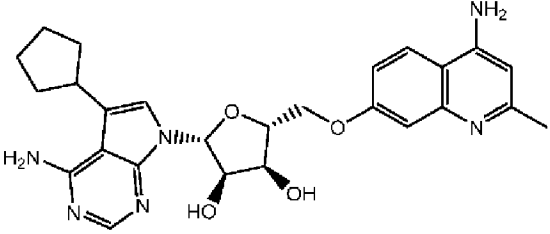
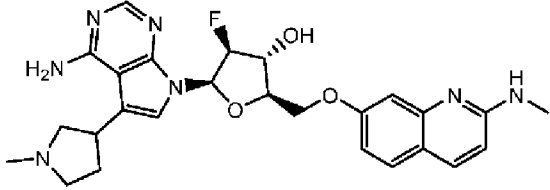
		<p>$J=2,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,03 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J=8,7$, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=15,8$, 4,5 Hz, 1H), 6,62 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,32-5,14 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 2H), 1,18 (t, $J=7,2$ Hz, 1H).</p>
<p>I-8</p> 	A	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн ^1H 8,04 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=8,7$, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,17 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 3H),</p>

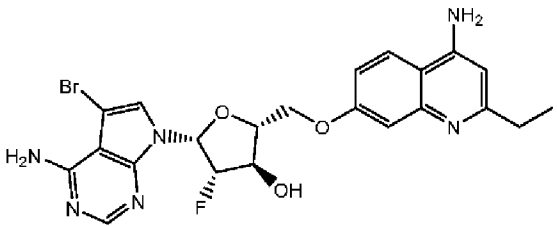
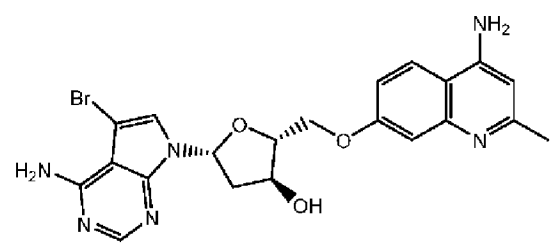
			3,43-3,36 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 4H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 3H).
<p>I-9</p> 	B	502,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,49-8,48 (M, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,60- 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,17- 7,14 (m, 1H), 7,03- 7,00 (m, 1H), 6,74- 6,69 (m, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 5,28- 5,09 (m, 1H), 4,75- 4,66 (m, 1H), 4,57- 4,54 (m, 1H), 4,47- 4,43 (m, 1H), 4,39- 4,36 (m, 1H), 3,00 (s, 3H).
<p>I-10</p> 	B	519,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81-7,67 (m, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 6,93 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (dd,

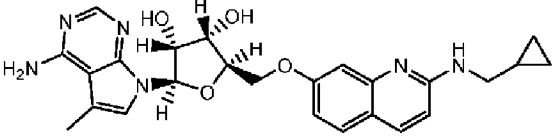
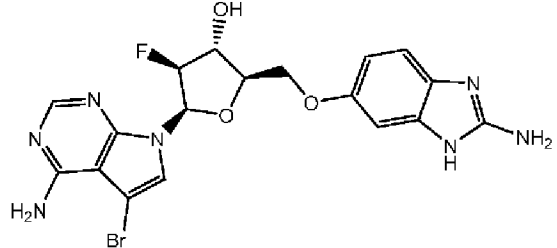
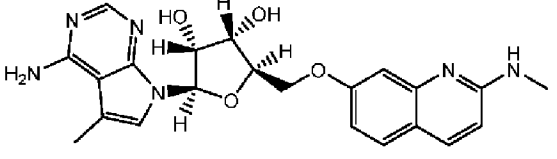
			$J=16,2, 4,4$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 5,31-5,08 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49-3,35 (m, 2H), 1,18 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).
 <p>I-11</p>	B	505,1	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,77 (dd, $J=8,8,$ 2,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=14,8, 4,4$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,25 (br, 1H), 6,11 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,30- 5,17 (m, 1H), 4,57- 4,53 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,18-4,17 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,87 (d, $J=8,8$ Hz, 3H)
	B	505,0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн ^1H 9,03 (s, 1H), 8,09 (s, 1H),

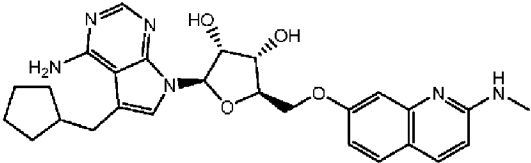
I-12			<p>7,76-7,71 (m, 2H), 7,65 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (dd, $J=8,7,$ 2,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=15,9, 4,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 4,64-4,51 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,88 (d, $J=4,7$ Hz, 3H).</p>
<p>I-13</p> 	B	488,9	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,29-8,21 (m, 2H), 8,17-8,05 (m, 2H), 7,54 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=9,2,$ 2,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,68 (dd, $J=13,9,$ 4,8 Hz, 1H), 6,46 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 5,34- 5,30 (m, 1H), 5,20- 5,17 (m, 1H), 4,60- 4,52 (m, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 4,21- 4,17 (m, 1H).</p>

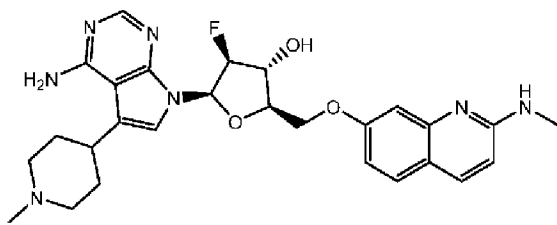
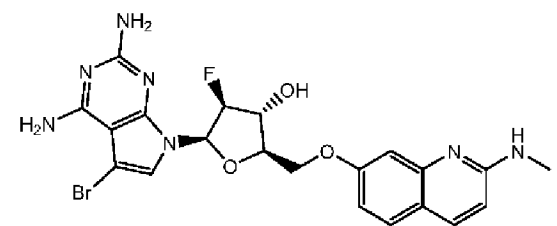
<p>I-14</p> 	B	529,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 6,15 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 5,24 (dt, <i>J</i> =52,8, 4,4 Hz, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 2H), 0,72-0,59 (m, 2H).
<p>I-15</p> 	A	423,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,04 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> =0,9 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 2,44 (s, 3H).

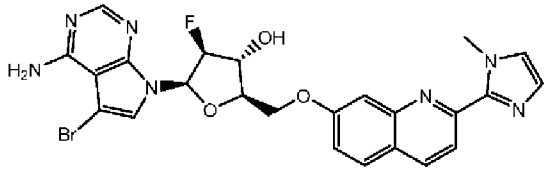
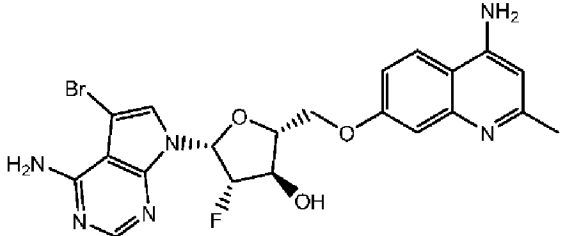
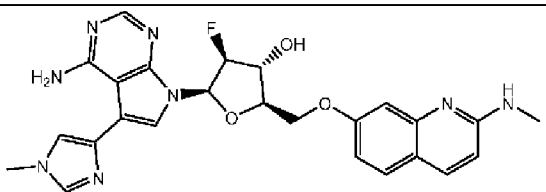
<p>I-16</p> 	A	491,2	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ част./млн 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (dd, $J=9,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,64-6,49 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 6,16 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 3H), 3,31 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 4H), 1,48-1,37 (m, 2H).
<p>I-17</p> 	B	508,7	δ ^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,64-6,57 (m, 2H), 5,14-5,12 (m, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,37 -4,31 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,06-2,95 (m,

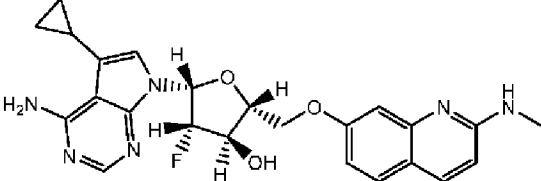
			4H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,33-2,32 (m, 3H), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H).
<p>I-18</p> 	B	518,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,36 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,26-5,07 (m, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 2,88 (q, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H), 1,41 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 3H).
<p>I-19</p> 	C	487,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =2,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (brs, 1H), 6,63 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,21-4,15 (m,

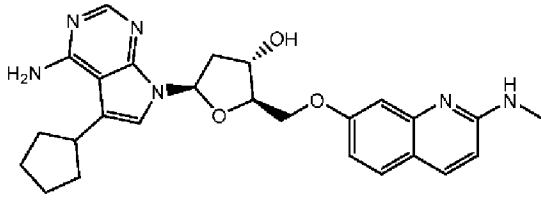
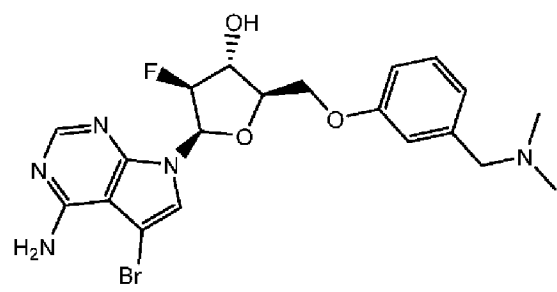
			2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H).
<p>I-20</p> 	A	477,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,69-6,42 (m, 4H), 5,45 (dd, <i>J</i> =38,3, 4,6 Hz, 2H), 4,48-4,00 (m, 5H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,20-1,01 (m, 1H), 0,54-0,35 (m, 2H), 0,35-0,14 (m, 2H).
<p>I-21</p> 	B	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 8,14 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,89-6,79 (m, 3H), 6,65 (dd, <i>J</i> =12,8, 4,4Hz, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 6,16-6,07 (m, 2H), 5,28 (dt, <i>J</i> =52,8, 4,4Hz, 1H), 5,55-4,48 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 3H)
	A	437,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 7,52 (d,

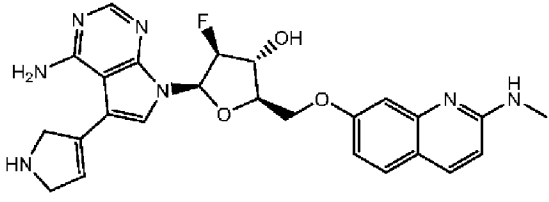
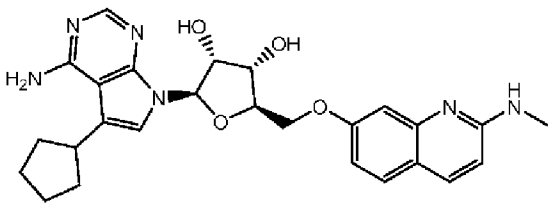
I-22		<p>$J=8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J=8,7$, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,51 (dd, $J=9,7$, 5,4 Hz, 2H), 4,35 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,45 (d, $J=1,1$ Hz, 3H).</p>
<p>I-23</p> 	A	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,79 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 3H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 3H), 1,8-1,12 (m, 2H).</p>

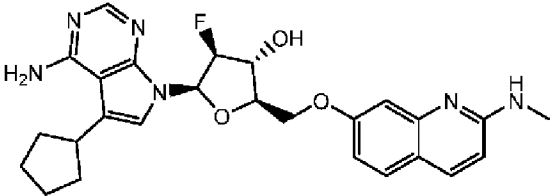
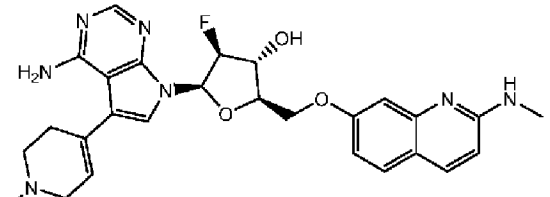
<p>I-24</p> 	B	522,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (s, 1,64H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,71-6,53 (m, 4H), 5,30-5,06 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,0-2,88 (m, 6H), 2,36-2,32 (m, 5H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 2H).
<p>I-25</p> 	B	518,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,74 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,94 (brd, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, <i>J</i> =16,0, 4,0 Hz, 1H), 6,30 (brs, 1H), 6,10 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,13 (dt, <i>J</i> =52,4, 4,0 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 4,15-4,11 (m,

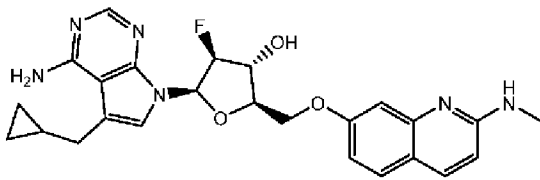
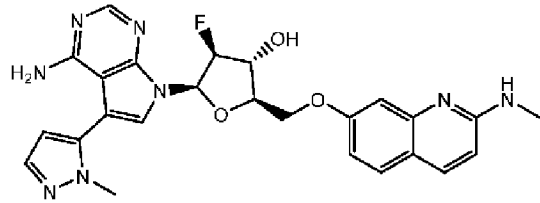
			1H), 2,89 (d, $J=4,8$ Hz, 3H).
I-26		B	554,0 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,28 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93-7,72 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,02-6,78 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,17 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J=53,1$ Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,16 (s, 3H).
I-27		B	504,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=6,4$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,18 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 5,33-5,18 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,22-4,20 (m, 1H), 2,38 (s, 3H).
I-28		B	505,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,53 (d, $J=8,7$ Hz, 1H),

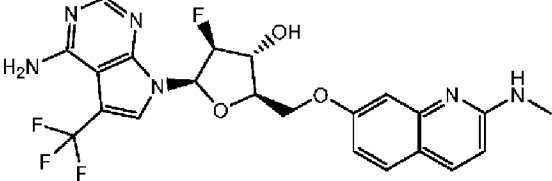
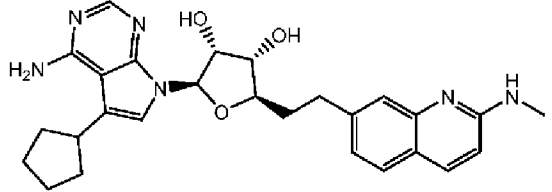
		<p>7,49 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,30-5,08 (m, 1H), 4,61-4,48 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,88 (d, $J=4,7$ Hz, 3H).</p>
<p>I-29</p> 	<p>B</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,81 (dd, $J=8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,73-6,51 (m, 4H), 6,08 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,16 (dt, $J=52,9, 4,2$ Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 1H), 2,89 (d, $J=4,7$ Hz, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 0,85 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 0,56-0,46 (m, 2H).</p>

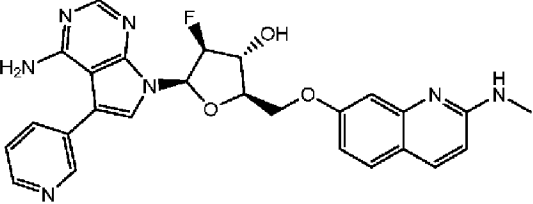
<p>I-30</p> 	C	475,7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,45 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,88 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 3H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 4H), 1,47-1,35 (m, 2H).
<p>I-31</p> 	B	480,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,16 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,03-6,90 (m, 3H), 6,67 (dd, <i>J</i> =13,8, 4,8 Hz, 1H), 5,25 (dt, <i>J</i> =52,8, 4,4 Hz, 1H), 4,60-4,45 (m, 6H), 4,31-4,23 (m, 2H), 4,17-4,13 (m, 1H),

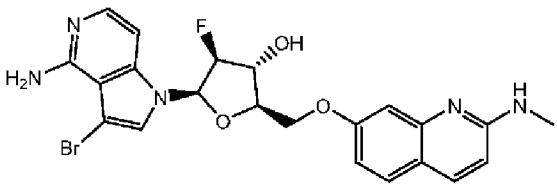
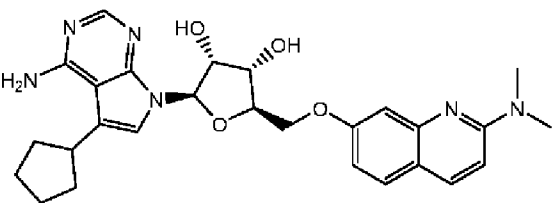
<p>I-32</p> 	B	492,7	<p>2,25 (s, 6H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,22 (s, 0,5H), 5,09 (s, 0,5H), 4,78-4,62 (m, 2H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,35-4,29 (m, 6H), 3,11 (s, 3H).</p>
<p>I-33</p> 	A	491,1	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,65-6,44 (m, 3H), 6,17 (d, <i>J</i>=5,7 Hz, 1H), 5,37 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 1H), 5,32 (d, <i>J</i>=5,32 Hz, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 3H), 2,88 (d, <i>J</i>=4,5 Hz, 3H), 2,12-1,80 (m, 3H), 1,62 (s, 4H), 1,52-1,35 (m, 3H).</p>

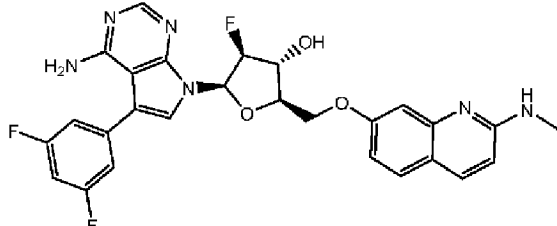
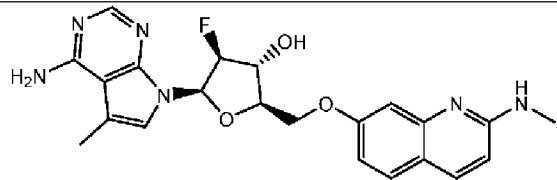
<p>I-34</p> 	B	493,7	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1H), 6,65-6,61 (m, 1H), 5,17-5,02 (m, 1H), 4,68-4,42 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 4H), 1,52-1,31 (m, 2H).
<p>I-35</p> 	B	520,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,21 (dt, <i>J</i> =53,1, 4,1 Hz, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,42-4,39 (m,

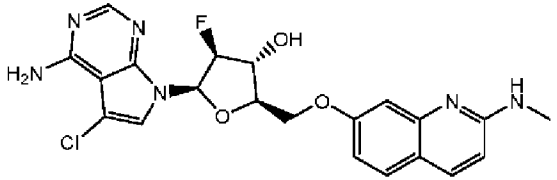
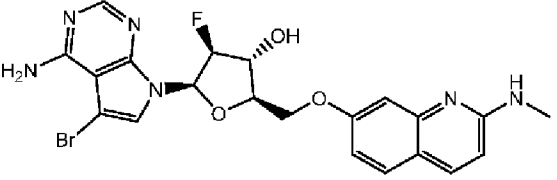
			1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,88 (d, $J=4,7$ Hz, 3H), 2,39 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
<p>I-36</p> 	B	479,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн 7,95 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,72-6,46 (m, 4H), 6,01 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,20-4,99 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,40-3,80 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 2,77 (d, $J=4,7$ Hz, 3H), 2,64-2,53 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 1H), 0,32-0,25 (m, 2H), 0,07-0,12 (m, 2H).
<p>I-37</p> 	B	505,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H),

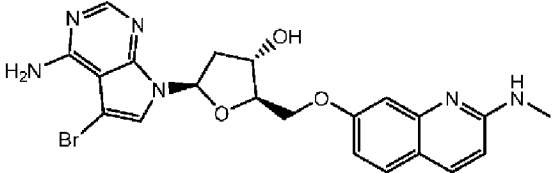
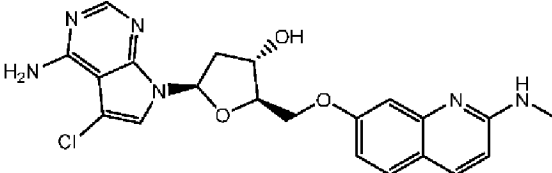
			6,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,27 (dt, $J=52,8$ Hz, $J=4,3$ Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,87 (d, $J=4,7$ Hz, 3H).
 <p>I-38</p>	B	493,7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,95 (brd, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J=13,6, 4,8$ Hz, 1H), 6,72 (brs, 1H), 6,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,29 (dt, $J=52,8, 4,4$ Hz, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 2,88 (d, $J=4,8$ Hz, 3H).
 <p>I-39</p>	A	489,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (s,

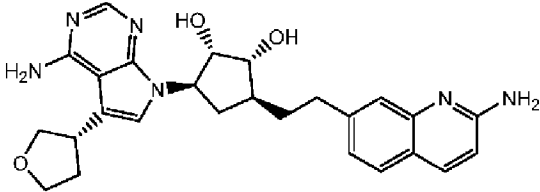
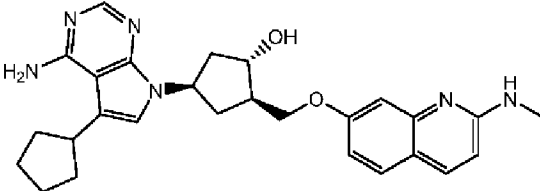
			<p>1H), 7,00 (dd, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,66 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,03 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,57-4,35 (m, 1H), 4,07-3,90 (m, 1H), 3,87-3,71 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,88 (d, $J=4,7$ Hz, 3H), 2,84-2,62 (m, 2H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,83-1,60 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 2H).</p>
<p>I-40</p> 	B	502,2	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,68 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,56-8,54 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,73 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,03 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,85-6,71 (m, 2H), 6,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,16-6,15 (m, 1H), 5,28 (dt, $J=52,7, 4,4$ Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,26-4,11(m,</p>

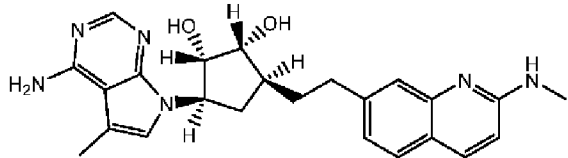
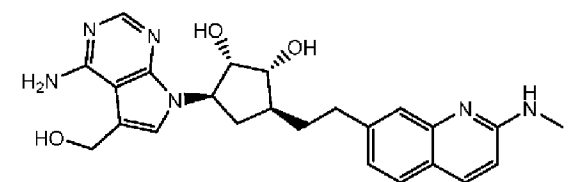
			1H), 2,86 (d, $J=4,7$ Hz, 3H).
<p>I-41</p> 	B	502,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 7,75 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,07 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,00-6,93(m, 2H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,43-6,40 (m, 1H), 6,18 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,24 (dt, $J=53,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,17-4,13 (m, 1H), 2,89 (d, $J=4,7$ Hz, 3H).
<p>I-42</p> 	A	505,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,02 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,17 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,29-4,14 (m, 3H),

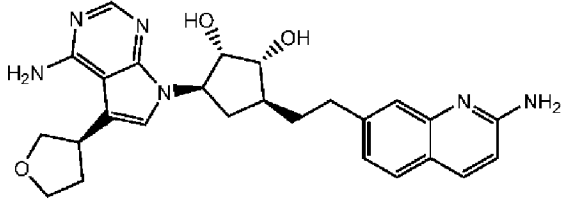
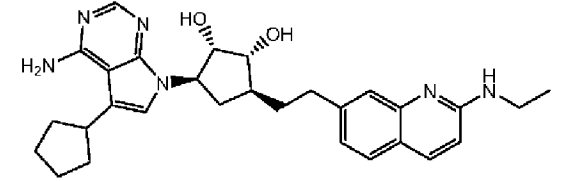
			3,35-3,28 (m, 1H), 3,14 (s, 6H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 2H).
 <p>I-43</p>	B	537,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,20 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,79-6,72 (m, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 6,43 (br, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> =4,8Hz, 1H), 5,34 (dt, <i>J</i> =52,8, 4Hz, 1H), 4,62 (dd, <i>J</i> =19,6,4,8 Hz, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,22-4,19 (m, 1H), 2,86 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 3H)
 <p>I-44</p>	B	438,45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 7,03 (br, 2H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,63-6,57 (m, 3H), 6,09 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 5,21 (dt, <i>J</i> =52,8 Hz, 4Hz, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H),

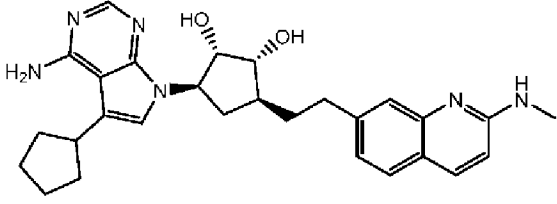
			4,39-4,35 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 2,88 (d, $J=4,4$ Hz, 3H), 2,33 (s, 3H)
<p>I-45</p> 	B	459,7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,95 (brd, $J=4,4$ Hz, 2H), 6,81 (dd, $J=8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, $J=14,0$, 4,8 Hz, 1H), 6,58 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,23 (dt, $J=52,8$, 4,4 Hz, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 2,89 (d, $J=5,2$ Hz, 3H).
<p>I-46</p> 	B	503,7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,05 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J=4,8$ Hz, 1H),

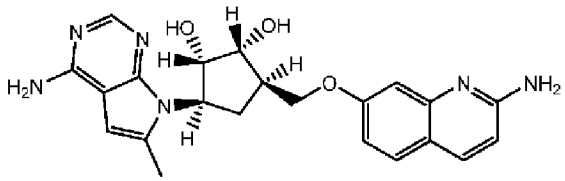
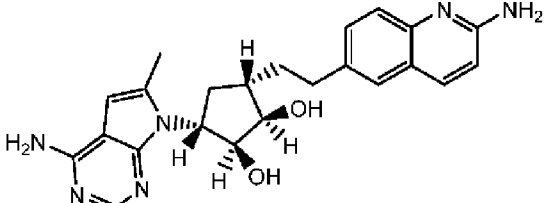
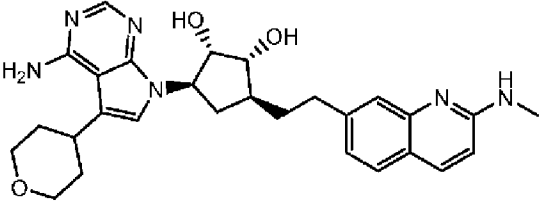
			5,31-5,16 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,41-4,31(m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 2,89 (d, $J=4,4$ Hz, 3H).
I-47		C	486,7 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,12 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,95 (brd, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,81(brs, 1H), 6,63 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 2,88 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H).
I-48		C	441,7 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,12 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,80 (dd, $J=8,8,$ 2,4 Hz, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,58 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J=4,0$

			Hz, 1H), 4,49-4,48 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 2,88 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H).
 <p>I-49</p>	D	475,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 6,78 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,96-3,76 (m, 4H), 2,95-2,77 (m, 2H), 2,51-2,35 (m, 2H), 2,16-1,97 (m, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,65-1,62 (m, 1H).
 <p>I-50</p>	C	473,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,57 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 5,29 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J=4,1$ Hz,

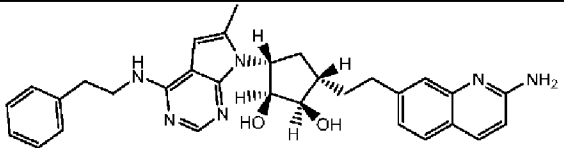
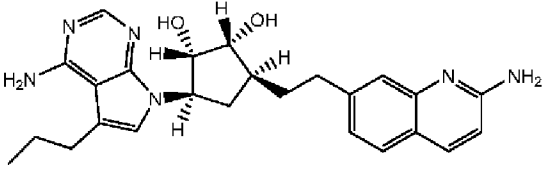
			1H), 4,24-4,20 (m, 2H), 4,13-4,03 (m, 1H), 2,88 (d, $J=4,7$ Hz, 3H), 2,40-2,34(m, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 3H), 1,76-1,61 (m, 5H), 1,52 (m, 2H).
<p>I-51</p> 	D	433,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн 7,98 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,66 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,81-4,74 (m, 2H), 4,62 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,88 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 1H).
<p>I-52</p> 	D	449,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн 8,05 (br, 1H), 7,77 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,35 (s,

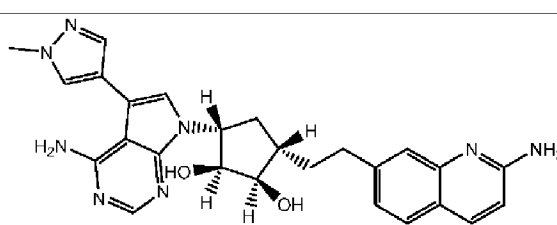
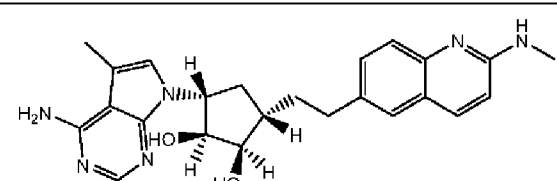
			<p>1H), 7,02 (dd, $J=8,0$, 1,2 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 6,85 (br, 1H), 6,66 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 2,88 (d, $J=3,6$ Hz, 3H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,70-1,69 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 1H)</p>
<p>I-53</p> 	D	475,1	<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ част./млн 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,77 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,97-3,74 (m, 4H), 2,95-2,76 (m, 2H), 2,53-2,33 (m, 2H), 2,16-1,97 (m, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,65-1,62 (m, 1H).</p>
<p>I-54</p> 	D	502,3	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,47-7,37 (m,</p>

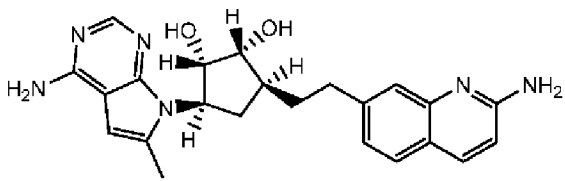
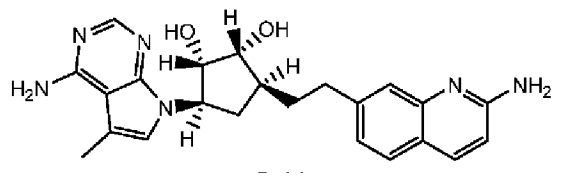
		<p>2H), 7,01 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,59 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,78-4,72 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,57 (d, $J=19,4$ Hz, 1H), 3,41-3,85 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,84-2,62 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 4H), 1,83-1,46 (m, 9H), 1,19 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).</p>
<p>I-55</p> 	D	<p>^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ част./млн 8,05-8,01 (m, 2H), 7,66 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,70 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,91 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,94-2,87(m, 2H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,88-1,71 (m, 5H), 1,69-1,63 (m, 3H).</p>

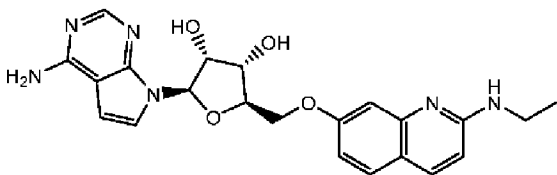
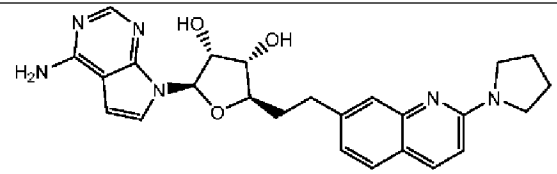
<p>I-56</p> 	A	421,7	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,16 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 2,68-2,59(m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H).
<p>I-57</p> 	D	419,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,01 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 3H), 6,815 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,90-4,88 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,25-2,20(m, 2H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 1H).
<p>I-58</p> 	D	503,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H), 7,20-7,03 (m, 2H), 6,69 (d,

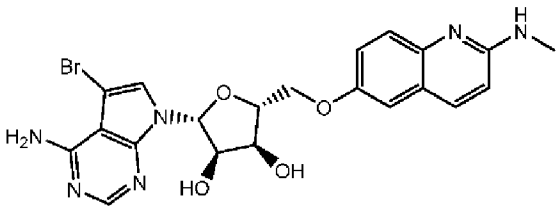
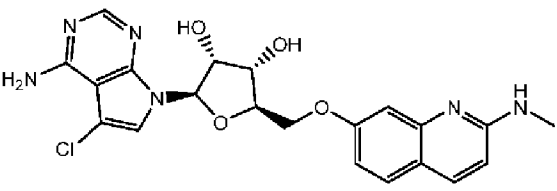
			$J=8,9$ Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,04 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,48-2,34 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,02-2,98 (m, 2H), 1,88-1,56 (m, 7H), 1,08-0,95 (m, 1H).
<p>I-59</p>	D	501,3	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,96-2,74 (m, 3H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 4H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,69-1,50 (m, 3H), 1,46-1,30 (m, 3H).
	D	473,2	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,19-

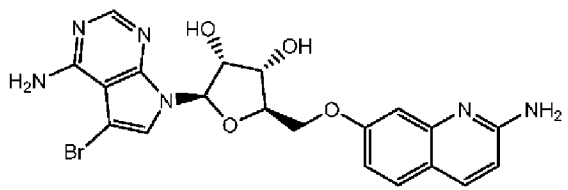
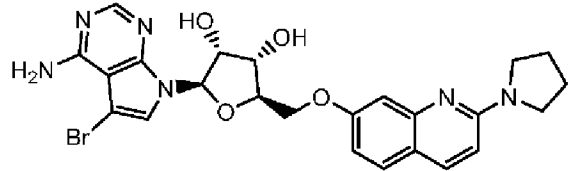
I-60			7,17 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,78 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,35-4,32 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 4H), 1,88-1,60 (m, 8H), 1,35-1,31 (m, 1H).
 <p>I-61</p>	D	523,7	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 4H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,77 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,08 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H).
 <p>I-62</p>	D	447,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ част./млн 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J=8,8$ Hz,

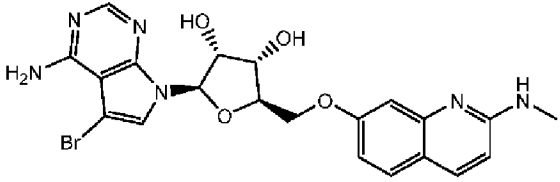
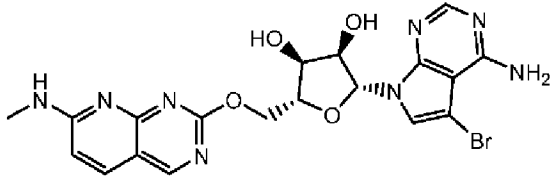
			1H), 6,41 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 4,87-4,70 (m, 2H), 4,62 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).
 <p>I-63</p>	D	484,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,47 (s, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,93 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,65 (s, br, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,92 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,09-2,07 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H)
	D	433,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d,

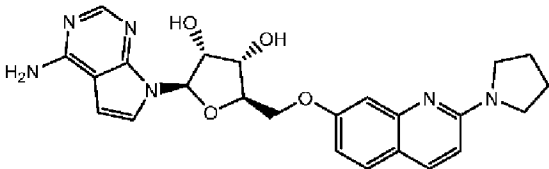
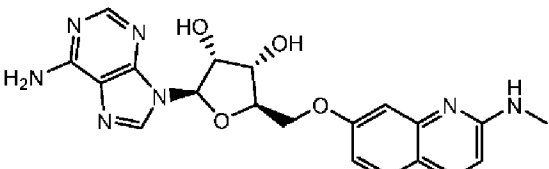
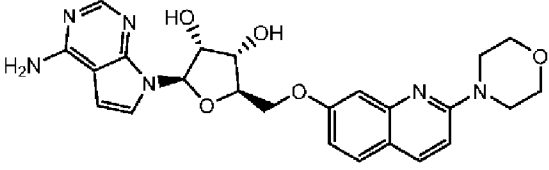
I-64			$J=8,4$ Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,73 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 4H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,45-1,30 (m, 2H).
I-65 	D	419,1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,04 (dd, $J=8,1, 1,4$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,69-4,61 (m, 2H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 2,83-2,64 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 2,02-1,69 (m, 3H).
I-66 	D	419,1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,33

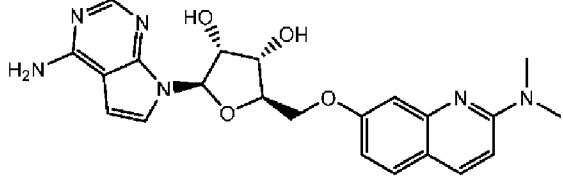
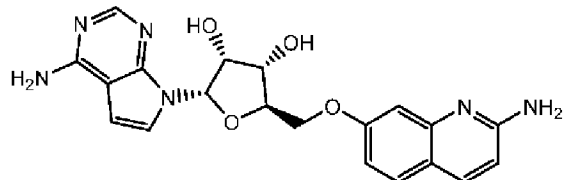
			(s, 2H), 4,81-4,71 (m, 2H), 4,60 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H).	
I-67		A	438,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,92 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,49-4,81(m, 1H), 4,31-4,21 (m, 4H), 3,41-3,39 (m, 2H), 1,20-1,17 (m, 3H).
I-68		D	461,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=8,1, 1,6$ Hz, 1H), 6,83 (d,

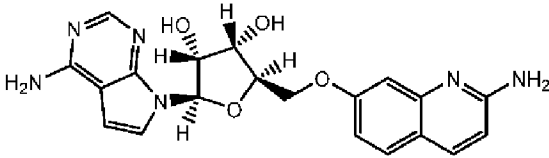
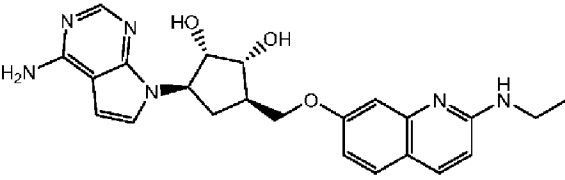
			$J=9,1$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,08-3,95 (m, 1H), 3,63 (t, $J=6,6$ Hz, 4H), 3,04-2,77 (m, 2H), 2,30-1,91 (m, 6H).
 <p>I-69</p>	A	501,7	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,13 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,79-6,78 (m, 1H), 6,72 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 2,86 (d, $J=4,8$ Hz, 3H).
 <p>I-70</p>	A	457	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн δ 7,78 (s, 1H), 7,73-7,72 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53-7,51 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,80-6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,57-6,55 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,33-6,32 (d, $J=4$

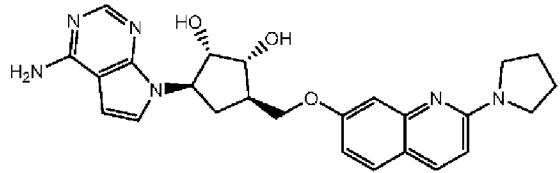
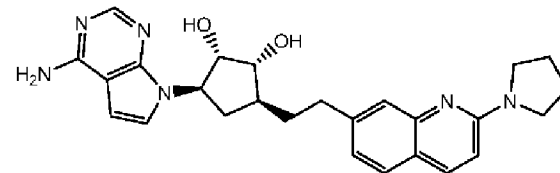
			Hz,1H), 4,98-4,95 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 4,29-4,27 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,23 (m, 3H), 2,89-2,88 (d, $J=4$ Hz, 3H).
I-71	 <p>Chemical structure of I-71: A brominated indazole ring system connected to a ribose sugar, which is further linked to a quinoline ring with an amino group.</p>	A	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,13 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 6,17 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 3H).
I-72	 <p>Chemical structure of I-72: A brominated indazole ring system connected to a ribose sugar, which is further linked to a quinoline ring with a pyrrolidine group.</p>	A	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,13 (s, 1H), 7,90 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,34-4,32 (m,

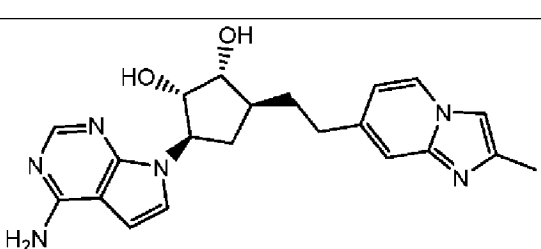
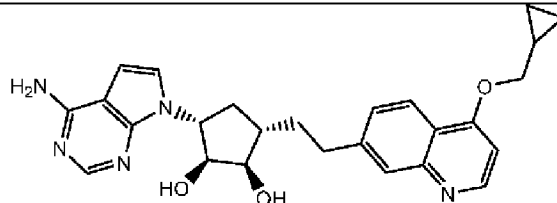
			1H), 4,29-4,19 (m, 3H), 3,52 (s, 4H), 1,99-1,96 (m, 4H).
 <p>I-73</p>	A	501,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> =8,8Hz, 1H), 6,17 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> =6Hz, 1H), 5,38 (d, <i>J</i> =4,4Hz, 1H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,33-4,31(m, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 2,88 (d, <i>J</i> =4,8Hz, 3H)
 <p>I-74</p>	A	503,7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1,5H), 8,12 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,26-4,21 (m, 2H), 2,93 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 3H).

<p>I-75</p> 	A	463,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> =3,7 Hz, 1H), 7,09-6,96 (m, 3H), 6,83 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 5,45 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1H), 5,38 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,28-4,19 (m, 3H), 3,52 (s, 4H), 1,97 (t, <i>J</i> =6,5 Hz, 4H).
<p>I-76</p> 	A	424,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,66 (t, <i>J</i> =5,1 Hz, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 3,20 (s, 3H).
	A	479,7	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,12 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,62 (d,

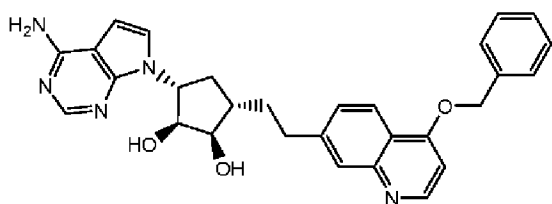
I-77			$J=8,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,64 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,44-4,40 (m, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,84 (t, $J=4,4$ Hz, 4H), 3,69 (t, $J=5,2$ Hz, 4H).
I-78 	A	436,9	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,12 (s, 1H), 7,90 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J=8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 4,38-4,29 (m, 1H), 3,22 (s, 6H).
I-79 	A	408,9	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=13,0, 6,2$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=8,8,$

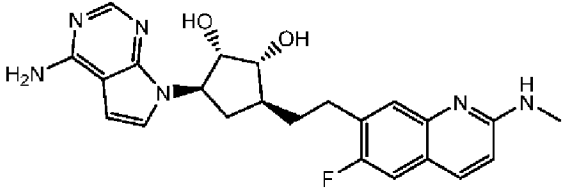
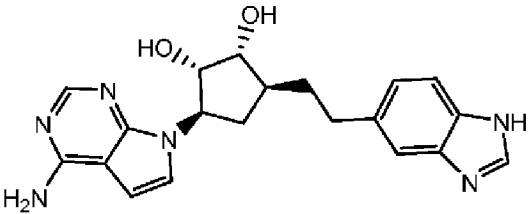
			2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,61-6,58 (m, 2H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H).
<p>I-80</p> 	A	409,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,12 (s, 1H), 7,87 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,35-4,31 (m, 1H).
<p>I-81</p> 	A	435,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,04 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,92 (br, 2H), 6,79 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,57-6,55 (m, 2H), 4,96-4,83 (m, 3H),

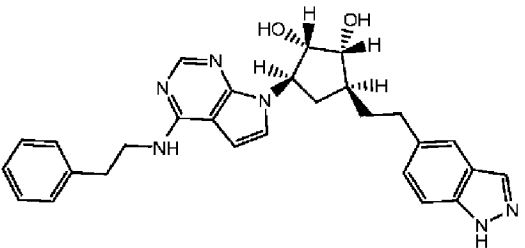
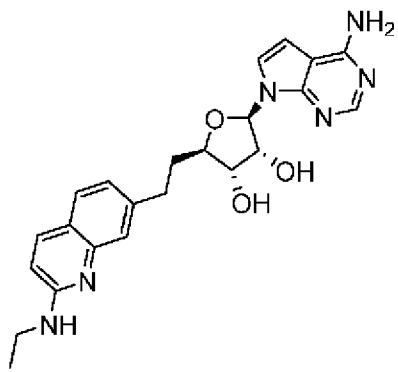
			4,31-4,29 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,21-1,17 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)
I-82		A	462,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,29 (s, 1H), 7,09 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,40-6,39 (m, 1H), 6,12 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,44 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 4H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 4H).
I-83		D	459,3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J=8,1, 1,4$ Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,79 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,54 (d, J

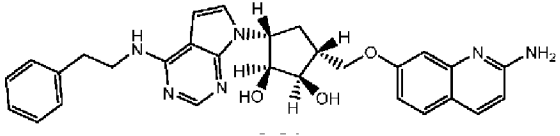
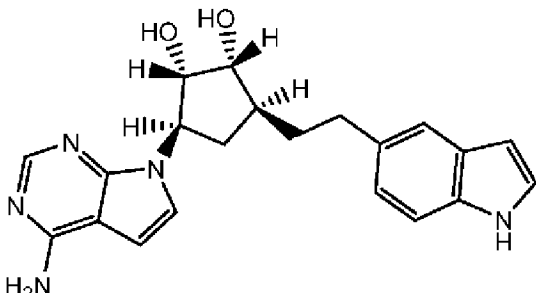
			=3,2Hz), 4,85-4,74 (m, 2H), 4,64 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,53-3,52 (m, 4H), 2,83-2,64 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 4H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 2H).
<p>I-84</p> 	D	393,1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн 8,33 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,72 (dd, $J=6,9, 1,6$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 4,63 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 2,68- 2,60 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H).
	D	460,0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн δ 8,68 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,10-

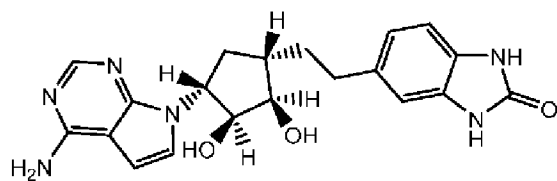
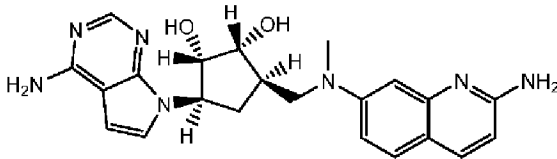
I-85		8,07 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,32(d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,81-4,79 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,11 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,76 (s, 1H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,85-1,83 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,37-1,23 (m, 1H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,44-0,42 (m, 2H).
I-86	D	496 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,71 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 0,5H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,09 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,70 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=3,6$ Hz, 1H)

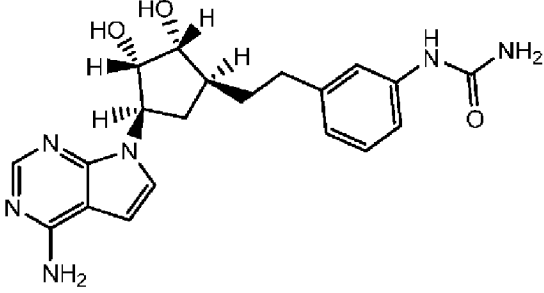
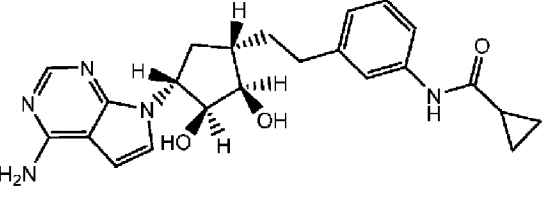


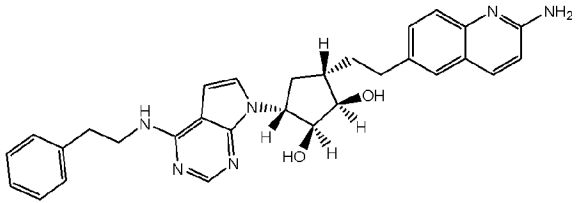
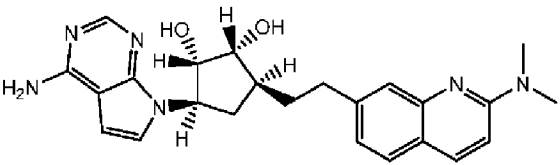
<p>I-87</p> 	D	437,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,27 (s, 0,67H), 8,22-8,10 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H)
<p>I-88</p> 	D	379,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 3H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H).

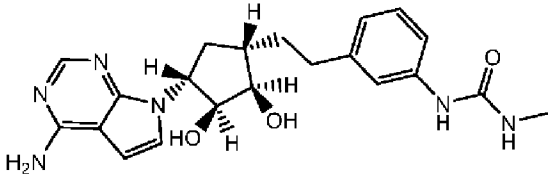
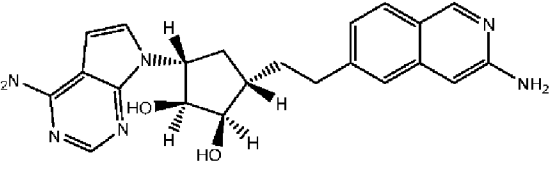
<p>I-89</p> 	D	483,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,93 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,45 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 6H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,56 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,90-4,72 (m, 2H), 4,63 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,81-3,58 (m, 3H), 2,91 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H).
<p>I-90</p> 	A	435,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,12 (s, 1H), 7,79 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,61-7,43 (m, 2H), 7,30 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,82-6,61 (m, 2H), 6,17 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,49 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,30-1,95 (m, 2H), 1,30 (t, $J=7,2$ Hz,

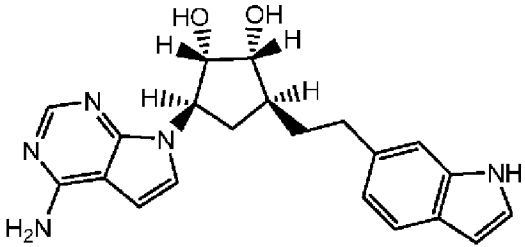
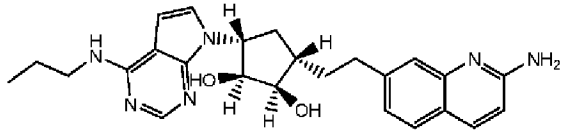
<p>I-91</p> 	A	511,2	<p>3H).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 5H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,92 (d, <i>J</i>=2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i>=8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,60-6,56 (m, 2H), 6,31 (s, 2H), 4,99-4,86 (m, 2H), 4,83 (d, <i>J</i>=3,2 Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,72-3,65 (t, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H).</p>
<p>I-92</p> 	D	378,0	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,01-6,82 (m, 3H), 6,54 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 6,33 (d, <i>J</i>=2,7 Hz, 1H), 4,82-4,72 (m, 2H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,26 -2,20 (m, 1H), 1,93-1,83 (m,</p>

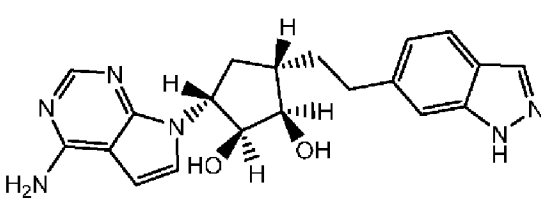
			2H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H).
<p>I-93</p> 	D	395,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,48 (d, <i>J</i> =16,8 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,82-6,76 (m, 3H), 6,53 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 4,61 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H).
<p>I-94</p> 	A	419,8	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ част./млн δ 8,49 (br, 1,6 H), 8,09-8,07 (m, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> =9,2, 2H, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,63-6,59 (m, 2H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,39-2,35 (m,

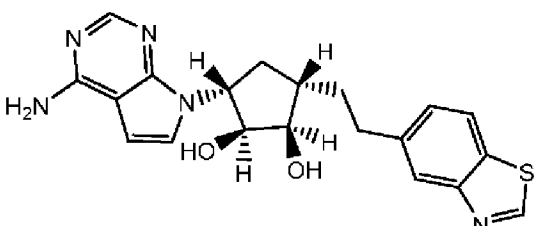
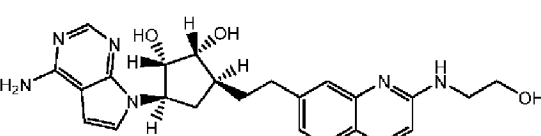
<p>I-95</p> 	D	366,0	<p>1H), 1,84-1,81 (m, 1H)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,11 (t, <i>J</i>=7,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,53 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,84-4,71 (m, 2H), 4,60 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H).</p>
<p>I-96</p> 	D	422,1	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 10,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i>=3,6 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 6,94-6,84 (m, 3H), 6,54 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 4,83-4,73 (m, 2H), 4,61 (d, <i>J</i>=4,9 Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,89-1,80 (m,</p>

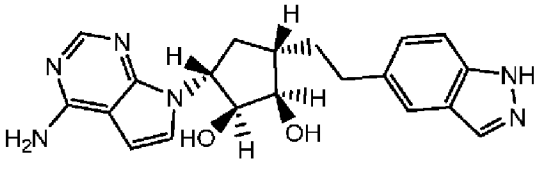
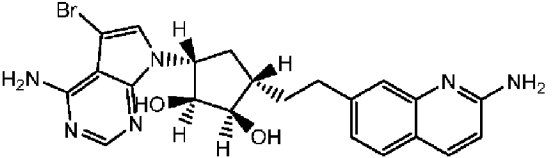
			2H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H), 0,78 (t, $J=5,9$ Hz, 4H).
<p>I-97</p> 	D	509,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,15 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,27 (d, $J=4$ Hz, 4H), 7,21 (s, 2H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,58 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H).
<p>I-98</p> 	D	433,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,54 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,91-4,76 (m, 2H), 4,64 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H),

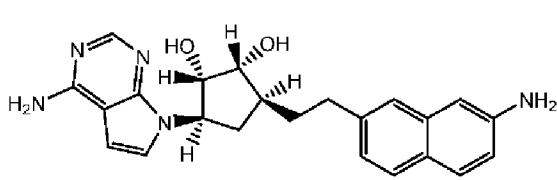
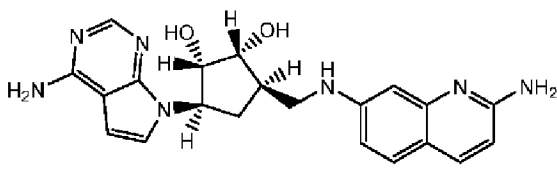
			3,14 (s, 6H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 1,94-1,53 (m, 1H).
 <p>I-99</p>	D	411,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, <i>J</i> =10,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 0,5H), 8,03 (s, 0,5H), 7,39 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 0,5H), 7,26-7,25 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,54-6,52 (m, 1H), 5,97-5,96 (m, 0,5H), 5,80 (s, 1H), 4,86-4,73 (m, 2H), 4,63 (dd, <i>J</i> =4,9, 1,8 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 1H), 3,31 (s, 1,5H), 2,95 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1,5H), 2,63 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H).
 <p>I-100</p>	D	405,2	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ част./млн 8,71 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26

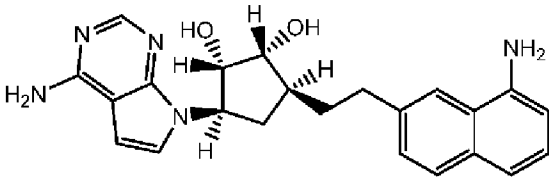
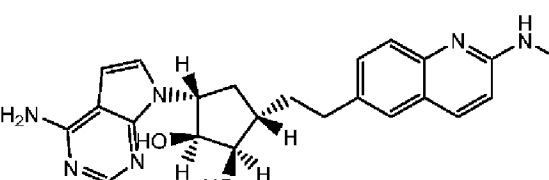
			(d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=8,5, 1,4$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,36 (dd, $J=7,8, 6,2$ Hz, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H).
I-101		D	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,92 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,86 (dd, $J=8,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,37-6,34 (m, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,55 -1,44 (m, 1H).
I-102		D	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,4$ Hz, 1H),

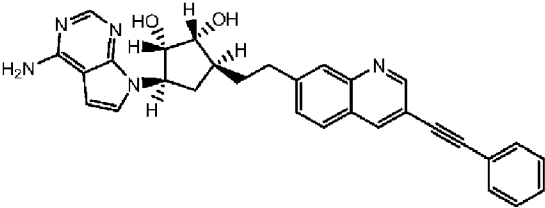
			<p>7,53 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,64 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 1H), 0,92 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).</p>
<p>I-103</p> 	D	379,1	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 12,90 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,85- 4,73 (m, 2H), 4,63 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,22- 4,18 (m, 1H), 3,76- 3,72 (m, 1H), 2,81- 2,67 (m, 2H), 2,26-</p>

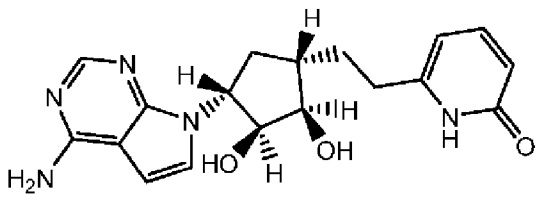
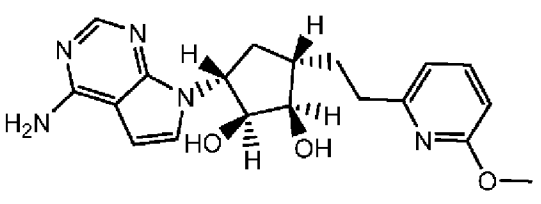
			2,21 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H).
I-104		D	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 9,23 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,37-7,34 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,05-2,83 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H).
I-105		D	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,79 (t, <i>J</i> =5,2 Hz, 2H), 3,61 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 1H),

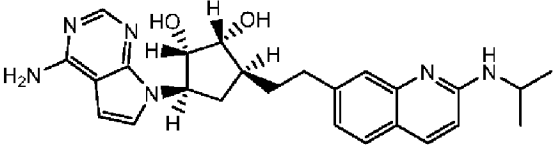
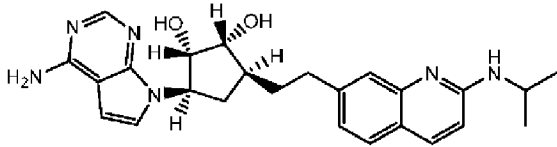
			2,11-2,07 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 1H).
<p>I-106</p> 	D	379,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 12,94 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,62 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 4,20-4,17 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 1H).
<p>I-107</p> 	D	483,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 6,33 (s, 2H), 4,86-4,80 (m, 2H), 4,66 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,74-2,66 (m,

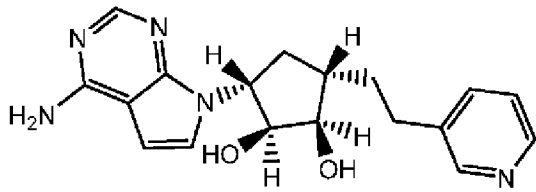
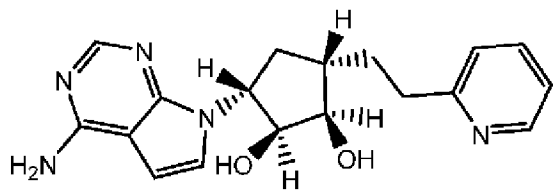
			2H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,51-1,48 (m, 1H)
<p>I-108</p> 	D	404,0	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,53 (t, <i>J</i>=7,9 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,85 (dd, <i>J</i>=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,54 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,85-4,74 (m, 2H), 4,63 (d, <i>J</i>=4,9 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,58-1,45 (m, 1H).</p>
<p>I-109</p> 	D	406,1	<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 част./млн (s, 4,63H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i>=9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i>=3,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, <i>J</i>=8,9, 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, <i>J</i>=3,4 Hz, 2H), 6,58 (d, <i>J</i>=9,0 Hz, 1H), 4,49-4,41 (m,</p>

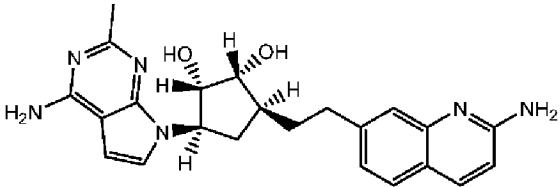
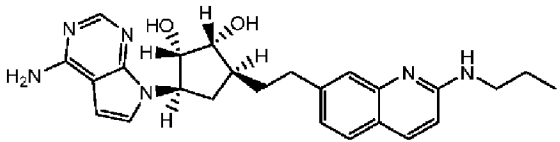
			1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,39 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 2,55-2,42 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H).
<p>I-110</p> 	D	403,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,63 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,86-4,74 (m, 2H), 4,64 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,41 -2,19 (m, 1H), 2,05-2,85 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H).
<p>I-111</p> 	D	419,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,72 (d,

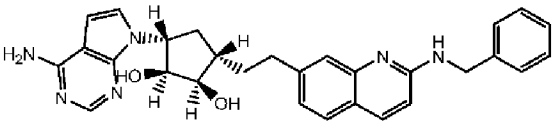
			$J=8,8$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,07-2,06 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H).
<p>I-112</p> 	D	490,0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,60 (dd, $J=8,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,27 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,85-4,76 (m, 2H), 4,67 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 1H).

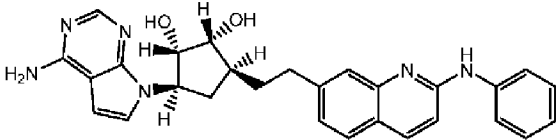
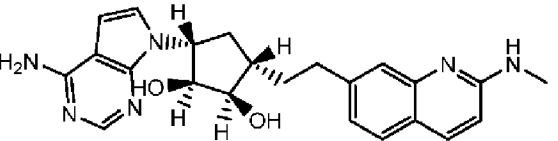
<p>I-113</p> 	D	356,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,55 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,02 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 4,83- 4,77 (m, 2H), 4,19- 4,16 (m, 1H), 3,74- 3,72 (m, 1H), 2,52- 2,46 (m, 2H), 2,25- 2,18 (m, 1H), 1,92- 1,81 (m, 2H), 2,49- 2,37 (m, 1H), 2,34- 2,23 (m, 1H).
<p>I-114</p> 	D	370,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,02 (s, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> =8,1, 7,3 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,63 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H),

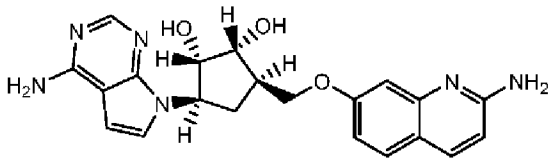
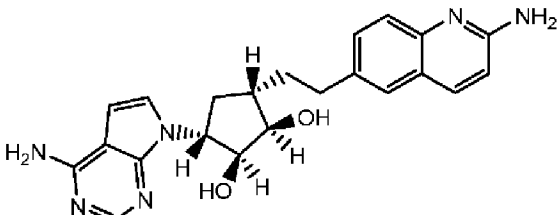
<p>I-115</p> 	D	433,2	<p>1,52-1,44 (m, 1H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 7,08- 6,85 (m, 4H), 6,67 (d, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 4,88- 4,72 (m, 2H), 4,64 (d, <i>J</i>=4,9 Hz, 1H), 4,23- 4,18 (m, 1H), 3,76- 3,73 (m, 1H), 3,43- 3,38 (m, 2H), 2,79- 2,63 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,01- 1,83 (m, 2H), 1,75- 1,68 (m, 1H), 1,56- 1,47 (m, 1H), 1,19 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 3H).</p>
<p>I-116</p> 	D	447,0	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, <i>J</i>=8,1, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,76 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,64 (d, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 4,89-4,72 (m, 2H),</p>

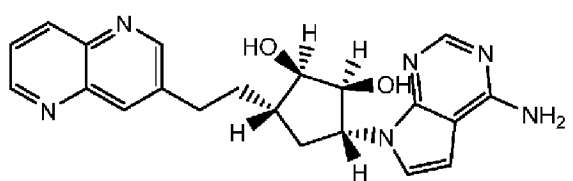
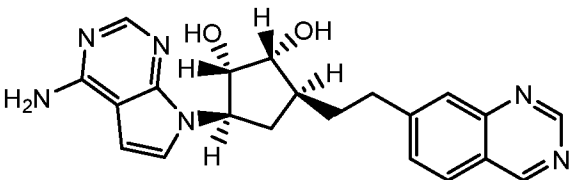
			4,63 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,33-4,08 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,84-2,59 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,09-1,80 (m, 2H), 1,80-1,61 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,19 (d, $J=6,5$ Hz, 6H).
I-117		D	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,46 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,25 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 4,66 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,57-1,36 (m, 1H).
I-118		D	^1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ част./млн δ 8,69-8,27 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,38 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,33-7,23 (m,

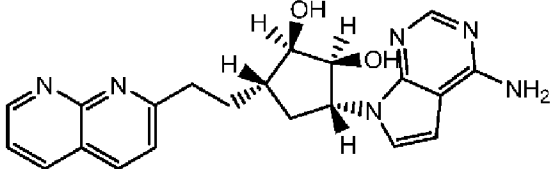
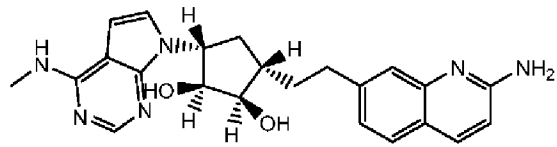
			2H), 6,62 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H).
 <p>I-119</p>	D	419,1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,73 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 2H), 4,63 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H).
 <p>I-120</p>	D	447,2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,02 (d, $J=7,5$ Hz, 1H),

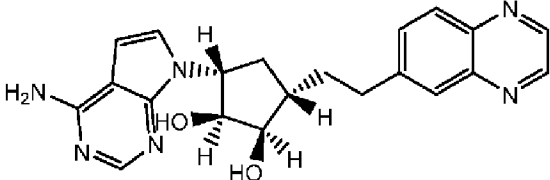
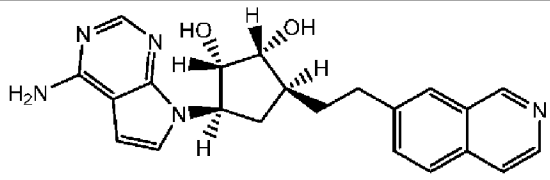
		<p>6,93 (s, 3H), 6,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,82-7,69 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,65-1,49 (m, 3H), 1,03-0,90 (m, 3H).</p>
<p>I-121</p> 	<p>D</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,48-7,43 (m 1H), 7,39 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,04 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,76 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 3H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 1H).</p>

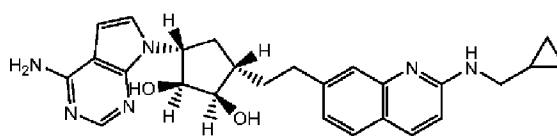
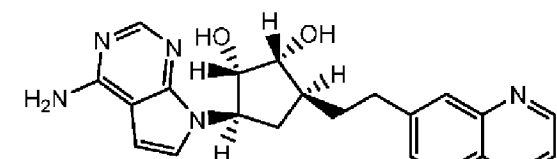
<p>I-122</p> 	D	481,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,37 (s, 1H), 8,04-7,99 (m, 4H), 7,64 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,00-6,92 (m, 4H), 6,55 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,66 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H).
<p>I-123</p> 	D	419,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 3H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 4,83-4,72 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 2,88 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 3H), 2,80-2,63 (m,

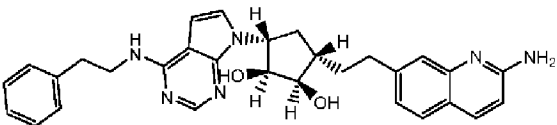
			2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,03-1,80 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H).
I-124		A	<p>407,1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ част./млн 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i>=3,6 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i>=2 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i>=8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,69-6,46 (m, 2H), 5,03-5,10 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i>=5,2 Hz, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 1H).</p>
I-125		D	<p>405,2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 3H), 7,26 (d, <i>J</i>=3,6 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i>=3,2 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,63 (br, 2H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 2H),</p>

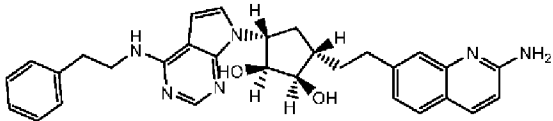
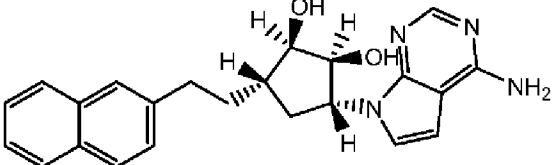
			1,83-1,81 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H)
<p>I-126</p> 	D	391,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (dd, $J=4,1, 1,6$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,42-8,41 (m, 1H), 8,27 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,86-4,76 (m, 2H), 4,68 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 1H).
<p>I-127</p> 	D	390,44	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 9,50 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 6,63-6,62 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,37-4,36 (m, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,08- 2,05 (m, 2H), 1,99-1,98 (m,

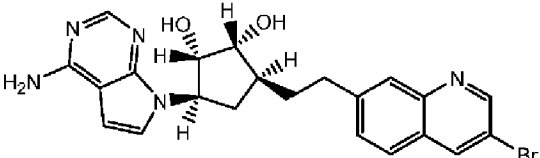
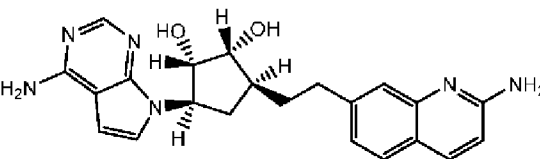
<p>I-128</p> 	D	391,0	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 9,04-9,03 (m, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,27 (d, <i>J</i>=3,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,55 (d, <i>J</i>=3,4 Hz, 1H), 4,84-4,78 (m, 2H), 4,68 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1H), 4,24-4,19(m, 1H), 3,81-3,77(m, 1H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 1H).</p>
<p>I-129</p> 	D	420,0	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,04 (dd, <i>J</i>=8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,68 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,64 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,74-3,73(m, 1H), 2,95 (d, <i>J</i>=4,6 Hz, 3H),</p>

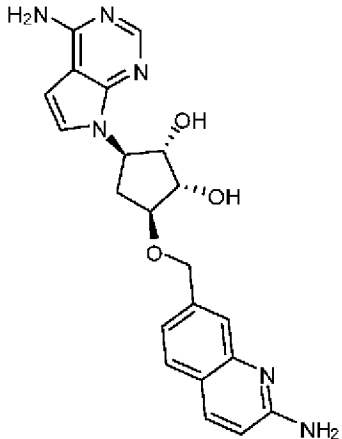
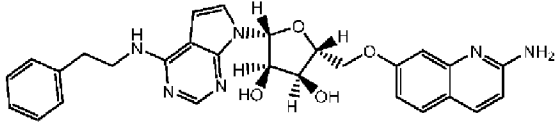
			2,78-2,64 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H).
<p>I-130</p> 	D	391,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,92-8,89 (m, 2H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,55 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 4,84-4,77 (m, 2H), 4,67 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H).
<p>I-131</p> 	D	390,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 9,19 (s, 1H), 9,39 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,38-4,35 (m,

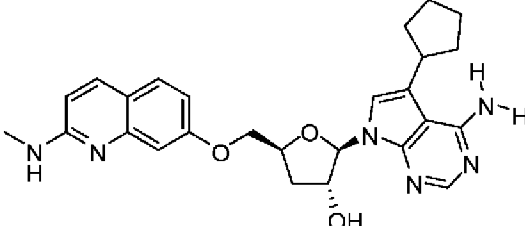
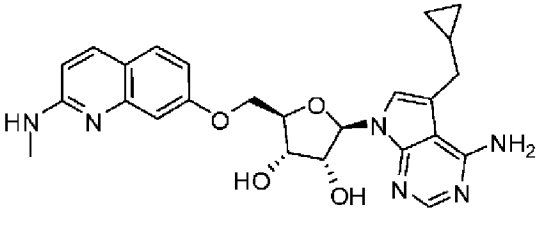
			<p>1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,48-2,45 (m, 1H), 2,12-2,10 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H)</p>
<p>I-132</p> 	D	459,1	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,50 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,71 (d, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 4,85-4,74 (m, 2H), 4,64 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,13-1,03 (m, 1H), 0,48-0,43 (m, 2H), 0,27-0,22 (m, 2H).</p>
<p>I-133</p> 	D	390,1	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,89-8,84 (m, 1H), 8,32 (d, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H),</p>

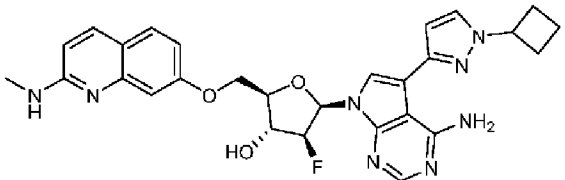
			<p>7,91 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J=8,2, 4,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,84-4,78 (m, 2H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H).</p>
<p>I-134</p> 	D	509,1	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 6H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,67 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,84-4,72 (m, 2H), 4,64 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,79-3,62 (m, 3H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,99-1,82 (m,</p>

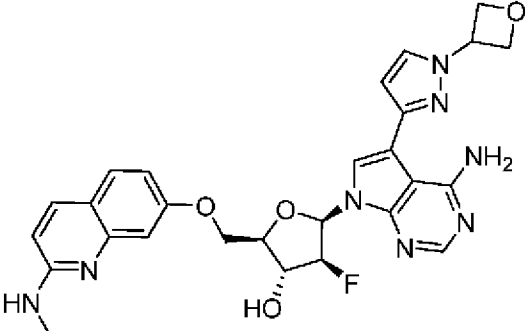
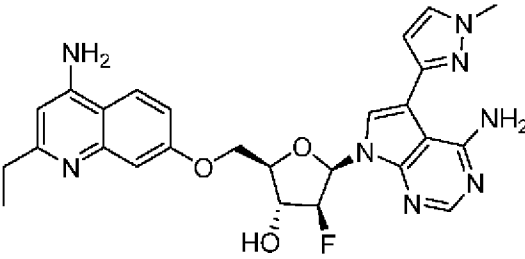
			2H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H).
 <p>I-135</p>	D	339,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,33-7,10 (m, 6H), 6,91 (s, 2H), 6,53 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 4,83-4,74 (m, 2H), 4,63 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H).
 <p>I-136</p>	D	389,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H)

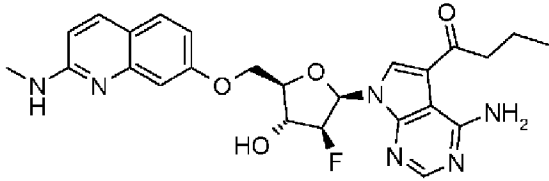
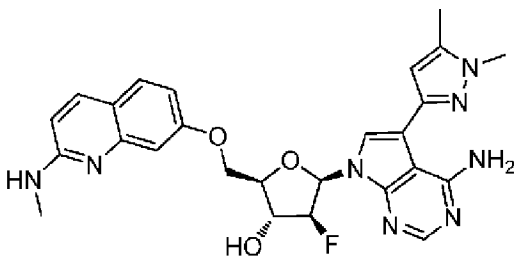
<p>I-137</p> 	D	468,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ част./млн 8,91 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,83 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,54 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 4,88-4,73 (m, 2H), 4,66 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,98-2,76 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 1H).
<p>I-138</p> 	D	405,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,67 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,89-4,73 (m, 2H), 4,63 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,84-3,68 (m, 1H), 2,84-2,62 (m, 1H).

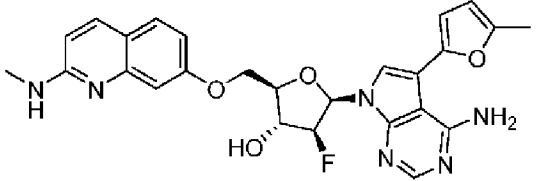
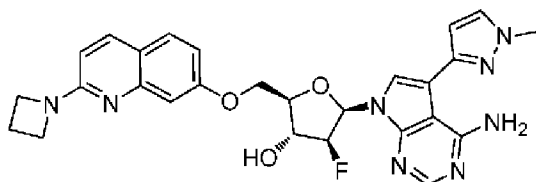
			2H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 1H), 1,50-1,47 (m, 1H).
I-139		A	407,0 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,09 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,21-4,49 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H).
I-140		A	437,1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ част./млн 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> =4,5 Hz, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,51 (dd, <i>J</i> =9,7, 5,4 Hz, 2H), 4,35 (d, <i>J</i> =2,7 Hz, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,01 (s,

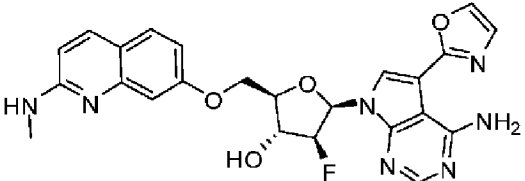
			3H), 2,45 (d, $J=1,1$ Hz, 3H).
I-141		C	<p>474,55</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,04 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,59-6,49 (m, 3H), 6,12 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J=42,0$ Hz, 2H), 4,32 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 2,87 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).</p>
I-142		A	<p>477,0</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,83 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,17 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H),</p>

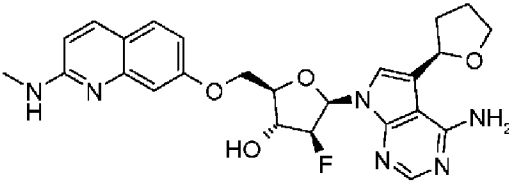
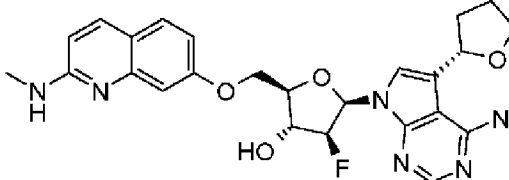
			4,32-4,30 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 3H), 2,89 (d, $J=4,7$ Hz, 3H), 2,69-2,63 (m, 2H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,49-0,28 (m, 2H), 0,15-0,03 (m, 2H).
<p>I-143</p> 	B	545,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H), 6,63 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,31-5,15 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,88 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,46-2,40 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H).

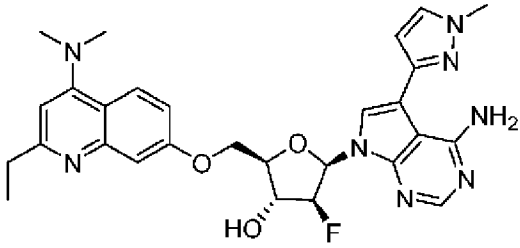
 <p>I-144</p>	B	548,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,06 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 2H), 6,58 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 5,64-5,58 (m, 1H), 5,31-5,15 (m, 1H), 4,97 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H), 4,86 (t, <i>J</i> =6,4 Hz, 2H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 2,88 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 3H).
 <p>I-145</p>	B	519,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,33 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 5,17-5,16 (m, 1H), 4,78-4,63 (m, 2H), 4,55-4,52 (m,

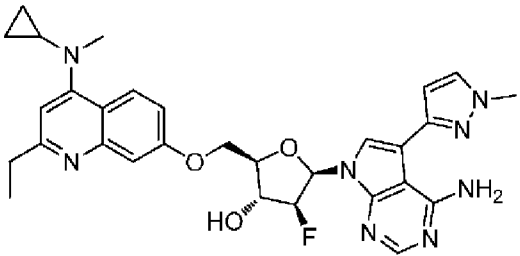
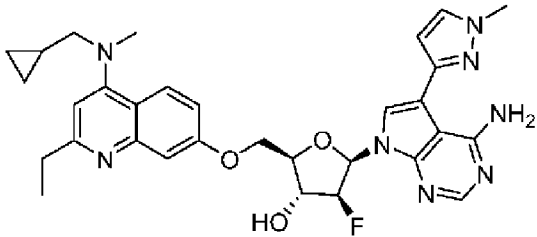
			1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 2H), 1,37 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,30 (s, 2H).
I-146		B	495,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,08 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,63-6,61 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 2H), 0,88 (t, $J=14,4$ Hz, 3H).
I-147		B	519,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,07 (br, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,21 (br, 1H), 7,07 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,85 (dd, $J=8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=15,6, 4,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,14 (d, $J=4,8$

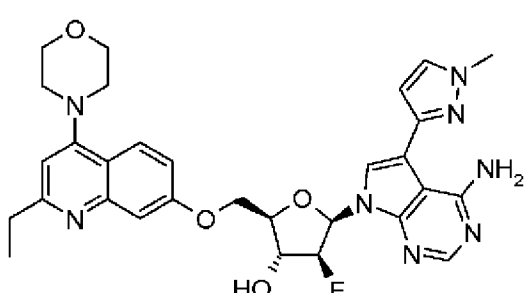
			Hz, 1H), 5,20 (dt, $J=52,8, 3,6$ Hz, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 2H), 4,22-4,20 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,89 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,24 (s, 3H)
I-148		B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,71 (dd, $J=4,8, 14,4$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,18-6,20 (m 1H), 6,14 (d, $J=4$ Hz, 1H), 5,18-5,33 (m, 1H), 4,58 (dd, $J=4,4, 19,2$ Hz, 1H), 4,32-4,44 (m, 2H), 4,18-4,21 (m, 1H), 2,88 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).
I-149		B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 9,05 (br, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,0$ Hz, 1H),

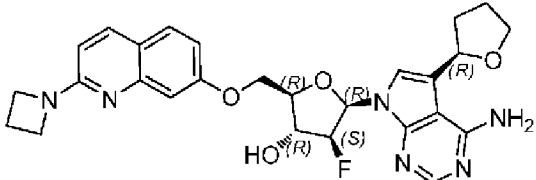
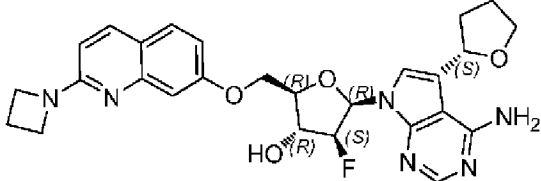
			<p>7,64-7,59 (m, 2H), 7,25 (br, 1H), 7,10 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J=8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, $J=16,0$, 4,4 Hz, 1H), 6,59 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=4,8$Hz, 1H), 5,18 (dt, $J=52,8$, 3,6 Hz, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,46-4,34 (m, 2H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,37-2,33 (m, 2H)</p>
<p>I-150</p> 	<p>B</p>	<p>492,2</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 9,01 (s, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 8,06 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,41 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,72 (dd, $J=12,3$, 5,0 Hz, 1H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,33 (dt, $J=52,9$, 4,7 Hz, 1H), 4,69-4,56 (m, 1H), 4,49-4,33 (m, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 2,89 (d, $J=4,7$ Hz, 3H).</p>

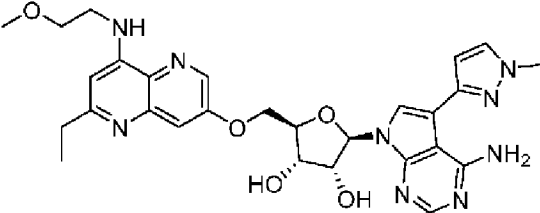
<p>I-151</p> 	B	495,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 6,84-6,83 (m, 2H), 6,66 (dd, <i>J</i> =15,6, 4,8 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 5,26 (t, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> =2,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, <i>J</i> =11,2, 6,4 Hz 1H), 4,29-4,28 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 3,95 (dd, <i>J</i> =15,6, 8,0 Hz 1H), 3,82 (dd, <i>J</i> =15,6, 8,0 Hz, 1H), 2,88 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 3H), 2,16-2,15 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 1H).
<p>I-152</p> 	B	495,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 6,84-6,83 (m, 2H),

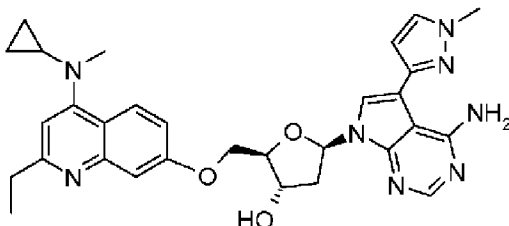
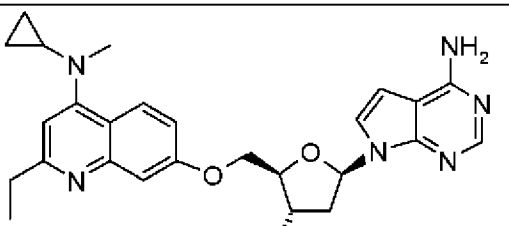
			<p>6,66 (dd, $J=15,6$, $4,8$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,26 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,42 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J=11,2$, $6,4$ Hz, 1H), 4,29-4,28 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 3,95 (dd, $J=15,6$, $8,0$ Hz, 1H), 3,82 (dd, $J=15,6$, $8,0$ Hz, 1H), 2,88 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,16-2,15 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 1H).</p>
<p>I-153</p> 	<p>B</p>	<p>547,1</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 9,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (dd, $J=9,2$, $2,6$ Hz, 1H), 6,79-6,63 (m, 2H), 6,58 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,35-5,10 (m, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,30-4,15 (m,</p>

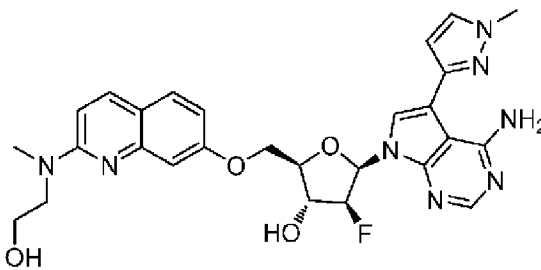
			1H), 3,87 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 2,79 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).
<p>I-154</p> 	B	573,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,04 (br, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,09 (dd, $J=9,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,58 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,21 (dt, $J=56,8, 4$ Hz, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 3H), 1,29 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,79-0,77 (m, 2H), 0,44-0,43 (m, 2H)
<p>I-155</p> 	B	587,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (d, $J=14,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,61

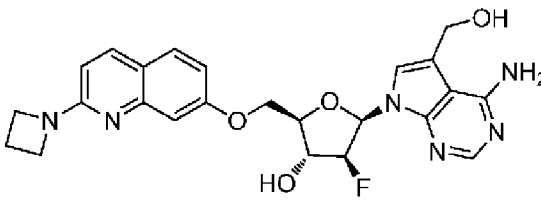
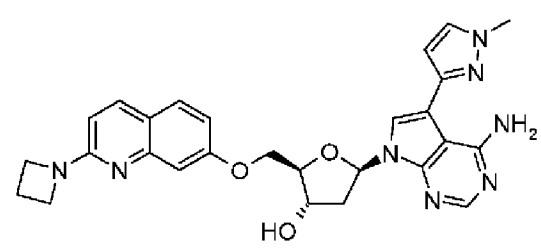
			<p>(d, $J=2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (dd, $J=9,2$ Hz, 2,4 Hz 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,58 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,30-5,15 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,16 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,17-0,15 (m, 2H).</p>
<p>I-156</p> 	B	590,0	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 9,04 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,28 (brs, 1H), 7,16 (dd, $J=9,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (dd, $J=16,0, 4,0$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,22 (dt, $J=52,4, 4,0$ Hz, 1H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,43-4,39 (m,</p>

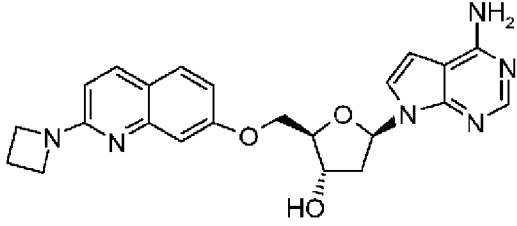
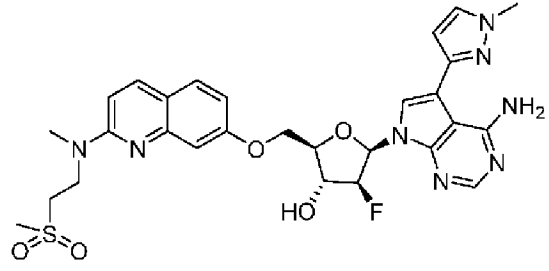
			1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,87-3,85 (m, 4H), 3,14 (s, 4H), 2,86-2,80 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).	
I-157		B	521,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,66-6,61 (m, 1H), 6,52 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,20 (d, t, $J=50,4, 3,6$ Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H).
I-158		B	521,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,17-7,15 (m,

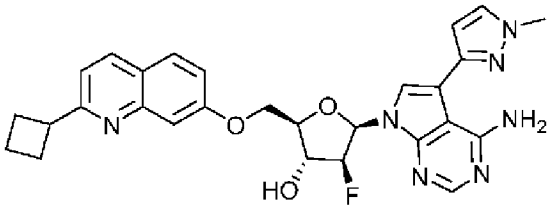
			<p>1H), 7,08 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,66-6,61 (m, 1H), 6,52 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,20 (dt, $J=50,4, 3,6$ Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H).</p>
<p>I-159</p> 	<p>B</p>	<p>576,1</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,40-7,15 (m, 1H), 7,15-6,90 (m, 1H), 6,60 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,22 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 2H), 4,29-4,22 (m, 1H),</p>

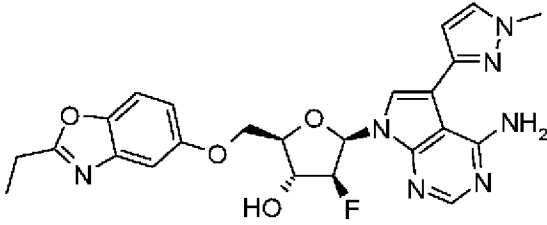
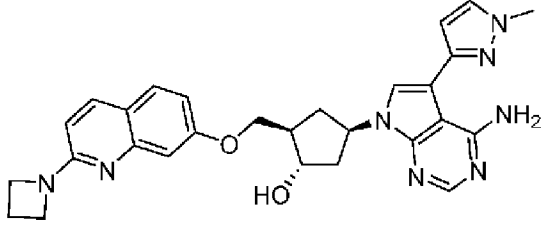
			3,88 (s, 3H), 3,60 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,73 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).
<p>I-160</p> 	B	555,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,97 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,20 (brs, 1H), 7,09 (dd, $J=9,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,51 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,55-4,54 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,82-2,77 (m, 3H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,29 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 0,43 (s, 2H).
<p>I-161</p> 	B	475,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=2,8$ Hz, 1H),

		<p>7,06 (dd, $J=9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,02 (brs, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,64-6,59 (m, 2H), 5,50 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H), 1,29 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,81-0,77 (m, 2H), 0,46-0,41 (m, 2H).</p>
<p>I-162</p> 	<p>B</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 9,05 (br, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,23 (br, 1H), 7,04 (s, 1H), 8,91-8,85 (m, 2H), 6,71 (dd, $J=16, 4,8$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,12 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,18 (dt, $J=50,4, 3,6$ Hz, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69-3,63 (m, 4H), 3,17 (s, 3H)</p>

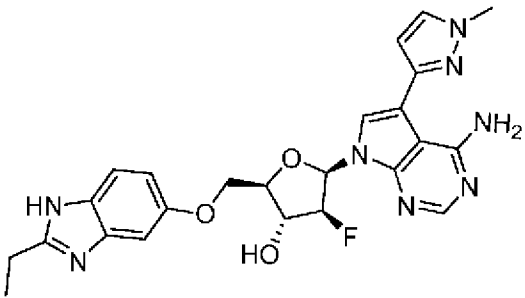
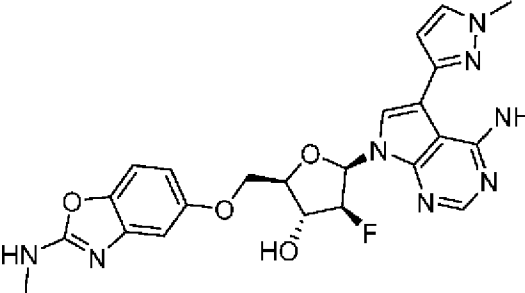
<p>I-163</p> 	B	481,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,10 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 6,98 (br, 1H), 6,87 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, <i>J</i> =15,6, 4,4 Hz, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> =8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1H), 5,78 (t, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 5,20 (dt, <i>J</i> =56,8, 4 Hz, 1H), 4,60 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 2H), 4,55-4,54 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 4H), 2,37-2,33 (m, 2H).
<p>I-164</p> 	C	513,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,99 (brs, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,22 (brs, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,68-6,64

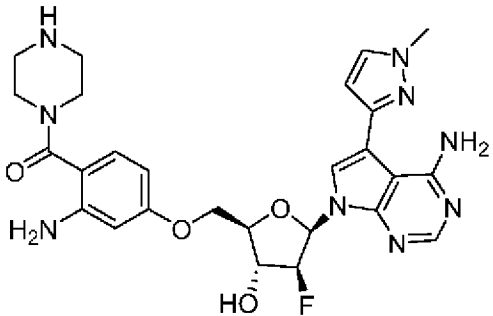
			(m, 1H), 6,53-6,51 (m, 2H), 5,51 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 4,07 (t, $J=7,6$ Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 3H).
I-165		C	433,0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,04-7,02 (m, 3H), 6,86 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,64-6,59 (m, 2H), 6,52 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,07 (t, $J=7,6$ Hz, 4H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H).
I-166		B	610,9 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,41 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,78-7,60 (m, 2H), 7,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,62-7,46 (m, 1H), 7,10 (s,

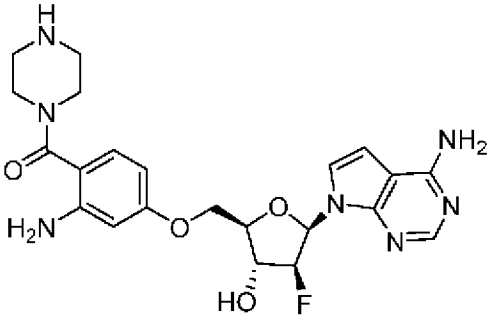
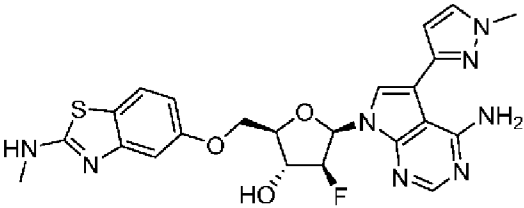
			<p>1H), 7,02-6,84 (m, 2H), 6,71 (dd, $J=15,0$, 4,7 Hz, 1H), 6,65 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,35-5,15 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,60-3,44 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).</p>
<p>I-167</p> 	<p>B</p>	<p>530,2</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,18 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=2,8$, 8,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=4,4$, 16,0 Hz, 1H), 6,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,30-5,15 (m, 1 H), 4,57-4,51 (m, 2 H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,87(s, 3H), 3,80(t, $J=8,4$ Hz, 1H), 2,42-2,29 (m, 4H), 2,09-1,86 (m, 2H).</p>

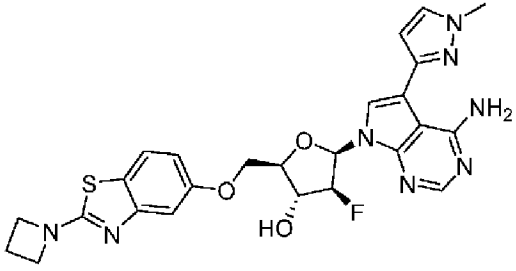
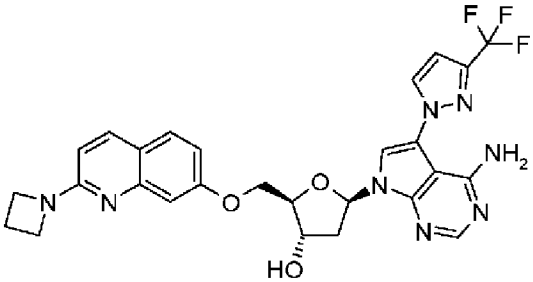
<p>I-168</p> 	B	494,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,03 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> =8,7, 1,7 Hz, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> =16,3, 4,3 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,96-2,81 (m, 3H), 1,33 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 3H).
<p>I-169</p> 	E	511,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,95 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,87 (dd, <i>J</i> =8,7 Hz 2,5 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 5,32 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,27-4,21 (m, 2H), 4,12-4,02 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,39-2,30 (m,

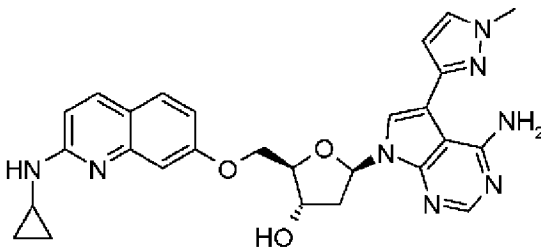
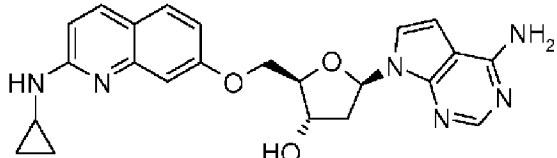
			3H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H).
<p>I-170</p>	C	499,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,30 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, <i>J</i> =9,2 2,4 Hz, 1H), 6,72 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 6,54 (t, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 4,55-4,54 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 4H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 3H).
<p>I-171</p>	B	547,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,70

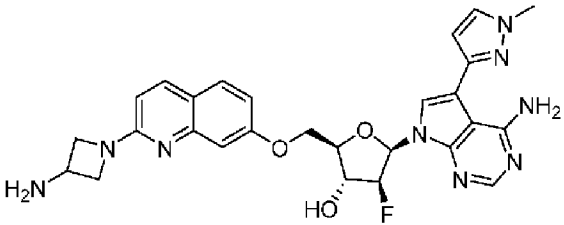
			(dd, $J=8$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,14 (s, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 5,29-5,14 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 2H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,28 (t, $J=2,4$ Hz, 2H), 4,26-4,28 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82-3,77 (m, 2H).
 <p>I-172</p>	B	493,5	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 9,10 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=2$ Hz 1H), 6,84 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,82 (d, $J=4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,29-5,16 (m, 1 H), 4,34-4,33 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 3H), 4,19 (s, 3H), 2,83-2,81 (m, 2H), 1,33-1,31 (m, 4H).
	B	495,0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 9,14 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (d, $J=4,8$ Hz 1H), 7,73 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,63

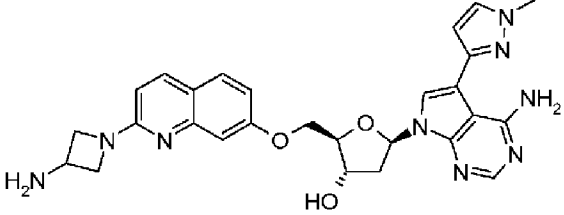
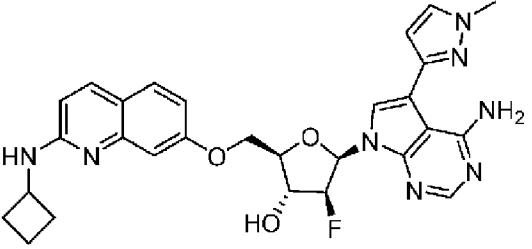
I-173			<p>(d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J=2,4$ Hz 12,0 Hz, 1H), 6,62-6,58 (m, 2H), 6,11 (d, $J=2,4$ Hz 1H), 5,28-5,13 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,87 (d, $J=4,8$ Hz, 3H).</p>
<p>I-174</p> 	B	552,0	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 9,10-9,00 (br, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,32-7,23 (br, 1H), 6,93 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J=16,5$ 4,4 Hz, 1H), 6,63 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J=8,5$ 2,4 Hz, 1H), 6,11 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,27-5,12 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,27-4,11 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,40-3,36 (m, 4H), 2,68-2,62 (m, 4H).</p>

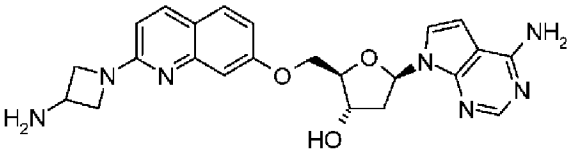
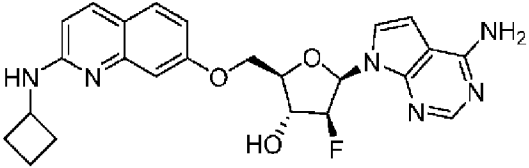
<p>I-175</p> 	B	472,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,09 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,11-7,06 (br, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 6,32 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, <i>J</i> =8,5 2,4 Hz, 1H), 6,10-6,09 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,24-5,09 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 3H), 3,39-3,35 (m, 5H), 2,69-2,63 (m, 4H).
<p>I-176</p> 	B	510,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,06 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94-9,91 (m, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,8, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,72-6,64 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 5,18-5,23 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 4,48-4,34 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,92 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 3H).

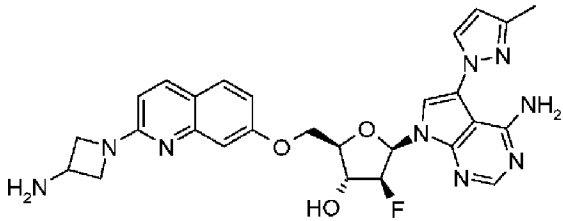
<p>I-177</p> 	B	537,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,09 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, <i>J</i> =8 Hz 2,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> =16 Hz 4,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,12 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1H), 5,28-5,13 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,97 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 3H), 3,33 (s, 1H), 0,54-0,48 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 2H).
<p>I-178</p> 	C	567,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,55 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,08 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, <i>J</i> =8,8 Hz 2,4 Hz, 1H), 6,72 (t, <i>J</i> =6,4 Hz, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 4,58-4,55 (m,

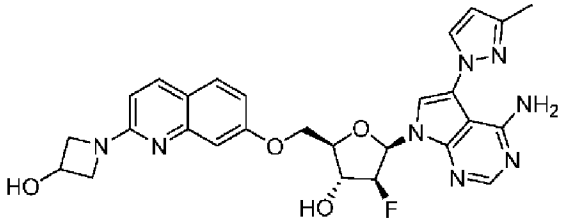
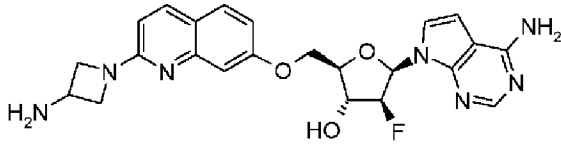
			1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,05 (t, $J=7,2$ Hz, 4H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 3H).
 <p>I-179</p>	C	513,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,98 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,68 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,02 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=8,8$ Hz 2,4 Hz, 1H), 6,68-6,65 (m, 2H), 6,52 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,54-4,53 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 0,76-0,71 (m, 2H), 0,48-0,45 (m, 2H).
 <p>I-180</p>	C	433,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,23 (brs, 1H), 7,02 (s, 3H), 6,85 (d, $J=8,4$ Hz,

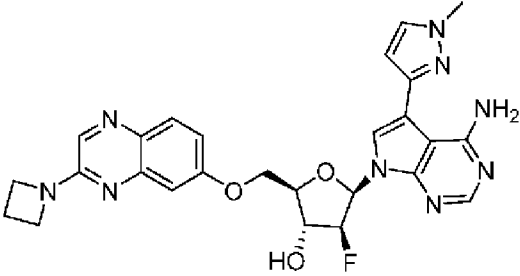
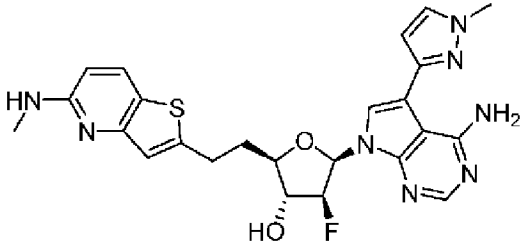
			<p>1H), 6,68-6,58 (m, 3H), 5,48 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,50-4,49 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 2,77-2,76 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 0,78-0,74 (m, 2H), 0,48-0,44 (m, 2H).</p>
<p>I-181</p> 	<p>B</p>	<p>546,0</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 9,03 (brs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,8$ Hz 1H), 7,71(d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J=2,0$ Hz 8,4Hz, 1H), 6,69 (dd, $J=4,8$ Hz 16,0 Hz, 1H), 6,61 (d, $J=2,4$ Hz 1H), 6,57 (d, $J=8,8$ Hz 1H), 6,13 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,29-5,14 (m, 1H), 4,60-4,53(m, 1H), 4,62-4,42 (m, 1H), 4,37-4,18 (m, 5H), 3,96-3,91(m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79(s, 2H).</p>

<p>I-182</p> 	C	528,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,98 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,19 (brs, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, <i>J</i> =8,8 Hz 2,4 Hz, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 2H), 5,50 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H).
<p>I-183</p> 	B	545,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H), 7,35-7,15 (m, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> =8,7 Hz 2,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, <i>J</i> =15,8, 4,4 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 6,55 (d,

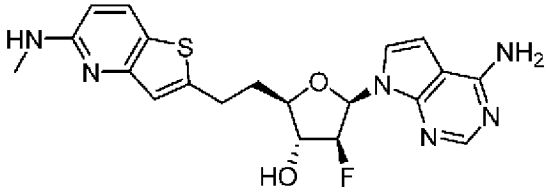
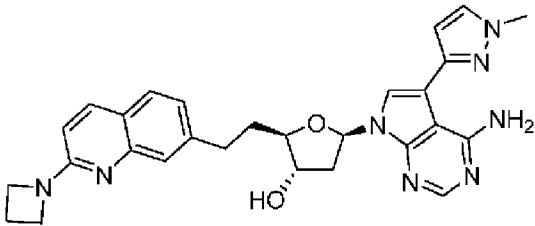
			$J=8,8$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 5,33-5,13 (m, 1H), 4,65-4,48 (m, 2H), 4,47-4,31 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,38-2,26 (m, 2H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,80-1,59 (m, 2H).
 <p>I-184</p>	C	224,6	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,87 (dd, $J=8,8$ Hz 2,4 Hz, 1H), 6,64-6,59 (m, 2H), 6,55 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,50-4,49 (m, 1H), 4,31-4,23 (m, 3H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H).
 <p>I-185</p>	B	465,0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H),

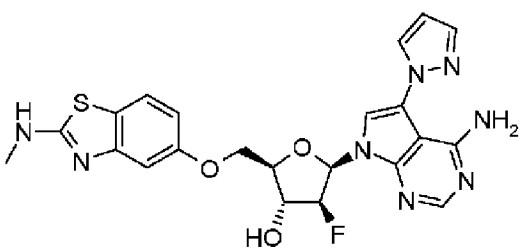
			<p>7,21 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,99 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=8,8$ Hz 2,3 Hz, 1H), 6,69-6,59 (m, 2H), 6,59-6,49 (m, 1H), 6,11 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,34-5,01 (m, 1H), 4,65-4,45 (m, 2H), 4,44-4,24 (m, 2H), 4,24-4,09 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,70 (s, 2H).</p>
<p>I-186</p> 	<p>B</p>	<p>546,0</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,24 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=8,8$, 2,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, $J=14,8$ Hz 4,4 Hz, 1H), 6,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,16-6,13 (m, 1H), 5,25 (dt, $J=52,4$ Hz 4,0 Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,68-3,65 (m,</p>

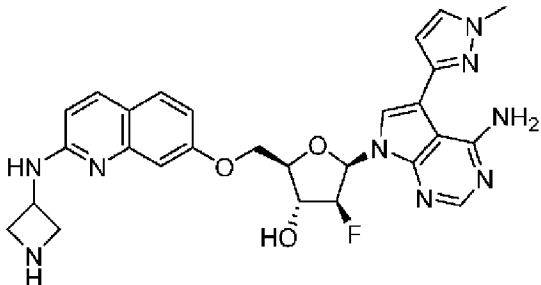
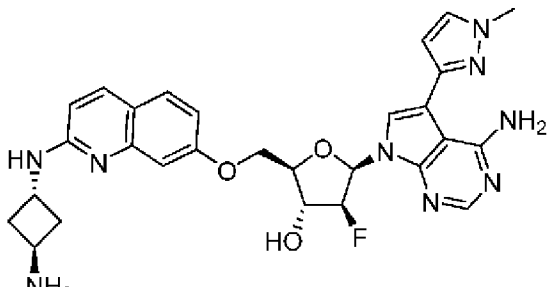
<p>I-187</p> 	B	547,1	<p>2H), 2,30 (s, 3H). ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ част./млн 8,23 (d, <i>J</i>=2,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i>=1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i>=2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> =2 Hz 8,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i>=4,8 Hz 15,2 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 6,33 (d, <i>J</i>=2 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1H), 5,70 (d, <i>J</i>=2,4 Hz, 1H), 5,31-5,17 (m, 1H), 4,82-4,56 (m, 2H), 4,43-4,42 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 4,21-4,20 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 2H), 2,33-2,30 (s, 3H).</p>
<p>I-188</p> 	B	465,9	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,87 (dd, <i>J</i>=8,8 Hz 2,4 Hz, 1H), 6,68-6,62 (m, 2H), 6,53 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 6,12 (d,</p>

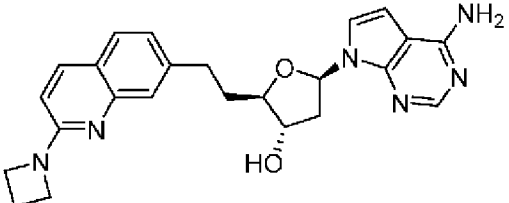
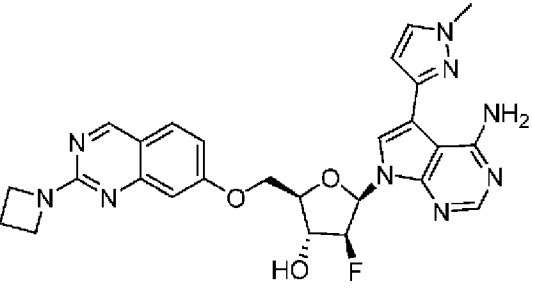
			$J=4,4$ Hz, 1H), 5,19 (dt, $J=52,4$ Hz 4,0 Hz, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,32-4,16 (m, 4H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H).
 <p>I-189</p>	B	532,0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 9,05-9,00 (br, 1H), 8,10 (d, $J=11,2$ Hz, 2H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,62 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,34-7,25 (br, 1H), 7,13 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=9,0$ Hz 2,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, $J=16,3$ Hz 4,4 Hz, 1H), 6,59 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,29-5,14 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 2,44-2,40 (m, 2H).
	H	508,9	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ част./млн 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,08 (s,

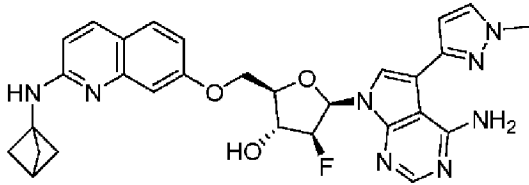
I-190			1H), 6,65-6,57 (m, 1H), 6,56 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 5,12-4,94 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H).
I-191	H	430,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,69 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J=17,9$ Hz 4,2 Hz, 1H), 5,88 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 5,16-4,95 (m, 1H), 4,19 (d, $J=19,9$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (dt, $J=10,6$ Hz 5,2 Hz, 1H), 2,94 (d, $J=11,1$ Hz, 2H), 1,86-1,49 (m, 5H), 1,45-1,19 (m, 4H), 1,01 (m, 3H).
I-192	H	350,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,07 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,61 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J=18,7, 4,1$ Hz,

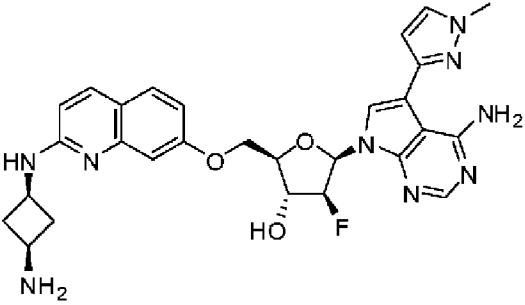
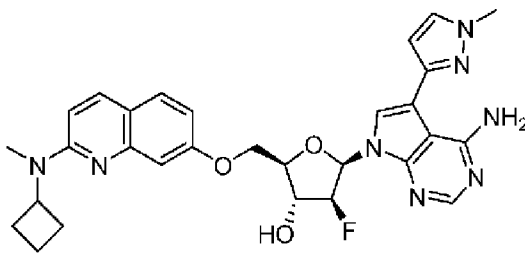
			1H), 5,87 (s, 1H), 5,10-4,91 (m, 1H), 4,14 (d, $J=20,3$ Hz, 1H), 3,70 (dt, $J=9,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,91 (d, $J=11,6$ Hz, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,63 (dd, $J=37,5$ Hz 25,2 Hz, 5H), 1,30 (m, 3H), 0,98 (d, $J=11,0$ Hz, 2H).	
I-193		H	429,6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,08 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,63 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 6,60-6,48 (m, 2H), 6,44 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,20-4,95 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 3,94-3,69 (m, 1H), 3,15-2,85 (m, 2H), 2,79 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,23-1,89 (m, 2H).
I-194		H	511,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27

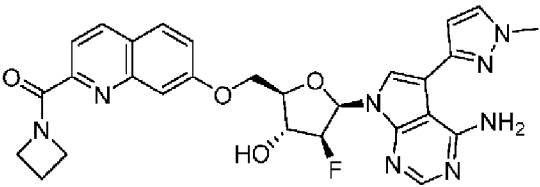
		<p>(s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,57-6,53 (m, 1H), 5,24 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,4-2,33 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H).</p>
<p>I-195</p> 	<p>B</p>	<p>496,9</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 15,2$, 4,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,4$ Hz 2,4 Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 52,8$, 4,0 Hz, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 2,92 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H).</p>

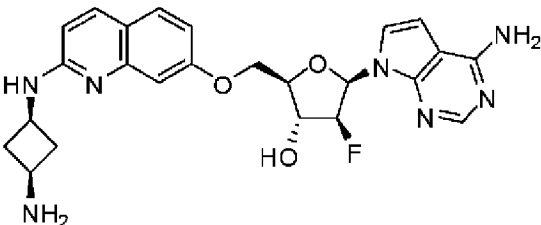
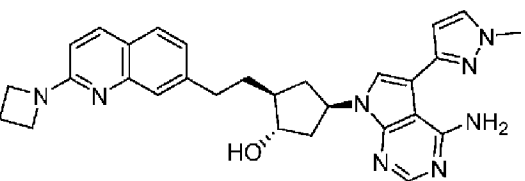
 <p>I-196</p>	B	546,0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ част./млн 8,11-8,09 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,76-4,71 (m, 2H), 4,55-4,54 (m, 1H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).
 <p>I-197</p>	B	560,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,03 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> =9,5 Hz 5,5 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,35-7,17 (m, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, <i>J</i> =15,7 Hz 4,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> =19,5 Hz 5,6 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,33-5,11 (m, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> =20,1

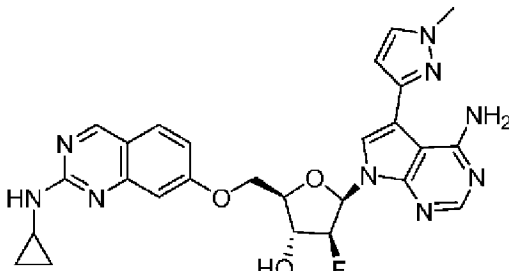
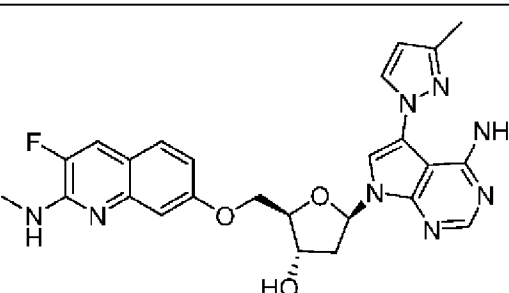
			Hz, 2H), 4,39 (ddd, $J=17,1$ Hz 11,0 Hz 5,0 Hz, 2H), 4,19 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 2,12 (dd, $J=13,8$ Hz 7,7 Hz, 4H).
 <p>I-198</p>	F	431,5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,63 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 5,27 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,08 (t, $J=7,2$ Hz, 4H), 3,74 (s, 1H), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,20-2,90 (m, 2H).
 <p>I-199</p>	B	532,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,11-9,05 (br, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,62 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,35-7,27 (br, 1H), 7,03 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=8,8$ Hz 2,4 Hz, 1H), 6,70

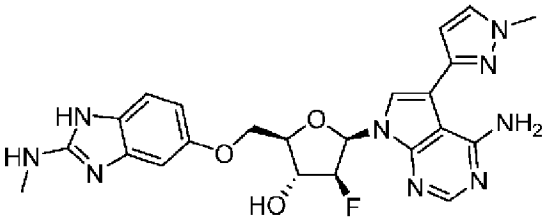
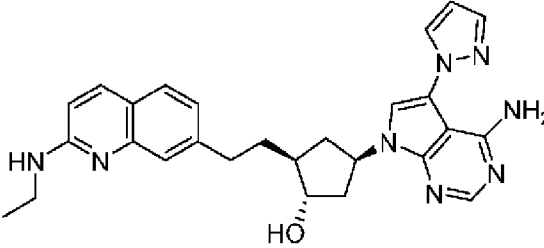
		<p>(dd, $J=16,3$ Hz 4,4 Hz, 1H), 6,61 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,29-5,14 (m, 1H), 4,61-4,48 (m, 2H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,11 (t, $J=7,5$ Hz, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 2H).</p>
<p>I-200</p> 	<p>B</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 9,05 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=8,8$ Hz 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=15,6$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,61 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,31-5,16 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,49 (s, 1H), 2,13 (s, 6H).</p>

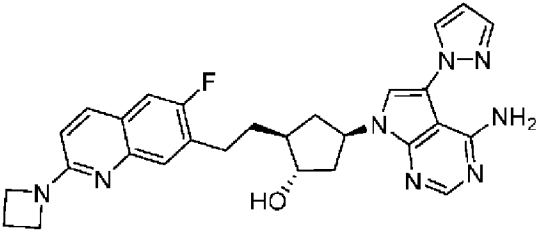
<p>I-201</p> 	B	560,7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,03 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> =8,7 Hz 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, <i>J</i> =15,9 Hz 4,6 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,29-5,15 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,11-2,92 (m, 1H), 2,63-2,61 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,57-1,55 (m, 2H).
<p>I-202</p> 	B	559,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 9,03 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> =9,1 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 6,97-6,80 (m, 2H), 6,70 (dd, <i>J</i> =15,9 Hz 4,5 Hz, 1H), 6,60

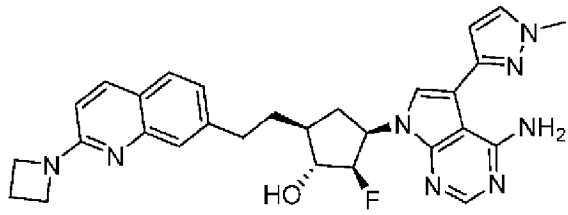
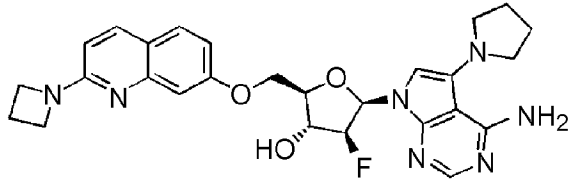
			<p>(d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,35-5,11 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 4H), 1,79-1,43 (m, 2H).</p>
<p>I-203</p> 	<p>B</p>	<p>559,0</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 9,03 (s, 1H), 8,41 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,71 (dd, $J=16$ Hz 4,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, $J=1,2$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 5,32-5,18 (m, 1H), 4,73 (t, $J=8$ Hz, 2H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,12 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 2H).</p>

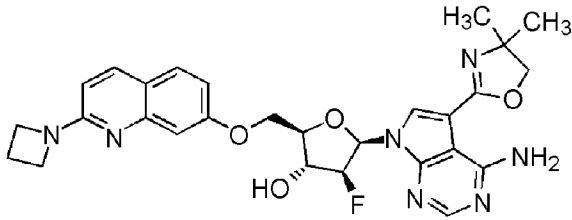
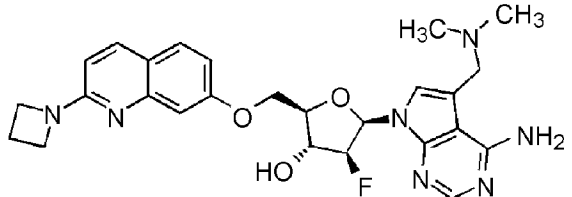
 <p>I-204</p>	B	480,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,09 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (s, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> =8,7 Hz 2,4 Hz, 1H), 6,68- 6,62 (m, 2H), 6,58- 6,54 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,30-5,09 (m, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,63-2,61 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 1H), 1,57-1,55 (m, 2H).
 <p>I-205</p>	F	255,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> =8,1 Hz 1,6 Hz, 2H), 6,64 (dd, <i>J</i> =16,3 Hz 5,5 Hz, 2H), 5,21 (dd, <i>J</i> =17,3 Hz 8,6 Hz, 1H), 4,86 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, <i>J</i> =11,9 Hz 7,2 Hz, 5H), 3,87

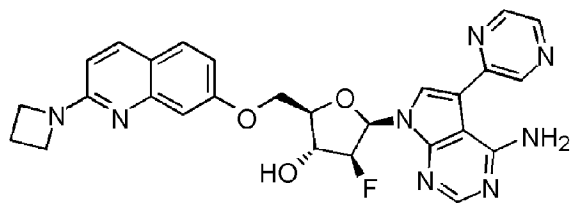
			(s, 3H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,35 (dd, $J=14,9$ Hz 7,3 Hz, 3H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,83 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H).
 <p>I-206</p>	B	532,0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 9,11-8,98 (br, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,64 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,31-7,20 (br, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,90 (dd, $J=8,8$ Hz 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=16,2$ Hz 4,5 Hz, 1H), 6,62 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 5,30-5,14 (m, 1H), 4,63-4,46 (m, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,85-2,79 (m, 1H), 0,72-0,66 (m, 2H), 0,54-0,49 (m, 2H).
	C	504,9	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,17 (s, 1H), 7,85 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,58 (m, 1H),

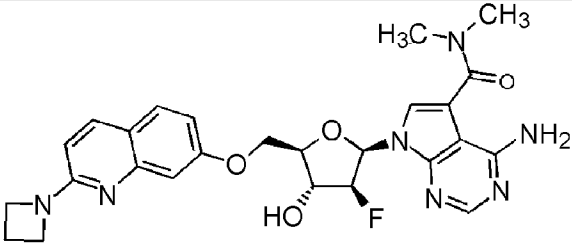
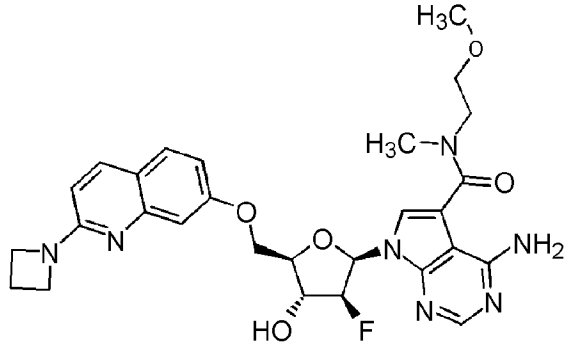
I-207			7,44-7,37 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,06 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 5,99-5,95 (m, 1H), 5,64-5,61 (m, 1H), 5,11 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,95 (d, $J=4,6$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 1H).
<p>I-208</p> 	B	494,0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 9,02 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,61-6,53(m, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,09 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,28-4,11 (m, 3H), 3,89 (d, 3H), 2,81 (dd, 3H).
<p>I-209</p> 	F	483,1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ част./млн 8,39 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,76

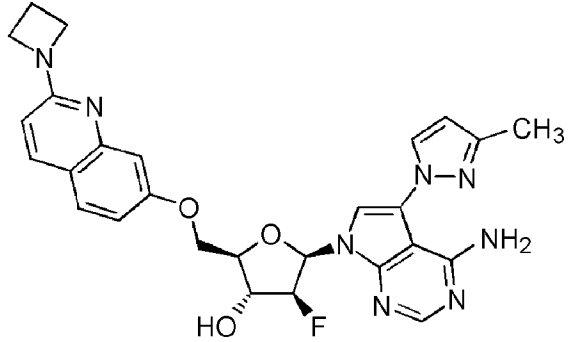
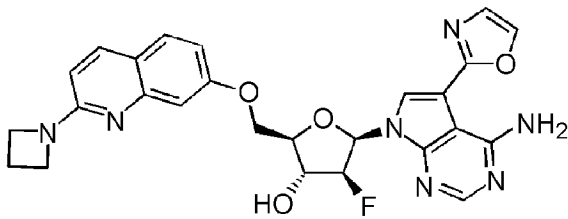
		<p>(d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,66 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J=4$ Hz, 1H), 5,51-5,01 (m, 1H), 4,86 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 2,87-2,64 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,76-1,47 (m, 2H), 1,18 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).</p>
<p>I-210</p> 	F	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 8,39 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=10,6$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J=4$ Hz, 1H), 5,38-5,16 (m, 1H), 4,90 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,15-3,90 (m, 5H), 2,87-2,71 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H),</p>

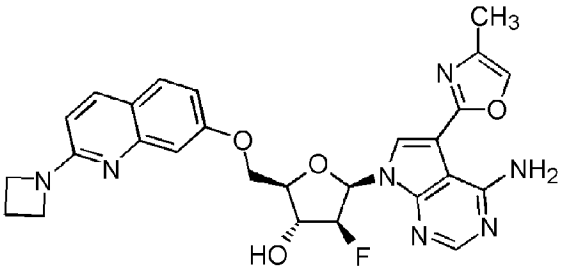
			2,07-1,96 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 2H).
<p>I-211</p> 	G	527,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн 1,73-1,94 (m, 2 H), 1,99-2,21 (m, 2 H), 2,30-2,43 (m, 3 H), 2,71-2,92 (m, 2 H), 3,84-3,95 (m, 4 H), 4,08 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 4 H), 4,68-4,92 (m, 1 H), 5,05-5,29 (m, 1 H), 5,45 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1 H), 6,63 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 6,69 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,73 (dd, <i>J</i> =14,2, 1,7 Hz, 2 H), 7,97 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 9,01 (br. s, 1 H)
<p>I-212</p> 	B	520,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ част./млн 1,85 (br s, 4 H), 2,29-2,40 (m, 2 H), 2,79- 2,97 (m, 4 H), 4,00-4,17 (m, 5 H), 4,25-4,34 (m, 1 H), 4,38-4,58 (m, 2 H), 4,94-5,32 (m, 1 H), 6,07 (br d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1 H), 6,36-6,55 (m, 2 H),

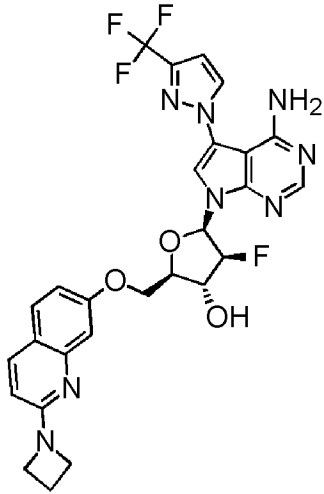
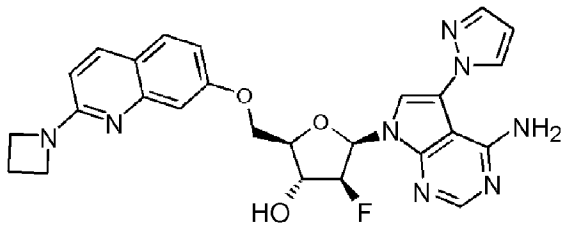
			6,62 (br dd, J=15,9, 4,2 Hz, 1 H), 6,71-6,82 (m, 1 H), 6,88(br d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,08 (br s, 1 H), 7,60 (br d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,92 (br d, J= 8,8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H).
 <p>I-213</p>	B	548,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34-9,23 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,13 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=11,5, 5,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J=4,9 Hz, 1H), 5,41-5,22 (m, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 4,24-4,13 (m, 3H), 4,07 (t, J=7,5 Hz, 4H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,8 Hz, 6H).
 <p>I-214</p>	B	508,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=8,6,

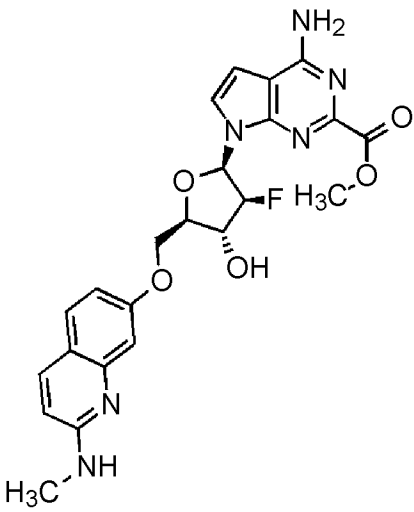
			2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=16,3, 4,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,26-5,08 (m, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,07 (t, J=7,3 Hz, 4H), 3,50-3,38 (m, 2H), 2,35 (квинтет, J=7,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H).
<p>I-215</p> 	B	529,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,32-2,40 (m, 2 H), 4,06 (t, J=7,5 Hz, 4 H), 4,22-4,30 (m, 1 H), 4,47 (d, J=5,4 Hz, 2 H), 4,59-4,71 (m, 1 H), 5,19 -5,39 (m, 1 H), 6,18 (d, J=3,9 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J=14,5, 4,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,60 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,48 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,58-8,65 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H).
	B	522,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,8 Hz,

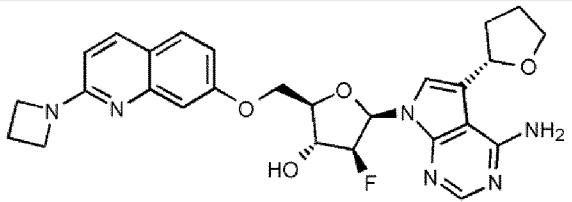
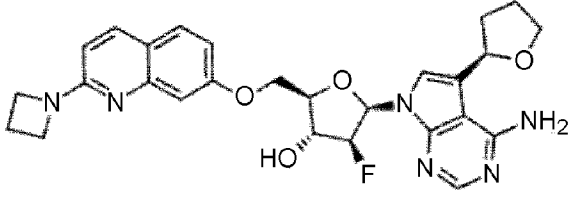
 <p>I-216</p>			<p>1H), 7,66 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,36 (br s, 2H), 7,08 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=14,9, 4,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,14 (d, J=4,9 Hz, 1H), 5,33-5,17 (m, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,06 (t, J=7,5 Hz, 4H), 3,08 (br s, 6H), 2,35 (квинтет, J=7,4 Hz, 2H).</p>
 <p>I-217</p>	B	566,3	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,35 (квинтет, J=7,3 Hz, 2 H), 3,01-3,14 (m, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,48-3,57 (m, 2 H), 3,62-3,72 (m, 2 H), 4,06 (t, J=7,3 Hz, 4 H), 4,19-4,27 (m, 1 H), 4,27-4,36 (m, 1 H), 4,38-4,47 (m, 1 H), 4,48-4,60 (m, 1 H), 5,15-5,33 (m, 1 H), 6,16 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J=15,9, 4,4 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1 H),</p>

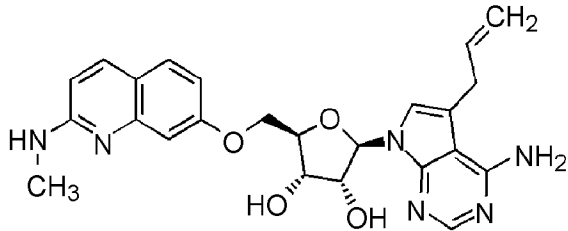
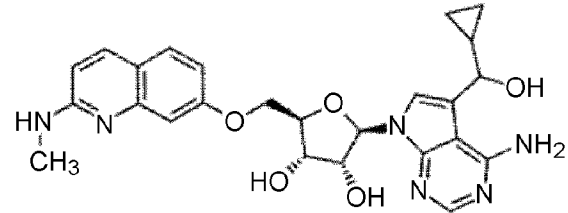
			7,07 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,28 (br s, 2 H), 7,60 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,69-7,85 (m, 1 H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H).
<p>I-218</p> 	B	531,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,30 (s, 3 H), 2,32-2,40 (m, 2 H), 4,06 (t, J=7,5 Hz, 4 H), 4,17-4,25 (m, 1 H), 4,32-4,40 (m, 1 H), 4,41-4,48 (m, 1 H), 4,57 (dq, J=18,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,14-5,35 (m, 1 H), 6,14 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 6,33 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J=15,2, 4,4 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,23 (d, J=2,4 Hz, 1 H).
	B	518,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27-2,42 (m, 2 H), 4,07 (br t, J=7,3 Hz, 4 H), 4,18-4,27 (m, 1 H), 4,34-4,49 (m, 2 H), 4,55-

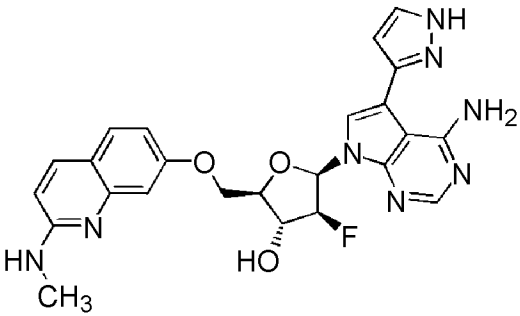
I-219		<p>4,71 (m, 1H), 5,16-5,45 (m, 1 H), 6,17 (br d, J=4,6 Hz, 1 H), 6,53 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J=12,5, 4,6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,58 (br s, 1 H), 7,65 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 9,00 (br s, 1 H).</p>
<p>I-220</p> 	B	<p>532,2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 3 H), 2,35 (квинтет, J=7,4 Hz, 2 H), 4,07 (t, J=7,5 Hz, 4 H), 4,17-4,26 (m, 1 H), 4,32-4,48 (m, 2 H), 4,61 (dq, J=19,4, 4,9 Hz, 1 H), 5,20-5,42 (m, 1 H), 6,16 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J=12,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,55 (br s, 1 H), 7,64 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,83-7,89 (m, 1 H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,97-8,03 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,01 (br</p>

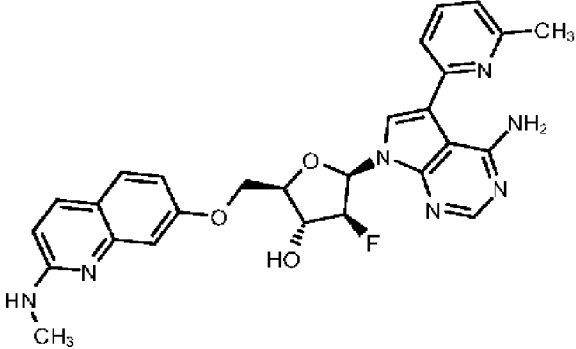
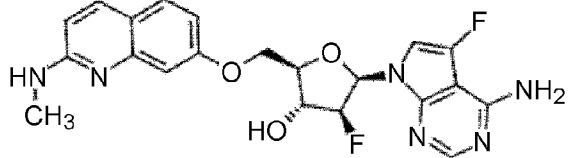
<p>I-221</p> 	B	585,2	<p>s, 1 H).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,35 (квинтет, J=7,4 Hz, 2 H), 4,05 (t, J=7,3 Hz, 4 H), 4,17-4,28 (m, 1 H), 4,33-4,41 (m, 1 H), 4,41-4,48 (m, 1 H), 4,59 (dq, J=18,8, 4,6 Hz, 1 H), 5,16-5,39 (m, 1 H), 6,16 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 6,51 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J=15,0, 4,5 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J=6,6, 2,4 Hz, 2 H), 7,54-7,63 (m, 3 H), 7,91 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,65 (d, J=1,5 Hz, 1 H).</p>
<p>I-222</p> 	B	517,2	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 2,35 (квинтет, J=7,4 Hz, 2 H), 4,06 (t, J=7,3 Hz, 4 H), 4,17-4,26 (m, 1 H), 4,32-4,40 (m, 1 H), 4,41-4,48 (m, 1 H), 4,52-4,65 (m, 1 H), 5,14-5,35 (m, 1 H), 6,15 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=8,8 Hz,</p>

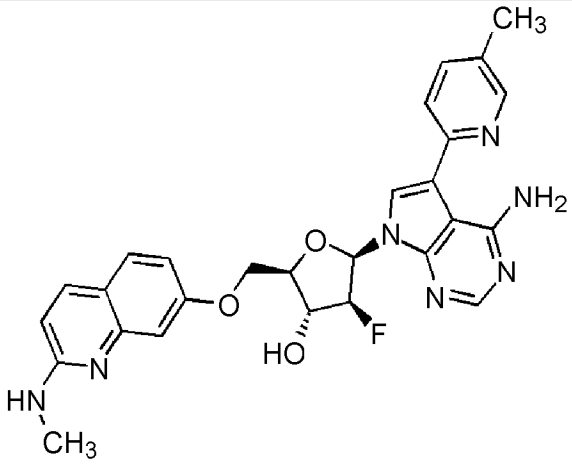
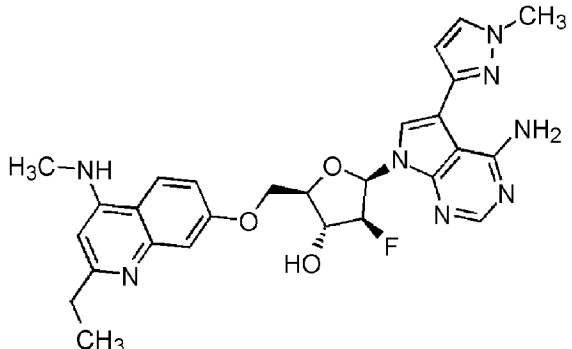
			1 H), 6,54-6,58 (m, 1 H), 6,76 (dd, J=15,4, 4,6 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,13-8,17 (m, 1 H), 8,39 (d, J=2,0 Hz, 1 H).
 <p>I-223</p>	B	483,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 2,89 (d, J=4,2 Hz, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,16-4,25 (m, 1 H), 4,31-4,45 (m, 2 H), 4,56-4,68 (m, 1 H), 5,17-5,37 (m, 1 H), 6,14 (d, J=4,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J=15,3, 4,3 Hz, 1 H), 6,72 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 6,93 (br. s, 1 H), 7,03 (br. s, 1 H), 7,37-7,59 (m, 4 H), 7,74 (d, J=8,6 Hz, 1 H).
	B	521,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,8 Hz,

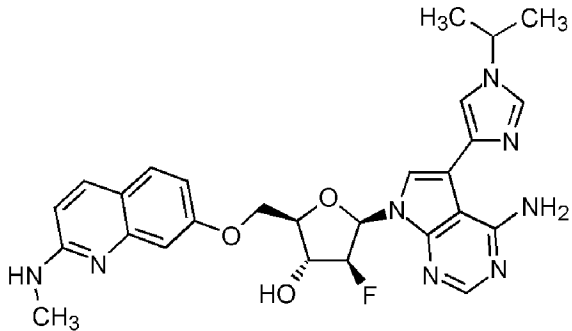
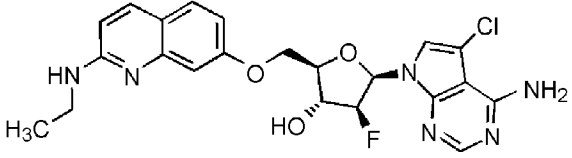
 <p>I-224</p>			<p>1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,66-6,61 (m, 1H), 6,52 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,20 (dt, $J=50,4, 3,6$ Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H).</p>
 <p>I-225</p>	<p>B</p>	<p>521,2</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,66-6,61 (m, 1H), 6,52 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,20 (d, t, $J=50,4, 3,6$ Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H),</p>

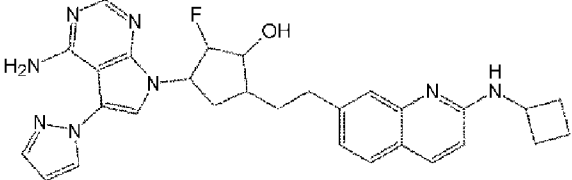
			4,16-4,13 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H).
 <p>I-226</p>	A	463,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,18 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 6,03-5,96 (m, 1H), 5,40 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1H), 5,33 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 5,12-5,06 (m, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,34-4,17 (m, 4H), 3,53 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 2H), 2,89 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 3H).
 <p>I-227</p>	A	493,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83-6,65 (m, 4H),

			<p>6,18 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,01-5,87 (m, 1H), 5,47 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,30-4,16 (m, 3H), 3,49 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H).</p>
<p>I-228</p> 	<p>B</p>	<p>492,1</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ част./млн 12,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,52(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,304 (s, 1H), 7,07 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,96- 6,92 (m, 1H), 6,85- 6,82 (m, 1H), 6,63- 6,68 (m, 1H), 6,67- 6,66 (m, 1H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J=4,8$ Hz 1H), 5,31- 5,16 (m, 1H), 4,63- 4,55 (m, 1H), 4,46- 4,34 (m, 2H), 4,22- 4,18 (m, 1H), 2,89 (d, $J=4,8$ Hz, 3H).</p>

 <p>I-229</p>	B	516,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ част./млн 10,17 (br, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76-7,64 (m, 3H), 7,55 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,25 (br, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> =15,2, 4,8 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,16 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 5,19 (dt, <i>J</i> =52,8, 3,6 Hz, 1H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 1H), 2,88 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H).
 <p>I-230</p>	B	443,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72-7,52 (m, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,79-6,62 (m, 2H), 6,23-6,08 (m, 1H), 5,43-5,08 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 4,44-4,30(m, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 2,97 (s, 3H).
	B	517,0	¹ H NMR (400 MHz,

 <p>I-231</p>		<p>DMSO-d₆) δ</p> <p>част./млн 9,87 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i>=1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i>=8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i>=8,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i>=2,4 Hz, 1H), 6,96-9,62 (m, 1H), 6,84 (dd, <i>J</i>=8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, <i>J</i>=15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i>=4,8 Hz, 1H), 5,33-5,29 (m, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,49-4,46(m, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 2,88 (d, <i>J</i>=4,7 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H).</p>
 <p>I-232</p>	<p>B</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>част./млн 9,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i>=5,2 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i>=2,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 8,72-8,67 (m, 1H), 8,59 (d, <i>J</i>=2,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i>=4 Hz, 1H), 5,30-</p>

			5,15 (m, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,48-4,36 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,88 (d, $J=4,4$ Hz, 3H), 2,75-2,67 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 3H).
 <p>I-233</p>	B	533,0	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 9,94 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, $J=1,2$ Hz 1H), 7,73 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=2,4$ Hz, 2H), 7,532 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,87 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H), 6,61 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,30-5,16 (m, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 2,90 (d, $J=4,4$ Hz, 3H), 1,44-1,42 (m, 6H).</p>
 <p>I-234</p>	B	473,1	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ част./млн 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,49- 7,53 (m, 2H), 7,02 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 6,80 (dd,</p>

			<p>$J=8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J=14,4, 4,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,15-5,30 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 4,31-4,40 (m, 2H), 4,17-4,19 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H), 1,17-1,23 (m, 3H),</p>
<p>I-235</p> 	<p>G</p>	<p>526,7</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ част./млн 8,43 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 3H), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 6,64 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 6,56-6,55 (m, 1H), 5,48 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,36-5,19 (m, 1H), 4,91-4,77 (m, 1H), 4,59-4,46 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 3H), 1,73-1,67 (m,</p>

Биологические анализы

Стандартный ферментный анализ METTL3-14

Анализы проводили полипропиленовом 384-луночном микропланшете с V-образным дном объемом 25 мкл (Greiner Bio-on, cat. No. 781280) при температуре окружающей среды. Оптимизированным 1× буфером для анализа был 20 мМ HEPES pH 7,5, 50 мМ KCl, 250 мкМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,01% Tween, 0,01% BSG, 0,004 Ед/мкл RNaseOUT (cat. No. 10777019, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Для скрининга соединений добавляли METTL3/METTL14 (конечная концентрация, f.c.=2,5 нМ) с использованием Multidrop Combi (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) и предварительно инкубировали в течение 5 мин. Реакции инициировали путем добавления 3' биотинилированных субстратов RNA (UCUGGACUAAA-биотин) (f.c.= 100 нМ) и 3H-SAM (f.c.= 100 нМ). Реакции проводили в течение 30 мин и реакции останавливали с помощью избытка нерадиоактивного SAM (f.c.= 15 мкМ). Затем реакционные смеси переносили в покрытые стрептавидином планшеты flashplates и инкубировали в течение 2 ч при 25°C. После двух циклов промывки с помощью 0,1% Tween-20 планшеты герметизировали и считывали на сцинтилляционном счетчике для планшетов TopCount (PerkinElmer, Waltham, MA). Для определения кинетических параметров времени реакций оптимизировали, так чтобы измерения проводились при скорости на начальной фазе реакции.

Анализ METTL1

Анализы проводили полипропиленовом 384-луночном микропланшете с V-образным дном объемом 25 мкл (Greiner Bio-on, cat. No. 781280) при температуре окружающей среды. Оптимизированным 1× буфером для анализа был 20 мМ HEPES pH 7,5, 50 мМ KCl, 250 мкМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,01% Tween, 0,01% BSG, 0,004 Ед/мкл RNaseOUT (cat. No. 10777019, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Для скрининга соединений добавляли METTL1/WDR4 (конечная концентрация, f.c.=6,25 нМ) с использованием Multidrop Combi (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) и предварительно инкубировали в течение 5 мин. Реакции инициировали путем добавления 3' биотинилированных субстратов RNA

(GCCGAGAUAGCUCAGUUGGGAGAGCGUUAGACUGAAGAUCUAAAAGGUCCCUGGU UCAAUCCCGGGUUUCGGCA-биотин) (f.c.= 25 нМ) и 3H-SAM (f.c.= 60 нМ). Реакции проводили в течение 20 мин и реакции останавливали с помощью избытка нерадиоактивного SAM (f.c.= 15 мкМ). Затем реакционные смеси переносили в покрытые стрептавидином планшеты flashplates и инкубировали в течение 2 ч при 25°C. После двух циклов промывки с помощью 0,1% Tween-20 планшеты герметизировали и считывали на сцинтилляционном счетчике для планшетов opCount (PerkinElmer, Waltham, MA). Для определения кинетических параметров времени реакций оптимизировали, так чтобы измерения проводились при скорости на начальной фазе реакции.

Анализ METTL16

Анализы проводили полипропиленовом 384-луночном микропланшете с V-

образным дном объемом 25 мкл (Greiner Bio-on, cat. No. 781280) при температуре окружающей среды. Оптимизированным 1× буфером для анализа был 20 мМ HEPES pH 7,5, 50 мМ KCl, 1 мМ DTT, 0,01% Tween, 0,01% BSG, 0,004 Ед/мкл RNaseOUT (cat. No. 10777019, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Для скрининга соединений добавляли METTL16 (конечная концентрация, f.c.=100 нМ) с использованием Multidrop Combi (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) и предварительно инкубировали в течение 5 мин. Реакции инициировали путем добавления 3' биотинилированных субстратов RNA (CGAUACAGAGAAGAUUAGCAUACGCAAAUUCGUGAAGCG-биотин) (f.c.= 50 нМ), 3H-SAM (f.c.= 200 нМ) и не меченого радиоактивностью SAM (f.c.= 800нМ). Реакции проводили в течение 20 мин и реакции останавливали с помощью избытка нерадиоактивного SAM (f.c.= 100 мкМ). Затем реакционные смеси переносили в покрытые стрептавидином планшеты flashplates и инкубировали в течение 2 ч при 25°C. После двух циклов промывки с помощью 0,1% Tween-20 планшеты герметизировали и считывали на сцинтилляционном счетчике для планшетов opCount (PerkinElmer, Waltham, MA). Для определения кинетических параметров времена реакций оптимизировали, так чтобы измерения проводились при скорости на начальной фазе реакции.

Анализ PRMT5

Анализы проводили полипропиленовом 384-луночном микропланшете с V-образным дном объемом 25 мкл (Greiner Bio-on, cat. No. 781280) при температуре окружающей среды. Оптимизированным 1× буфером для анализа был 20 мМ Трис-HCl pH 8,0, 1 мМ DTT, 0,01% Tween, 0,01%. Для скрининга соединений добавляли PRMT5-MEP50 (конечная концентрация, f.c.=2,5 нМ) с использованием Multidrop Combi (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) и предварительно инкубировали в течение 5 мин. Реакции инициировали путем добавления 3' биотинилированных субстратов гистон H4 пептида, ацетилизованного по серину 1 (Ac-SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKVGK-Биотин) (f.c.= 100 нМ) и 3H-SAM (f.c.= 250 нМ). Реакции проводили в течение 60 мин и реакции останавливали с помощью избытка нерадиоактивного SAM (f.c.= 15 мкМ). Затем реакционные смеси переносили в покрытые стрептавидином планшеты flashplates и инкубировали в течение 2 ч при 25°C. После двух циклов промывки с помощью 0,1% Tween-20 планшеты герметизировали и считывали на сцинтилляционном счетчике для планшетов opCount (PerkinElmer, Waltham, MA). Для определения кинетических параметров времена реакций оптимизировали, так чтобы измерения проводились при скорости на начальной фазе реакции.

Анализ m⁶A-mRNA LC-MS/MS

5×10⁶ Клеток MOLM-13 (DSMZ) высевали чашки размером 10 см в средах RPMI 1640, содержащих 10% фетальной бычьей сыворотки, и держали в инкубаторе для культуры тканей с влажной атмосферой при 37°C в течение ночи. Соединения повторно суспендировали в 100% DMSO и вводили в каждую чашку при фиксированной концентрации для получения 8-точечной зависимости доза-ответ с использованием 4-кратного серийного разведения в диапазоне от 25 мкМ до конечной в 1,5 нМ в 0,25% DMSO

и инкубировали в течение 24 ч в инкубаторе для культуры тканей с влажной атмосферой при 37°C. Клетки собирали центрифугированием с последующей экстракцией mRNA с использованием набора DIRECT Dynabeads mRNA DIRECT (Life Technologies). Содержание mRNA количественно определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop (Thermo Fisher Scientific) и их гидролизовали на отдельные нуклеозиды с использованием Nucleoside Digestion Mix (New England Biolabs). Содержание нуклеозидов количественно определяли по времени удерживания на колонке ВЕН C₁₈ (Waters) и переходу массы нуклеозид - основной ион 282,1-150,1 (m⁶A) и 268-136 (A) на масс-спектрометре с тройной квадрупольной линзой API 6500+. Количественное определение проводили путем сопоставления с калибровочной кривой, полученной с использованием чистых стандартов нуклеозидов (Selleck Chemicals) с использованием той же партии образцов. Содержание m⁶A в процентах в клеточной mRNA рассчитывали, как 100×(m⁶A/A).

Анализ пролиферации клеток MOLM-13 в течение 48 ч

Клетки MOLM-13 (DSMZ) высевали по 1000 клеток/лунка в объеме 44 мкл в 384-луночный микропланшет Falcon для культуры тканей с прозрачным дном в среды RPMI 1640, содержащие 10% фетальной бычьей сыворотки, с использованием Multidrop Combi (ThermoFisher Scientific). Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в инкубаторе для культуры тканей с влажной атмосферой. Устройство Mosquito® HTS Liquid Handler использовали для приготовления промежуточного планшета соединение/среда путем введения 1 мкл соединения из планшета с начальным разведением (концентрации в диапазоне от 10,0 мМ до 38,0 нМ в 100% DMSO) в 384-луночный экранированный матричный планшет с V-образным дном, содержащий 49 мкл сред, содержащих соответствующую сыворотку (50-кратное разведение, 2% DMSO). Систему манипуляции с жидкостью Arcicot использовали для переноса 6,2 мкл соединений из промежуточного планшета в 384-луночный микропланшет для культуры тканей Falcon, содержащий 44 мкл клеток (10 точек, 4-кратное разведение, охватывающее концентрации от 25,0 мкМ до конечной 95,1 пМ, 0,25% DMSO), и помещали в инкубатор для культуры тканей с влажной атмосферой при 37°C. Через 48 ч 25 мкл реагента Cell Titer-Glo (Promega) добавляли в каждую лунку с использованием Multidrop Combi. Планшет закрывали от света и обрабатывали во встряхивающем устройстве ИКА для планшетов при 300 об/мин в течение 10 мин при комнатной температуре. Планшет считывали на считывающем устройстве для планшетов EnVision (Perkin Elmer) по протоколу Ultra Sensitive Luminescence. Анализ данных проводили путем нормировки необработанной интенсивности люминесценции на средние значения для положительного контроля стауроспорина (100% гибель клеток) и значения для отрицательного контроля DMSO (0% гибель клеток). Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием 4-параметрической нелинейной регрессионной модели с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Анализ пролиферации клеток MOLM-13 в течение 96 ч

Клетки MOLM-13 (DSMZ) высевали по 600 клеток/лунка в объеме 44 мкл в 384-луночный микропланшет из полистирола для культуры тканей с прозрачным дном Greiner

Bio-on CELLSTAR™ в среды RPMI 1640, содержащие 10% фетальной бычьей сыворотки, с использованием Multidrop Combi (ThermoFisher Scientific). Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в инкубаторе для культуры тканей с влажной атмосферой. Для предупреждения испарения или уменьшения краевого эффекта в пустой планшет добавляли 50 мкл или более H₂O, закрывали и помещали сверху на планшеты с клетками. Устройство Mosquito® HTS Liquid Handler использовали для приготовления промежуточного планшета соединение/среда путем введения 1 мкл соединения из планшета с начальным разведением (концентрации в диапазоне от 10,0 мМ до 38,0 нМ в 100% DMSO) в 384-луночный микропланшет с коническим дном из полипропилена Bio-on, содержащий 49 мкл сред, содержащих соответствующую сыворотку (50-кратное разведение, 2% DMSO, концентрации соединения в диапазоне от 200,0 мкМ до 760,8 пМ). Систему манипуляции с жидкостью Arpicot использовали для переноса 6,2 мкл соединений из промежуточного планшета в 384-луночный микропланшет для культуры тканей Falcon, содержащий 44 мкл клеток (8-кратное разведение, охватывающее концентрации от 25,0 мкМ до конечной 95,1 пМ, 0,25% DMSO), и помещали в инкубатор для культуры тканей с влажной атмосферой при 37°C. Через 96 ч 25 мкл реагента Cell Titer-Glo (Promega) добавляли в каждую лунку с использованием системы манипуляции с жидкостью Integra. Планшет закрывали от света пленкой TopSeal-A (Black), накрывающей весь планшет, снизу всего планшета добавляли герметизирующую пленку White Bottom для лучшего считывания на приборе Envision и обрабатывали во встряхивающем устройстве ИКА для планшетов при 300 об/мин в течение 10 мин при комнатной температуре. Планшет считывали на считывающем устройстве для планшетов EnVision (Perkin Elmer) по протоколу Ultra Sensitive Luminescence. Анализ данных проводили путем нормировки необработанной интенсивности люминесценции на средние значения для положительного контроля стауроспорина (100% гибель клеток) и значения для отрицательного контроля DMSO (0% гибель клеток). Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием 4-параметрической нелинейной регрессионной модели с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

В таблице 2 приведены значения IC₅₀ для выбранных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, полученные в биохимическом анализе METTL3, биохимическом анализе PRMT5, биохимическом анализе METTL1, биохимическом анализе METTL16, анализе клеток m⁶A и анализе пролиферации клеток MOLM-13, где номер каждого соединения соответствует номеру соединения в примерах 1-235 в таблице 1, приведенной выше. Для биохимических анализов METTL3, PRMT5, METTL1 и METTL16 "А" означает IC₅₀, меньшее 10 нМ (т. е. IC₅₀ < 10 нМ); "В" означает IC₅₀, равное или большее 10 нМ и меньшее 100 нМ (т. е. 10 нМ ≤ IC₅₀ < 100 нМ); "С" означает IC₅₀, равное или большее 100 нМ и меньшее 1000 нМ (т. е. 100 нМ ≤ IC₅₀ < 1000 нМ); и "D" означает IC₅₀, равное или большее 1000 нМ (т. е. IC₅₀ ≥ 1000 нМ). Для анализа клеток m⁶A и MOLM-13 48 ч и 96 ч анализа пролиферации клеток "*" означает IC₅₀, равное или большее 10 мкМ (т. е. IC₅₀ ≥ 10 мкМ); "***" означает IC₅₀, равное или большее 1 мкМ и меньшее 10 мкМ (т. е. 1 мкМ ≤ IC₅₀ < 10 мкМ); и "****" означает IC₅₀, меньшее 1 мкМ (т. е. IC₅₀ < 1 мкМ).

Таблица 2

Соединение №	METTL 3	PRMT 5	METTL 1	METTL1 6	m ⁶ A	MOLM-13 пролиферац ия клеток в течение 48 ч	MOLM- 13 пролифер ация клеток в течение 96 ч
I-1	A	A	D		**		
I-2	A	C					***
I-3	A	B					***
I-4	A	B	D				
I-5	A	B	D		**		
I-6	A	A	D		***		
I-7	A	B	D				***
I-8	A	A	D		***		
I-9	A	B	D		**		
I-10	A	C		D	**	**	***
I-11	B	C		D			
I-12	A	B		D	***	***	***
I-13	C	B		D			*
I-14	B	C		D			
I-15	D	C	D				
I-16	B	B		D			
I-17	B	C		D			
I-18	B	C		D			
I-19	C	C	D	D			*
I-20	D	C	D				
I-21	C	B	D	D			
I-22	D	C	D				
I-23	A	B	D	D	**	*	
I-24	B	C	D	D			
I-25	C	B	D	D			
I-26	D	C	D	D			

I-27	B	C		D			
I-28	A	C		D	**	**	
I-29	A	C	D	D	**	***	***
I-30	A	D	D		**	**	***
I-31	D	C	D	D			
I-32	B	C	D	D			
I-33	A	A	D	D	***	**	***
I-34	A	C	D	D	**	**	**
I-35	B	C	D	D			
I-36	A	C	D	D	**	**	***
I-37	B	C	D	D			
I-38	B	C	D	D			
I-39	A	A	D	D	**	**	***
I-40	B	C	D	D			
I-41	C	C	D	D			
I-42	A	B	D		**	**	**
I-43	C	C	D	D			
I-44	B	B	D	D			
I-45	A	B	D		**	**	**
I-46	A	B	D		**	**	***
I-47	A	C	D				
I-48	A	C	D		**	*	**
I-49	C	A	D				
I-50	B	C	D	D			
I-51	A	A	D		**	**	***
I-52	A	A	D	D	**		
I-53	C	A	D				
I-54	A	A	D		**	**	**
I-55	A	A	D		**	**	***
I-56	D	A	D				
I-57	D	B	D				
I-58	B	A	D				
I-59	A	A	D		**	**	***
I-60	B	A	D			**	***

I-61	D	A	D				
I-62	C	A	D				
I-63	C	A	D				
I-64	C	B	D				
I-65	D	A	D				
I-66		A	D				
I-67	A	A	D	D			
I-68	B	C	D	D			**
I-69	B	B	D	D			
I-70	A	A	D	D	**	**	***
I-71	B	A	D	D			
I-72	B	B	D	D			
I-73	A	A	D	D	**	**	***
I-74	D	C	D	D			*
I-75	B	B	D		**	*	
I-76	B	A	D				
I-77	B	C	D				
I-78	B	B	D		*	*	**
I-79	D	C	D				
I-80	B	A	D				
I-81	B	A		D			
I-82	C	C	D	D			
I-83	C	B	D	D			
I-84	D	A	D	D			
I-85	D	A	D				
I-86	D	A	D				
I-87	B	A	D				
I-88	D	A	D				
I-89	D	C	D				
I-90	B	A		D			
I-91	D	A	D				
I-92	D	C	D				
I-93	D	B	D				
I-94	D	A	D				

I-95	D	C	D				
I-96	D	C	D				
I-97	D	C	D				
I-98	B	B	D		*	*	**
I-99	D	C	D				
I-100	D	B	D				
I-101	D	C	D				
I-102	D	A	D				
I-103	D	B	D				
I-104	D	A	D				
I-105	C	A	D				
I-106	D	C	D				
I-107	B	A	D				
I-108	D	C	D				
I-109	D	B	D				
I-110	D	C	D				
I-111	C	A	D				**
I-112	D	B	D				
I-113	D	C	D				
I-114	D	D	D				
I-115	B	A	D				
I-116	B	A	D				
I-117	D	B	D				
I-118	D	C	D		*	*	*
I-119	D	A	D				
I-120		A	D				
I-121	C	A	D				
I-122	D	A	D				
I-123	A	A	D			*	***
I-124	C	A	D				
I-125	C	A	D				**
I-126	D	A	D				
I-127	D	A	D				
I-128	D	A	D				

I-129	D	A	D				
I-130		A	D				***
I-131		B	D				
I-132		A	D				
I-133		A	D				
I-134		A	D				
I-135		D	D				
I-136		D	D				
I-137		A	D				
I-138	C	A	D				
I-139	A	A	D				
I-140	C	A	D				
I-141	C	C	D	D			
I-142	A	B	D			**	
I-143	A	C	D			**	
I-144	A	C	D			**	
I-145	A	C	D				
I-146	B	D	D				
I-147	B	D	D				
I-148	A	C	D		***	***	***
I-149	A	D	D	D	***	***	***
I-150	A	B			***	***	***
I-151	A	C			**	**	***
I-152	A	D			***	**	***
I-153	A					**	***
I-154	A					**	**
I-155	A					**	***
I-156	A					**	***
I-157	A				***	**	***
I-158	A				***	**	***
I-159	A					*	**
I-160	A					**	**
I-161	B						
I-162	A	D				**	***

I-163	A	D				**	**
I-164	A	D			***	**	***
I-165	A	D				*	**
I-166	C	D					
I-167	A	D				**	**
I-168	D	D					
I-169	A	D			**		**
I-170	A	D			***	**	**
I-171	A	D			**	**	**
I-172	C	D					
I-173	C	D					
I-174	C	D					
I-175	D	D					
I-176	C	D					
I-177	B	D					
I-178	A	D				**	**
I-179	A	C			**	**	***
I-180	B	C				*	*
I-181	A	D				***	***
I-182	A	D					
I-183	A	D			***	***	***
I-184	C	B					
I-185	A	D					
I-186	B	C					
I-187	A	D					
I-188	B	D					
I-189	B	D					
I-190	A	B					***
I-191	B	C					
I-192	C	D					
I-193	B	B					
I-194	A	D					
I-195	C	D					
I-196	C	D					

I-197	B	C					
I-198	B	D					
I-199	A	D					**
I-200	A	C					
I-201	B	C					
I-202	A	D					
I-203	D	D					
I-204	C	C					
I-205	A	D			**		***
I-206	B	D					
I-207	D	D					
I-208	A	C					
I-209	A						
I-210	A	D					
I-211	A	D					***
I-212	A	D					**
I-213	A	D					
I-214	A	D					
I-215	A	D					
I-216	B	C					
I-217	B	D					*
I-218	A	D			**		**
I-219	A	D					***
I-220	A	D			***	**	***
I-221	A	D				**	**
I-222	A	D			***	***	***
I-223	D	D	D	D			
I-224	A	C			***	**	***
I-225	A	D				**	**
I-226	A	A	D			***	
I-227	A	A	D			*	
I-228	A	C	D		**	***	***
I-229	A	B	D			**	
I-230	A	B	D			**	

I-231	A	C	D			***	
I-232	A	C	D		*	*	
I-233	B	D	D				
I-234	A	B	D		**	**	**
I-235	C	B					

Исследования *in vivo*

Ниже приведены разные модели AML, которые использованы для оценки отношения PK/PD и эффективности соединений *in vivo*.

А. Модель подкожного ксенотрансплантата*:

Несколько полученных у человека линий клеток AML исследовали с помощью мышей с ослабленным иммунитетом для изучения отношения PK/PD, а также эффективности соединений для подавления роста опухоли. Соединения вводили мышам подходящим путем введения и в подходящем режиме дозирования при разных концентрациях и образцы брали в разные моменты времени после введения для определения воздействия на плазму и опухоль (фармакокинетические исследования), а также влияния на фармакодинамический биомаркер m^6A -mRNA, экстрагированный из опухолей в разные моменты времени. Массы тела определяли ежедневно для оценки переносимости.

В. Модель диссеминированного ксенотрансплантата*:

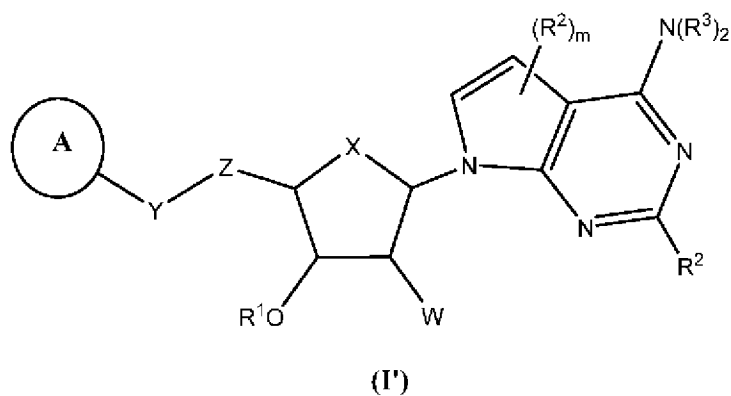
Проводили исследования, аналогичные описанным выше, но модель диссеминированного заболевания получали путем инъекции в хвостовую вену разных линий клеток AML человека. Линии клеток можно было люциферизировать для визуализации всего тела для оценки нагрузки от заболевания при разных дозах и в разные моменты времени после введения лекарственного средства. Для определения зависимости выживаемости от времени использовали оценку Kaplan-Meier. Проводили другие и исследования нагрузки от заболевания, такие как влияние композиции на костный мозг и размер селезенки.

*Примечание: ксенотрансплантат включает образованные на основании клеток (CDX) и образованные на основании пациента (PDX) модели

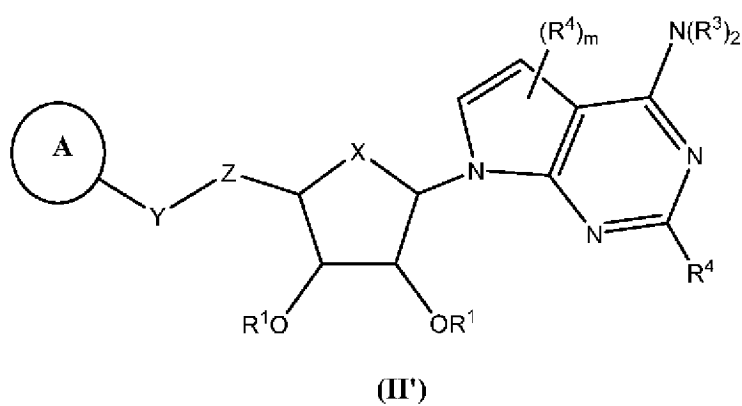
В исследованиях *in vivo* PK/PD/эффективности, описанных выше, также использовали разные полученные с помощью генной инженерии модели AML на мышах (GEMMs) с ослабленным иммунитетом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I') или (II'):



, или



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X выбран из группы, включающей O и CH₂;

R¹ выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и -C(=O)-C₁₋₆-алкил;

W выбран из группы, включающей H, галоген, C₁₋₆-алкил и -NH₂;

Y выбран из группы, включающей O, S, C(R^a)₂ и NR^b;

R^a в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и галоген;

R^b означает H или C₁₋₆-алкил;

Z выбран из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил и C₂₋₆-алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 галогенов;

кольцо A выбрано из группы, включающей бензол, нафталин, 4- - 7-членный моноциклический гетероциклоалкил, 5- - 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо и 8- - 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, каждое из которых необязательно замещено с помощью от 1 до 4 независимо выбранных R₅;

R² в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{2a}, -N(R^{2a})₂, -C(=O)OR^{2a}, -C(=O)R^{2a} и -C(=O)N(R^{2a})₂, где C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-

алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{2a}, -C(=O)N(R^{2a})₂ и -N(R^{2a})₂;

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, где C₁₋₆-алкил необязательно замещен C₁₋₆-алкоксигруппой;

R³ в каждом случае означает H или C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₃₋₆-циклоалкил, фенил и галоген;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{2a}, -N(R^{2a})₂ и -C(=O)N(R^{2a})₂, где C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{4a}, -C(=O)N(R^{4a})₂ и -N(R^{4a})₂;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{5a}, -N(R^{5a})₂, -NR^{5a}C(=O)R^{5a}, -NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})₂, -C(=O)N(R^{5a})₂, -C(=O)R^{5a} и -C(=O)OR^{5a}, где C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₈-циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, -OR^{5a}, -N(R^{5a})₂, -C(O)N(R^{5a})₂, -C(O)R^{5a} и -C(O)OR^{5a};

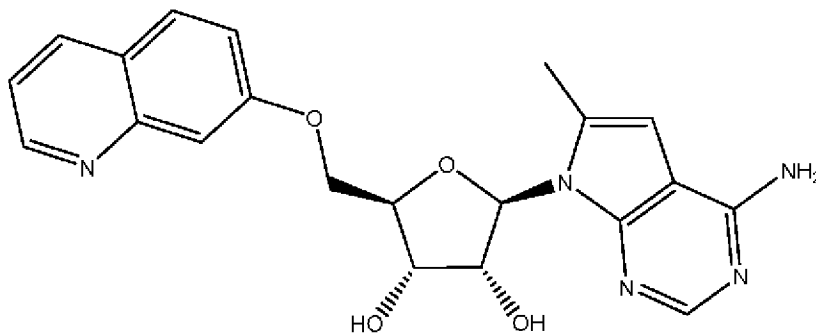
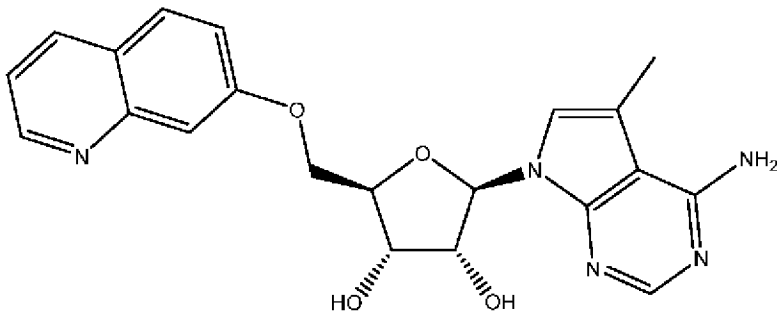
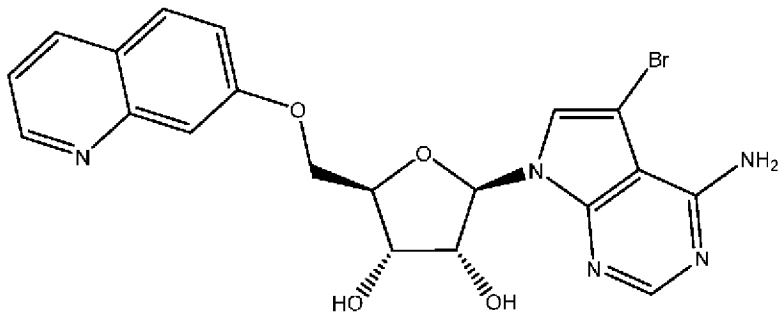
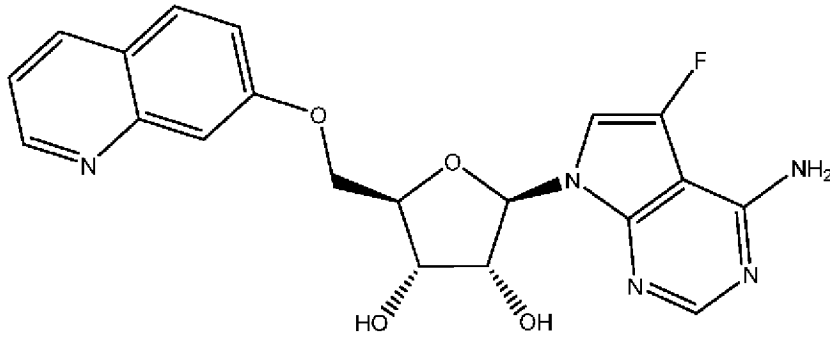
R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OH, -CN, -NH₂, -SO₂C₁₋₆-алкил, -OC₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил;

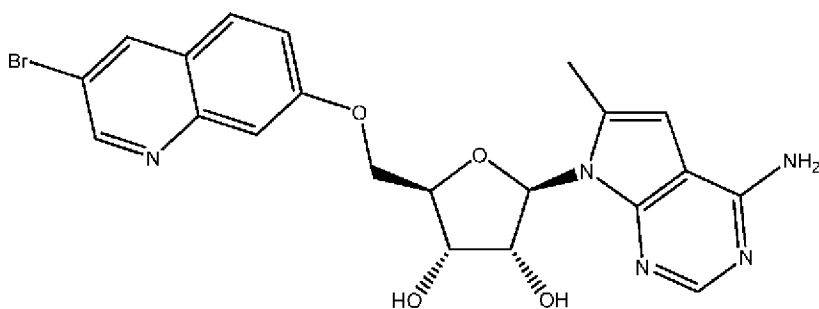
или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом,

выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OH, -NH₂, C₁₋₄-алкил и C₁₋₄-галогеналкил; и

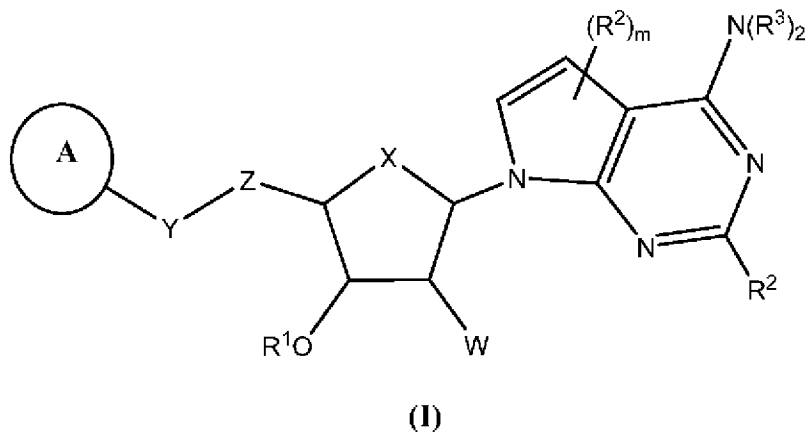
m равно 1 или 2,

при условии, что соединением не является любое из следующих или его фармацевтически приемлемая соль:

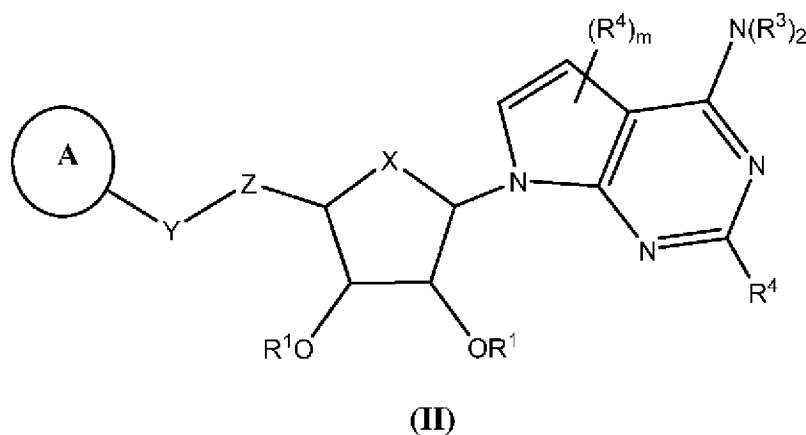




2. Соединение по п. 1, где соединение описывается формулой (I) или (II):



, или



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X выбран из группы, включающей O и CH₂;

R¹ выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и -C(=O)-C₁₋₆-алкил;

W выбран из группы, включающей H, галоген, C₁₋₆-алкил и -NH₂;

Y выбран из группы, включающей O, S, C(R^a)₂ и NR^b;

R^a в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и галоген;

R^b означает H или C₁₋₆-алкил;

Z выбран из группы, включающей C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил и C₂₋₆-алкинил, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 галогенов;

кольцо A выбрано из группы, включающей бензол, нафталин, 5- - 6-членное

моноциклическое гетероароматическое кольцо и 8- - 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, каждое из которых необязательно замещено с помощью от 1 до 4 независимо выбранных R^5 ;

R^2 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$ и $-C(=O)N(R^{2a})_2$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{2a}$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})_2$;

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил;

R^3 в каждом случае означает H или C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{3-6} -циклоалкил, фенил и галоген;

R^4 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкенил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{4a}$, $-C(=O)N(R^{4a})_2$ и $-N(R^{4a})_2$;

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил;

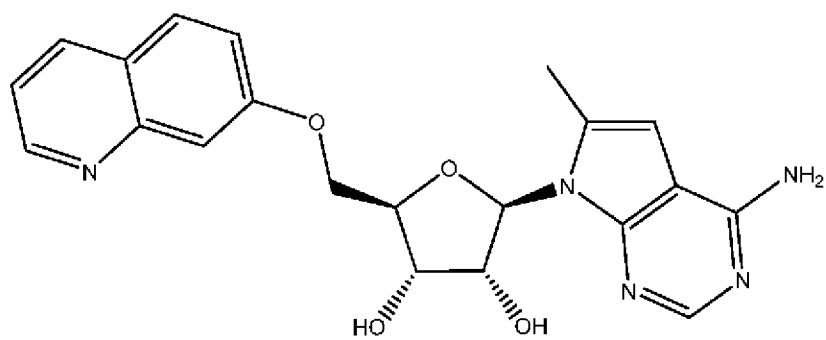
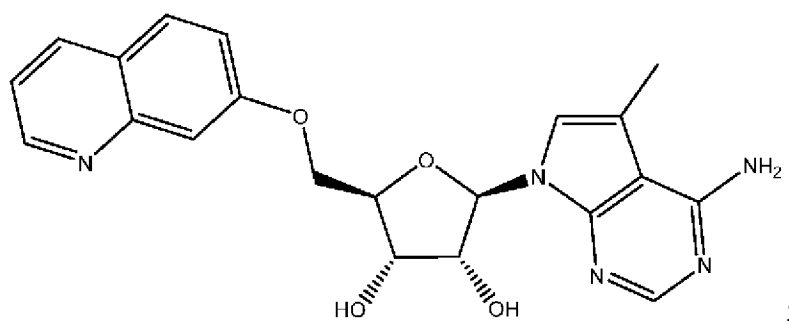
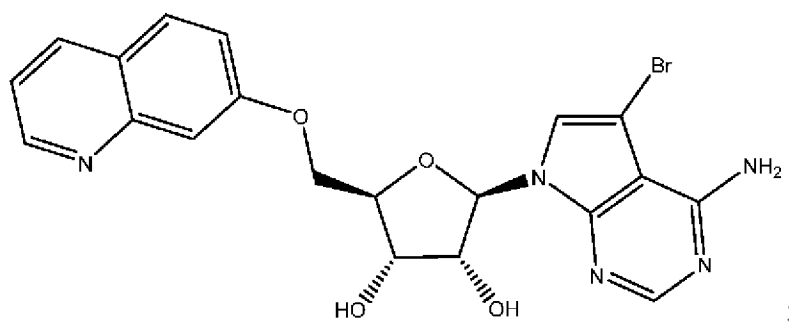
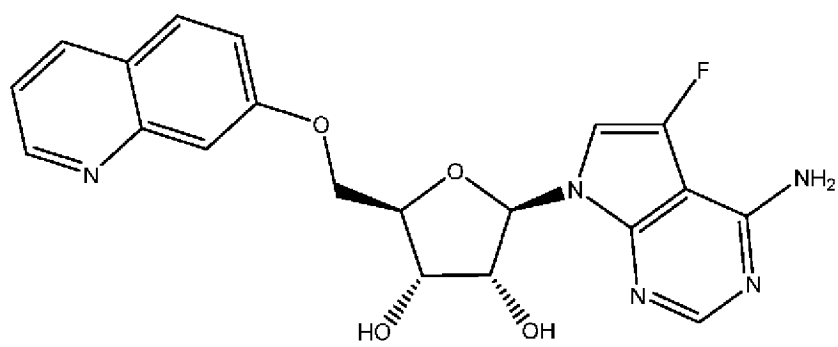
R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, $-C(=O)N(R^{5a})_2$, $-C(=O)R^{5a}$ и $-C(=O)OR^{5a}$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-C(O)R^{5a}$ и $-C(O)OR^{5a}$;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей,

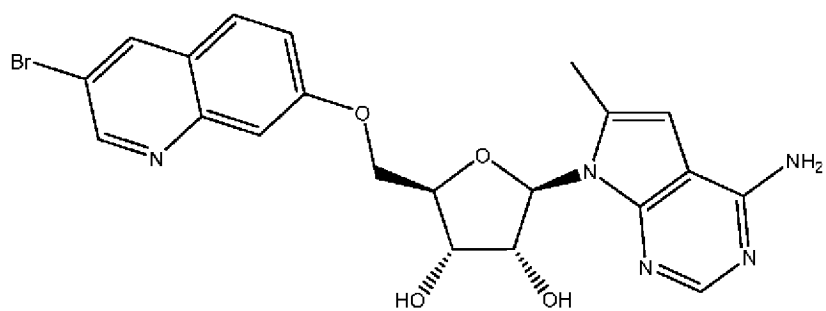
независимо выбранных из группы, включающей галоген, -ОН, -СN, С₁₋₆-алкил, С₁₋₆-галогеналкил, С₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил; или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, С₁₋₄-алкил и С₁₋₄-галогеналкил; и

m равно 1 или 2,

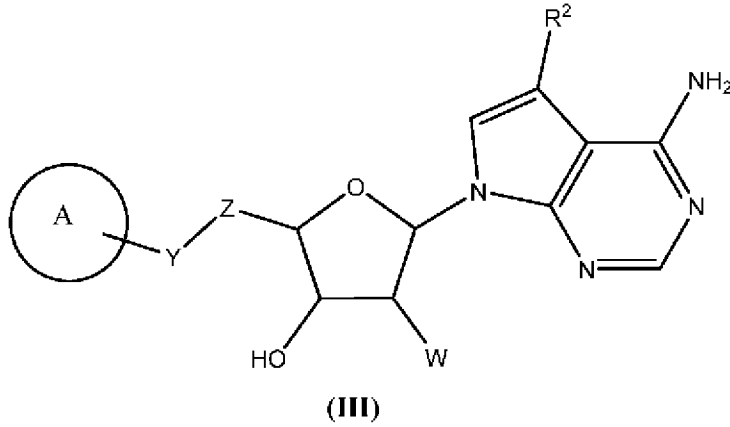
при условии, что соединением не является любое из следующих или его фармацевтически приемлемая соль:



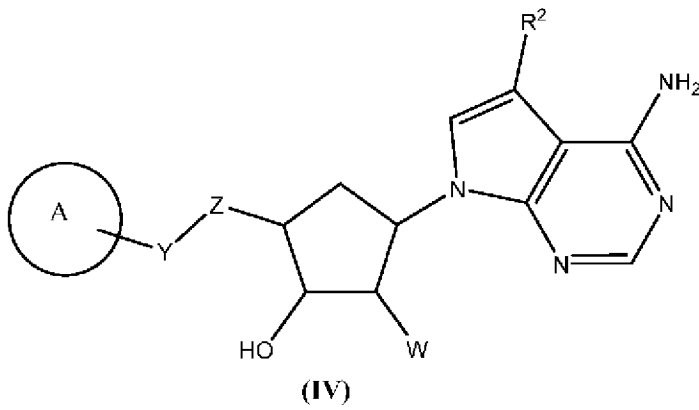
И



3. Соединение по п. 1 или 2, где соединение описывается следующей формулой:



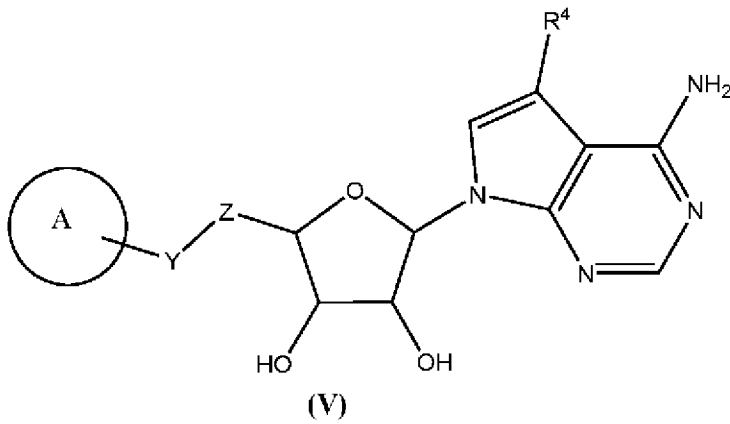
, или



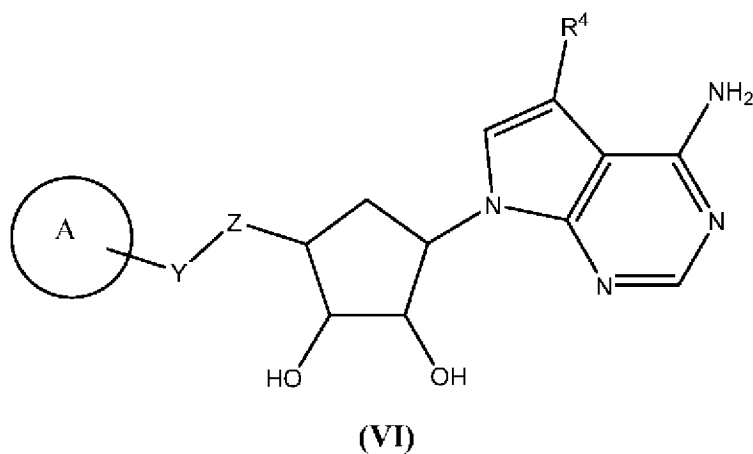
, ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1 или 2, где соединение описывается следующей формулой:



, ,



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y означает O или $C(R^a)_2$ и R^a в каждом случае независимо означает H или галоген.

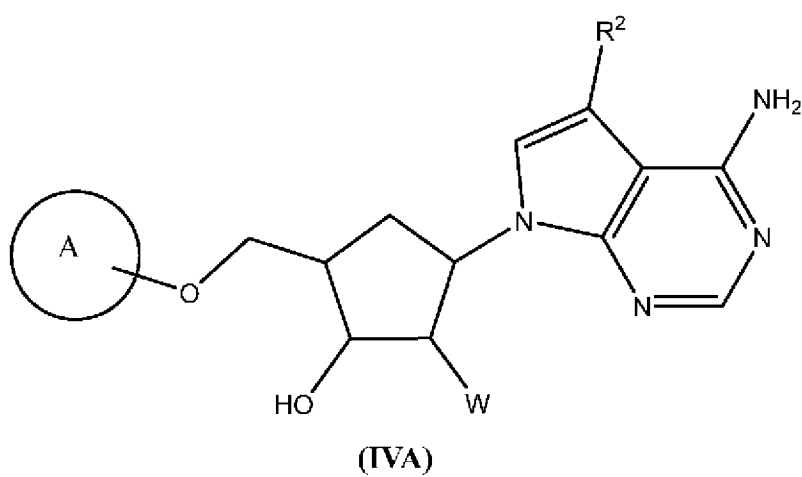
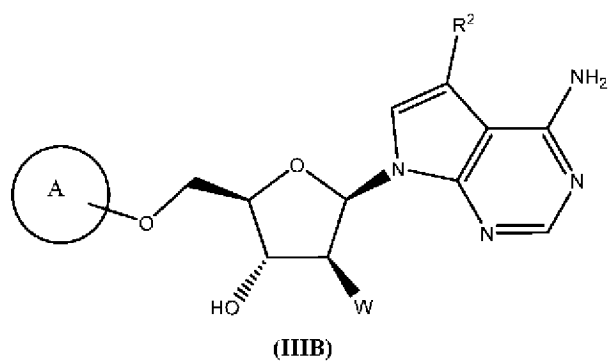
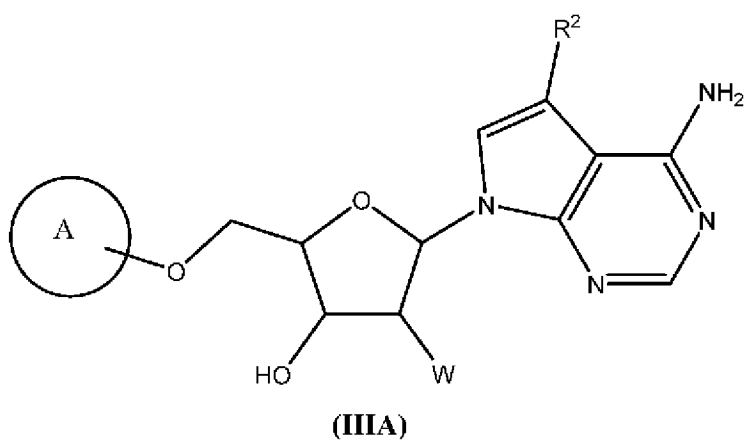
6. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y означает O .

7. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y означает CH_2 .

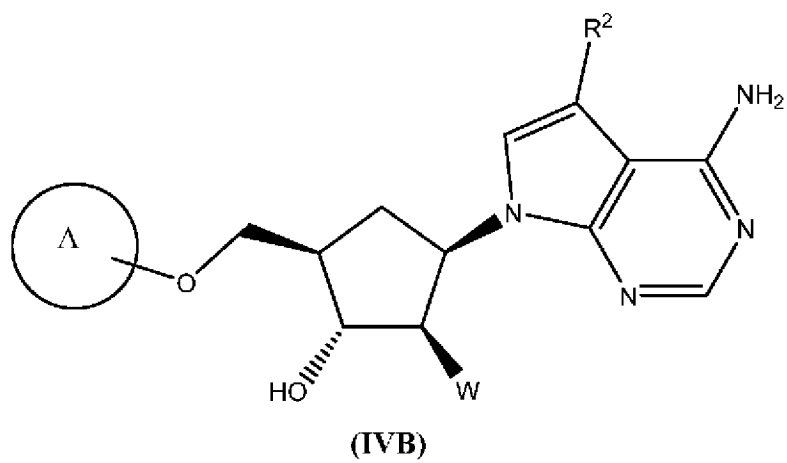
8. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z выбран из группы, включающей C_{1-4} -алкил и C_{2-4} -алкенил, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 галогенов.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z означает CH_2 .

10. Соединение по п. 1 или 2, где соединение описывается следующей формулой:

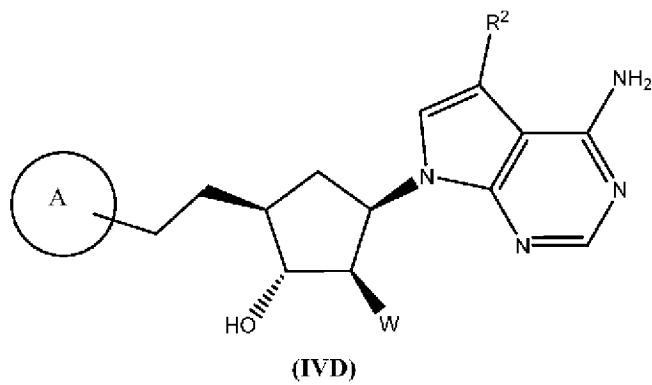
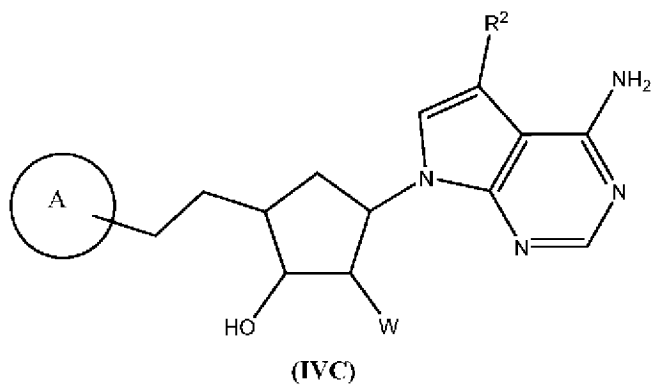
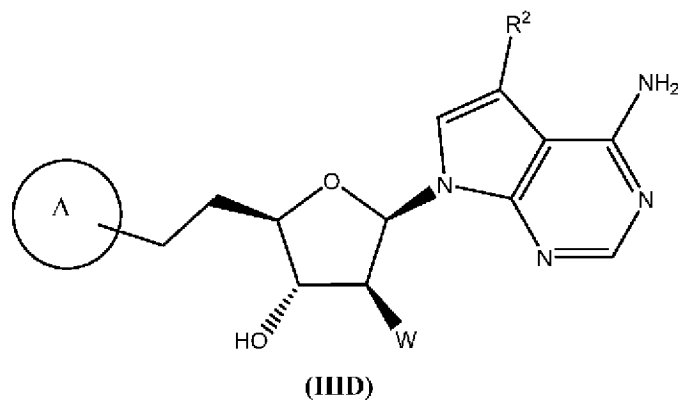
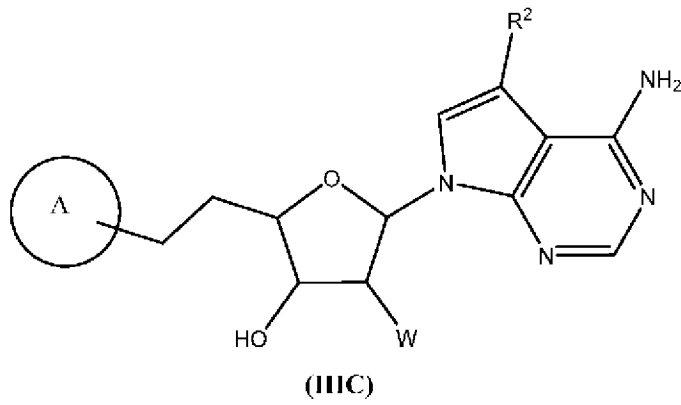


или



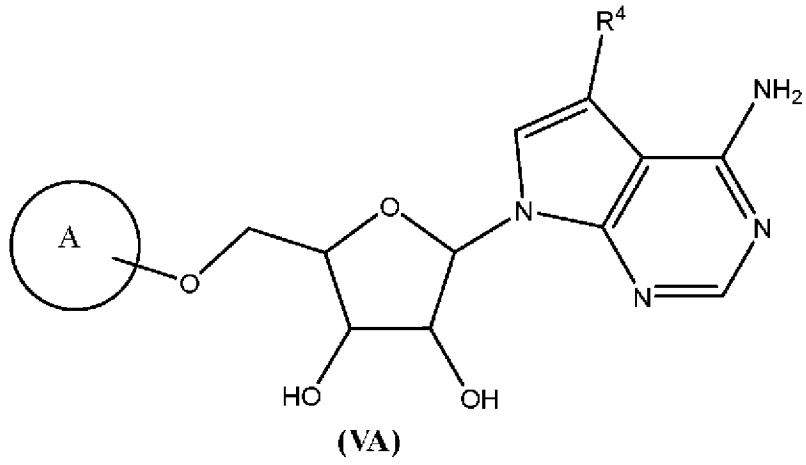
или его фармацевтически приемлемая соль.

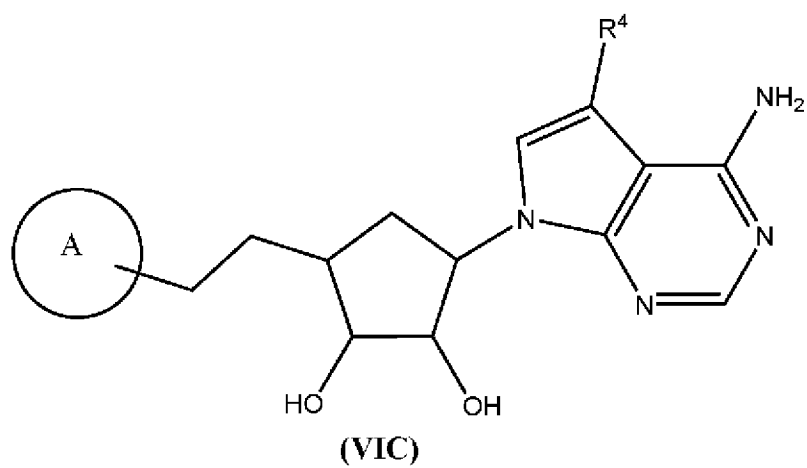
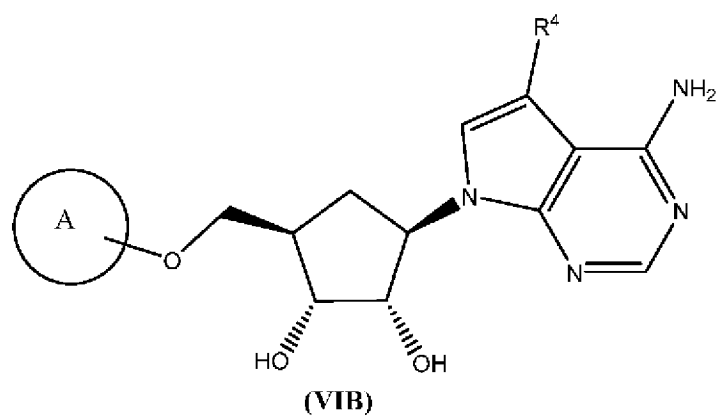
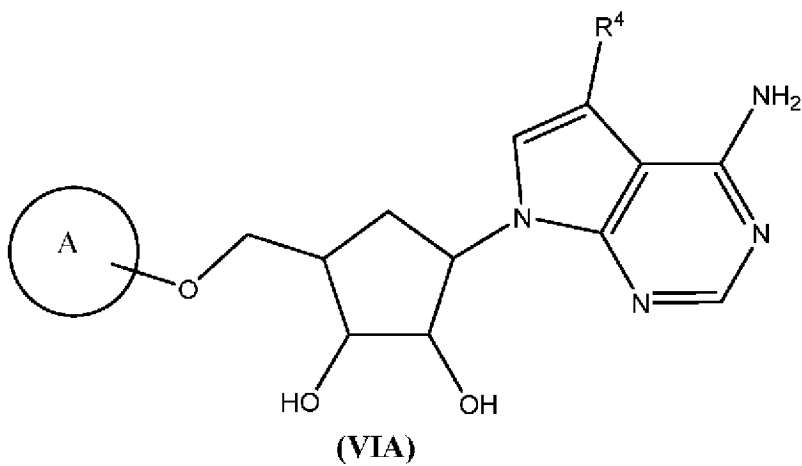
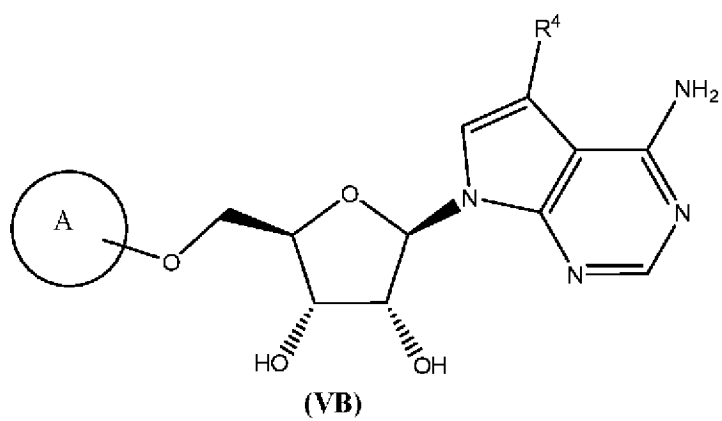
11. Соединение по п. 1 или 2, где соединение описывается следующей формулой:



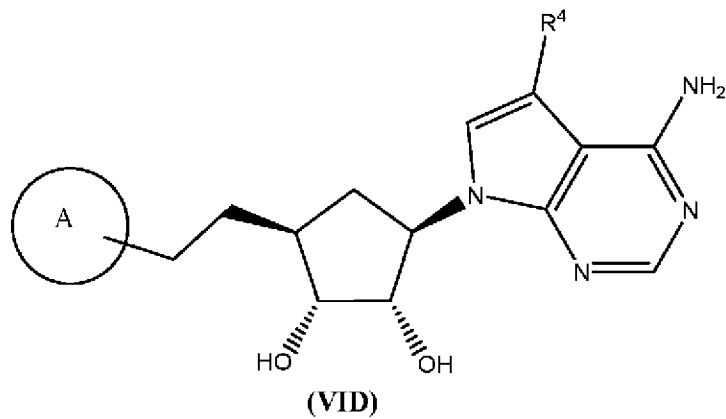
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1 или 2, где соединение описывается следующей формулой:



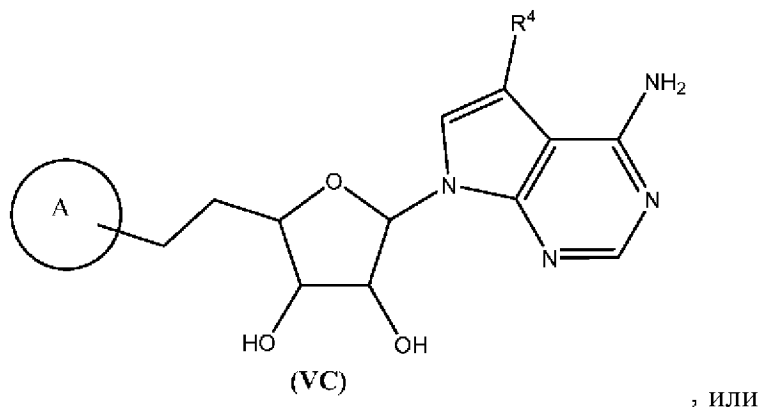


ИЛИ

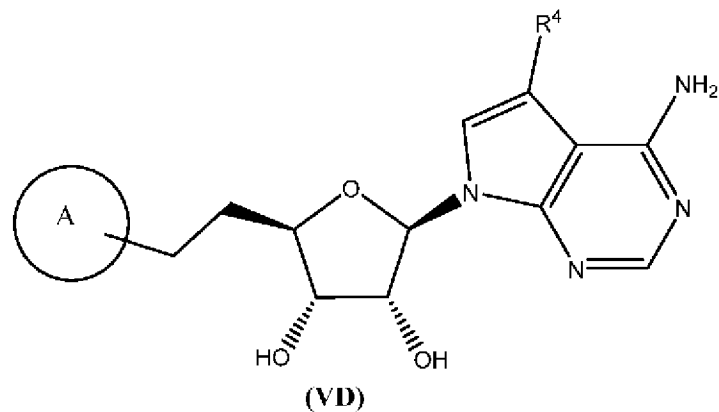


или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 1 или 2, где соединение описывается следующей формулой:



, или



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 9- - 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное с помощью 1-4 групп R⁵.

15. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, включающей хинолин, хиназолин, фталазин, хиноксалин, циннолин, нафтиридин, пиридопиримидин, пиридопиразин, птеридин, индол, изоиндол, индолизин, индазол, бензимидазол, бензотриазол, бензооксазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензофуран, изобензофуран, бензотиофен, бензотиадиазол,

азаиндол, пурин, имидазопиридин, пирролопиримидин, имидазопиридазин, имидазопиразин, пиразолопиримидин, пиразолопиридин, пиразолотриазин, оксазолопиридин, изоксазолопиридин, тиазолопиридин, изотиазолопиридин, тиенопиридин, пиридин, пиперидин, и бензол, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 независимо выбранных R^5 .

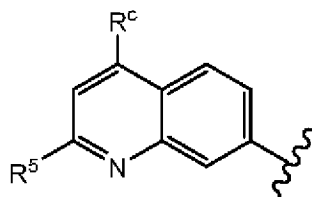
16. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, включающей хинолин, хиназолин, фталазин, хиноксалин, циннолин, нафтиридин, пиридопиримидин, пиридопиразин, птеридин, индол, изоиндол, индолизин, индазол, бензимидазол, бензотриазол, бензооксазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензофуран, изобензофуран, бензотиофен, бензотиадиазол, азаиндол, пурин, имидазопиридин, пирролопиримидин, имидазопиридазин, имидазопиразин, пиразолопиримидин, пиразолопиридин, пиразолотриазин, оксазолопиридин, изоксазолопиридин, тиазолопиридин, и изотиазолопиридин, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 независимо выбранных R^5 .

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, включающей хинолин, хиназолин, хиноксалин, бензоимидазол, бензотиазол, нафтиридин, индол, пирролопиримидин и индазол, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 3 независимо выбранных R^5 .

18. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, включающей бензол, нафталин и пиридин.

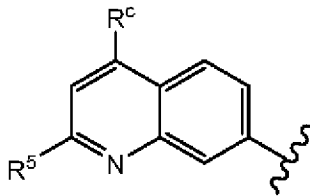
19. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой хинолин, необязательно замещенный с помощью от 1 до 3 независимо выбранных R^5 .

20. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А описывается следующей формулой:



где R^c выбран из группы, включающей H, галоген, C_{1-4} -алкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, $-OR^{c1}$ и $-N(R^{c1})_2$, где R^{c1} в каждом случае независимо означает H, C_{1-4} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, где C_{1-4} -алкил необязательно замещен C_{3-6} -циклоалкилом или фенилом.

21. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А описывается следующей формулой:



где R^c выбран из группы, включающей H, галоген, C_{1-4} -алкил, $-OR^{c1}$ и $-N(R^{c1})_2$, и R^{c1} в каждом случае независимо означает H или C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный C_{3-6} -циклоалкилом или фенилом.

22. Соединение по п. 20 или 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c означает H.

23. Соединение по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-6} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-OR^{5a}$, $-C(=O)N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-6} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-6} -циклоалкил, $-N(R^{5a})_2$, фенил, галоген, $-OH$, $-NH_2$ и $-CN$; и

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-OH$, $-NH_2$, фенил, $-SO_2C_{1-3}$ -алкил, $-OC_{1-3}$ -алкил, C_{1-3} -алкил и C_{3-8} -циклоалкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-4} -алкил и C_{1-4} -галогеналкил.

24. Соединение по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкинил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкинил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-6} -циклоалкил, фенил, галоген и $-CN$; и

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-OH$, C_{1-3} -алкил и C_{3-8} -циклоалкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены,

образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S.

25. Соединение по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и $N(R^{5a})_2$; и R^{5a} в каждом случае независимо означает H или C₁₋₆-алкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S.

26. Соединение по любому из п.п. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, Br, F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2$ -циклопропил, $-NH$ -циклобутил, $-NHCH_2Ph$, $-N(CH_3)CH_2Ph$, $-NHPh$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH-C(=O)$ -циклопропил, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-C\equiv C-Ph$, имидазолил, пирролидинил, морфолинил и азетидинил.

27. Соединение по любому из п.п. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, Br, F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2$ -циклопропил, $-NHCH_2Ph$, $-N(CH_3)CH_2Ph$, $-NHPh$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH-C(=O)$ -циклопропил, $-NHC(=O)NHCH_3$, $-C(C-Ph)$, имидазолил, пирролидинил и морфолинил.

28. Соединение по любому из п.п. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 в каждом случае независимо выбран из группы, включающей $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH$ -циклобутил и азетидинил.

29. Соединение по любому из п.п. 1-3, 5-11, и 14-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где W выбран из группы, включающей H и галоген.

30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где W выбран из группы, включающей H и F.

31. Соединение по любому из п.п. 1-3, 5-11, и 14-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² означает H, галоген, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, где C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, C₅₋₈-циклоалкенил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-галогеналкил и C₃₋₆-циклоалкил.

32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² выбран из группы, включающей галоген, C₃₋₆-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C₃₋₆-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C₁₋₄-алкилом и C₁₋₄-галогеналкилом.

33. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, включающей галоген, C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C_{1-4} -алкилом и C_{1-4} -галогеналкилом.

34. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, включающей H, Br, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2$ -циклопропил, циклопропил, циклопентил, 1-метилимидазолил, дигидропирролил, 1-метил-1,2,3, 6-тетрагидропиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-2H-пиранил, 5-метилфуранил, 1-метилпиразолил, 1-этилпиразолил, 1-изопропилпиразолил, метилтетрагидропиридинил, пиридинил, 1-метилпирролидинил, 1-метилпиперидинил и дифторфенил.

35. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, включающей H, Br, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2$ -циклопропил, циклопропил, циклопентил, 1-метилимидазолил, дигидропирролил, 1-метил-1,2,3, 6-тетрагидропиридинил, тетрагидро-2H-пиранил, 1-метилпиразолил, 1-этилпиразолил, 1-изопропилпиразолил, метилтетрагидропиридинил, пиридинил, 1-метилпирролидинил, 1-метилпиперидинил и дифторфенил.

36. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, включающей циклопентил, тетрагидрофуранил, 5-метилфуранил и 1-метилпиразолил.

37. Соединение по любому из п.п. 1, 2, 4-9, и 12-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, включающей C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$ и $-C(O)N(R^{2a})_2$, где C_{3-8} -циклоалкил, C_{5-8} -циклоалкенил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкенил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$ и $-N(R^{4a})_2$; и

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил.

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, включающей галоген, C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C_{1-4} -алкилом и C_{1-4} -галогеналкилом.

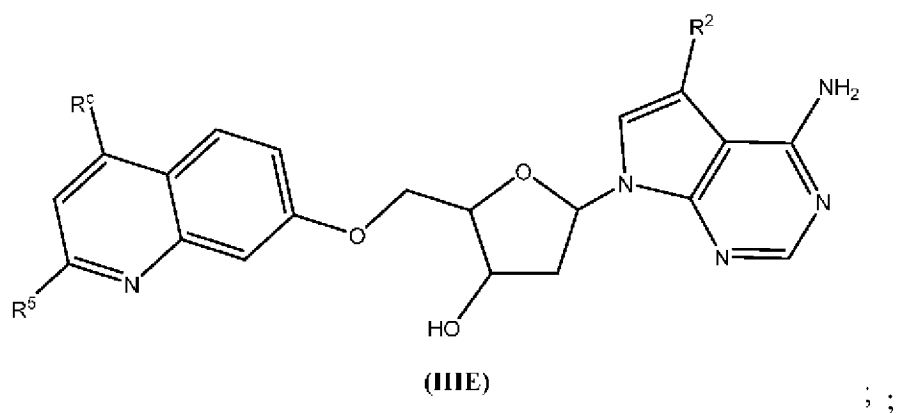
39. Соединение по п. 37, где R^4 выбран из группы, включающей C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C_{1-4} -алкилом и C_{1-4} -галогеналкилом.

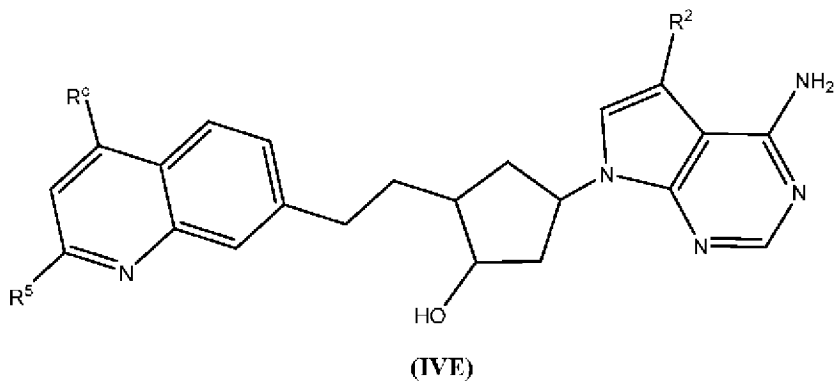
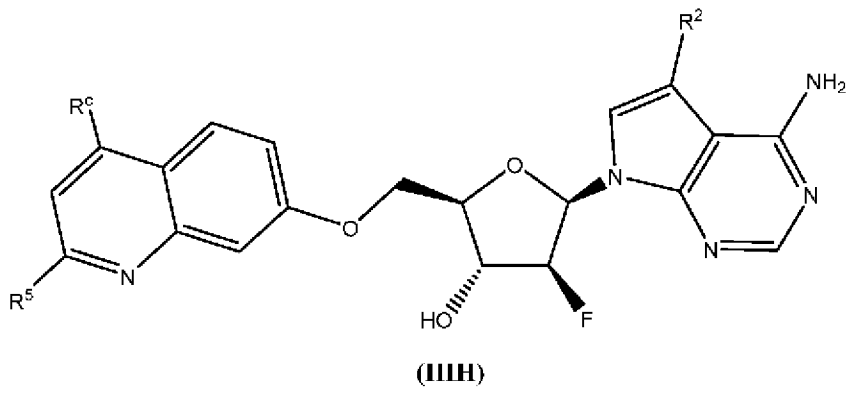
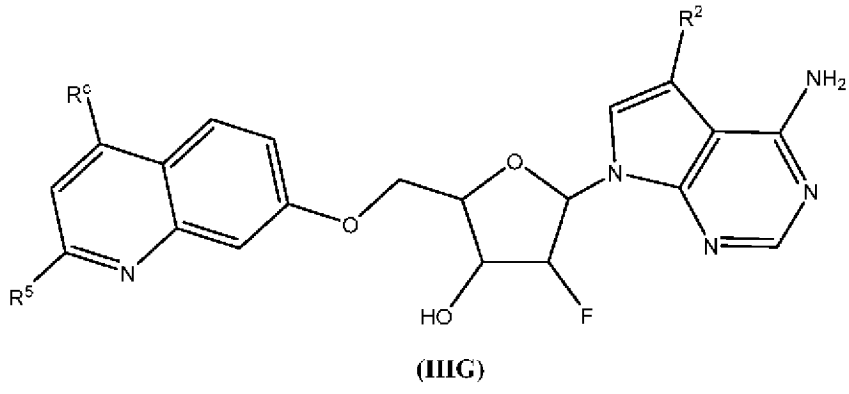
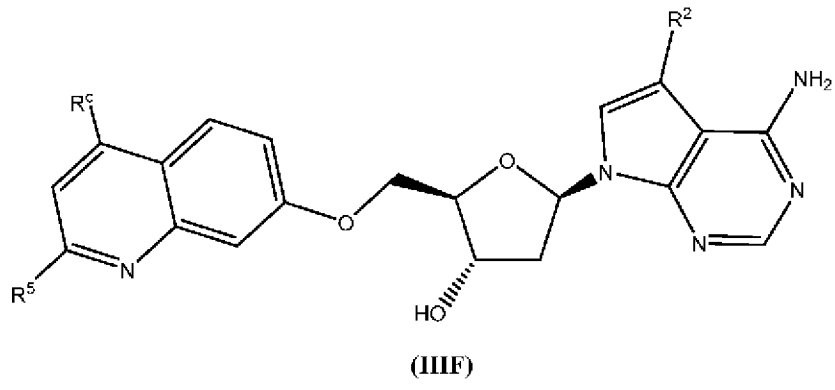
40. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, включающей H, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, пропил, $-CH_2$ -циклопентил, $-CH_2$ -ОН, циклопентил, циклогексил, дифторциклогексил, тетрагидрофуранил,

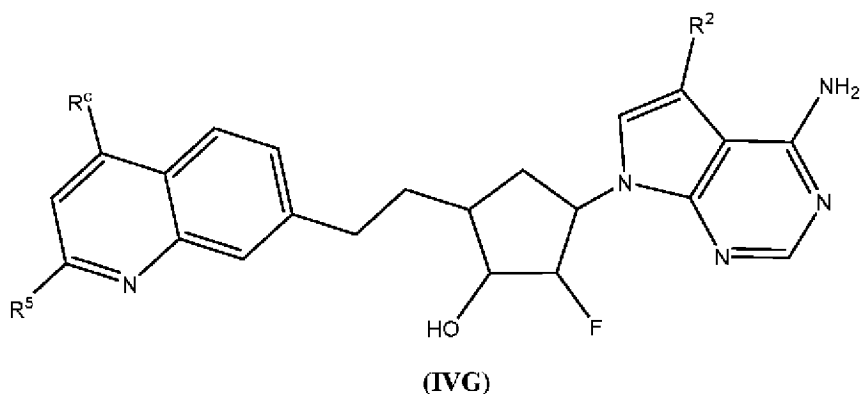
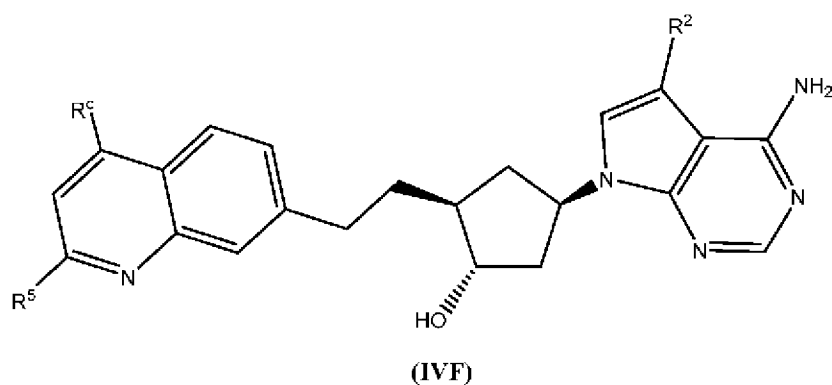
тетрагидропиранил и метилпиразолил.

41. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, включающей циклопентил и 1-метилпиразолил.

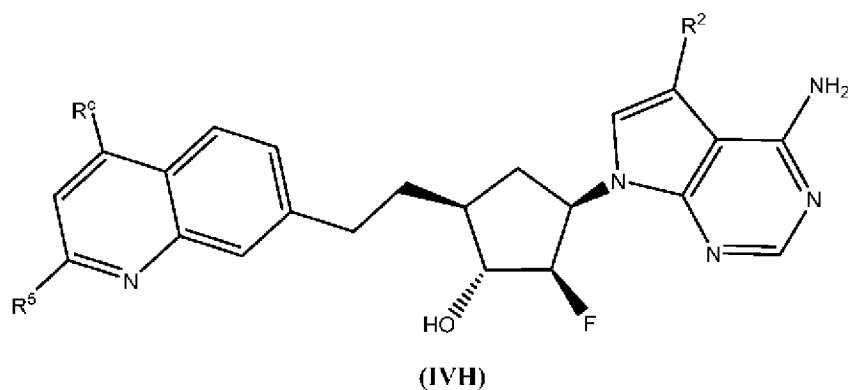
42. Соединение по п. 1 или 2, где соединение описывается следующей формулой:







или



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W означает H или F;

R² выбран из группы, включающей H, галоген, C₃₋₆-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C₃₋₆-циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C₁₋₄-алкилом и C₁₋₄-галогеналкилом; и

R⁵ означает -N(R^{5a})₂;

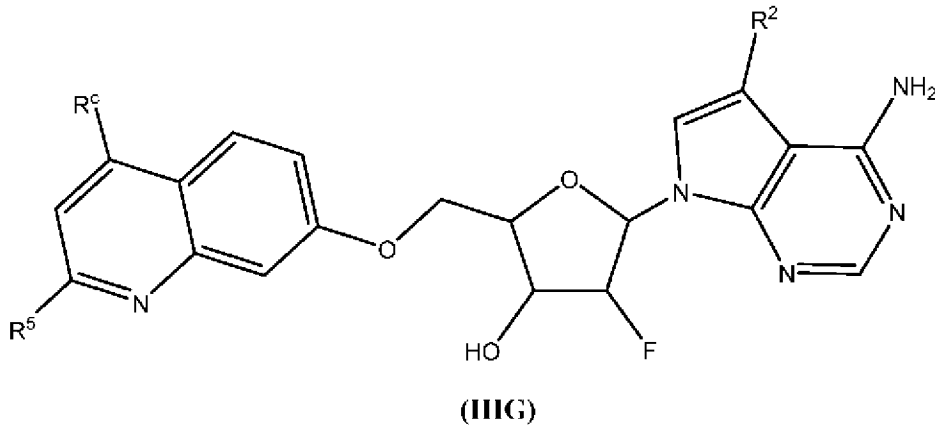
R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил и C₃₋₆-циклоалкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O и N;

R⁶ выбран из группы, включающей H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₈-

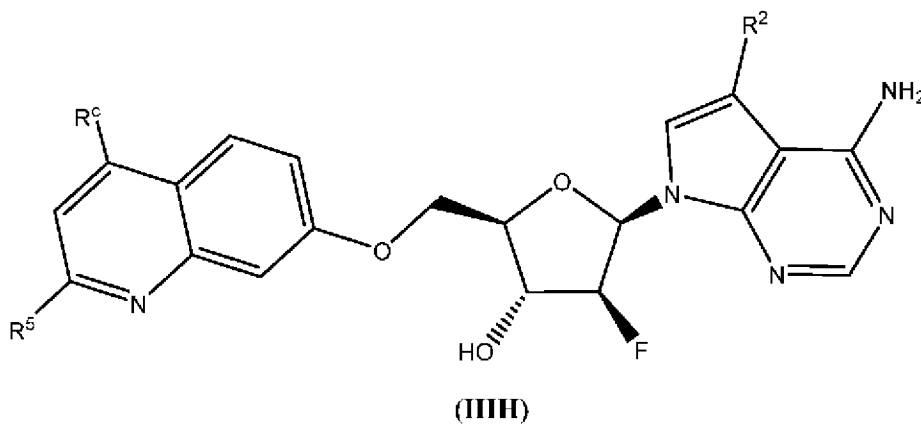
циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{c1}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{c1}})_2$, $-\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{c1}}$, $-\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c1}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c1}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c1}}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c1}}$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{c1}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{c1}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c1}})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c1}}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c1}}$; и

R^{c1} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-6} -циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, C_{1-4} -алкил и C_{1-4} -галогеналкил.

43. Соединение по п. 1 или 2, где соединение описывается следующей формулой:



или



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 выбран из группы, включающей H, галоген, C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C_{1-4} -алкилом и C_{1-4} -галогеналкилом; и

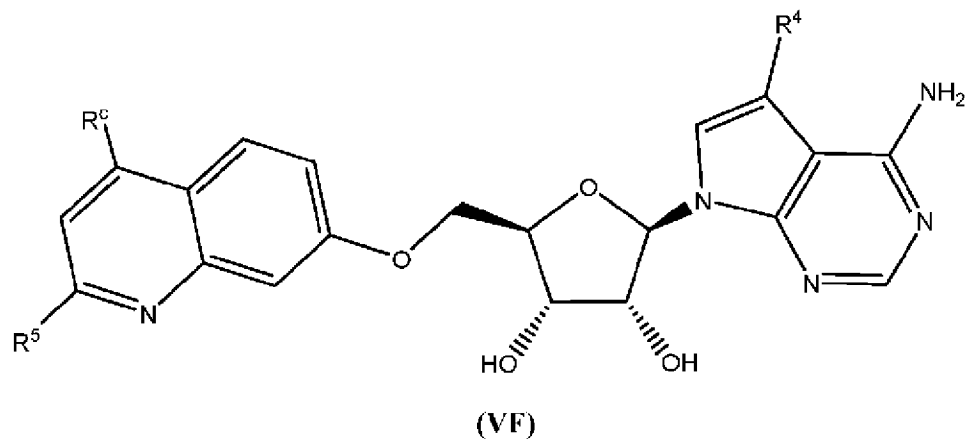
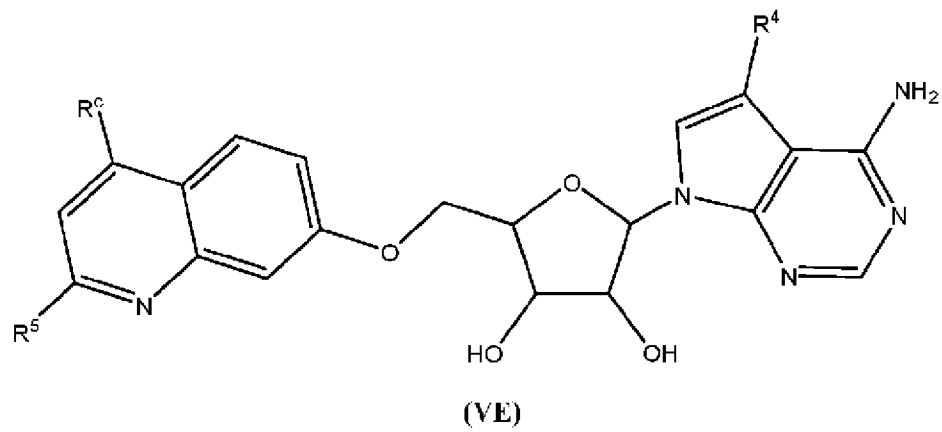
R^5 означает $-N(R^{5a})_2$;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H и C_{1-6} -алкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O и N;

R^c выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-NR^{c1}C(=O)R^{c1}$, $-NR^{c1}C(=O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$; и

R^{c1} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OH, -CN, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-6} -циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, C_{1-4} -алкил и C_{1-4} -галогеналкил.

44. Соединение по п. 1 или 2, где соединение описывается следующей формулой:



,или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 выбран из группы, включающей галоген, C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{3-6} -циклоалкил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен галогеном, C_{1-4} -алкилом и C_{1-4} -галогеналкилом;

R^5 означает $-N(R^{5a})_2$;

R^{5a} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H и C_{1-6} -алкил или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O и N;

R^c выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-NR^{c1}C(=O)R^{c1}$, $-NR^{c1}C(=O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, C_{3-8} -циклоалкил, фенил, 5- - 6-членный гетероарил, галоген, $-CN$, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$; и

R^{c1} в каждом случае независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил и 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный гетероарил, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, 4- - 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- - 6-членный

гетероарил каждый необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -ОН, -СN, С₁₋₆-алкил, С₁₋₆-галогеналкил, С₃₋₆-циклоалкил, фенил и 4- - 7-членный гетероциклоалкил или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- - 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, N и S, где 4- - 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, С₁₋₄-алкил и С₁₋₄-галогеналкил.

45. Соединение по любому из п.п. 42-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c выбран из группы, включающей H, галоген, С₁₋₄-алкил и -N(R^{c1})₂, и R^{c1} в каждом случае независимо означает H или С₁₋₄-алкил.

46. Соединение по любому из п.п. 42-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c означает H.

47. Соединение по любому из п.п. 42-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где в формуле (ШЕ), (ШF), (ШG), (ШH), (IVE), (IVF), (IVG) или (IVH), R² означает циклопентил, 5-членный гетероциклоалкил или 5-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен С₁₋₄-алкилом; и в формуле (VE) или (VF), R⁴ означает циклопентил, 5-членный гетероциклоалкил или 5-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен с помощью от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей С₁₋₄-алкил.

48. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² означает циклопентил, тетрагидрофуранил, фуранил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей С₁₋₄-алкил; и R⁴ означает циклопентил, тетрагидрофуранил, фуранил или пиразолил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей С₁₋₄-алкил.

49. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-48 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

50. Способ лечения заболевания или нарушения, реагирующего на ингибирование активности METTL3 у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-48 или его фармацевтически приемлемой соли.

51. Способ по п. 50, где заболеванием или нарушением является инфекция.

52. Способ по п. 51, где инфекцией является вирусная инфекция.

53. Способ по п. 50, где заболеванием или нарушением является рак.

54. Способ по п. 53, где рак выбран из группы, включающей глиобластома, лейкоз, рак желудка, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак эндометрия, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак почки, рак легких, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак пищевода/верхних отделов желудочно-кишечного тракта и

дыхательных путей, рак печени, рак кости, острый лимфолейкоз, неходжкинская лимфома (NHL), множественная миелома, мезотелиома и саркома.

55. Способ по п. 54, где раком является острый миелолейкоз

По доверенности