(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291291 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.26

(22) Дата подачи заявки
2020.10.22

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ METTL3

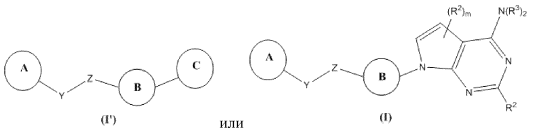
(31) **62/926,072**
(32) **2019.10.25**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/056873**
(87) **WO 2021/081211 2021.04.29**

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

(72) Изобретатель:
Уинн Томас Эндрю, Ходаус Брайан Льюис, Бориак-Съёдин Пола Энн, Сикмейер Эрнест Аллен, Миллс Джеймс Эдвард Джон, Тэскер Эндрю Стюарт, Коупленд Роберт А. (US)

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

(57) Предусмотрены представленные ниже соединения формулы (I') или (I) или их фармацевтически приемлемые соли и способы их применения и получения.



202291291 A1

202291291 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574171EA/071

МОДУЛЯТОРЫ METTL3

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

В соответствии с § 119(e) раздела 35 Кодекса США по настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на выдачу патента США № 62/926,072, поданной 25 октября 2019 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые представляют собой средства, модулирующие METTL3, и к способам получения и применения таких соединений.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Среди всех модификаций РНК, N^6-метиладенозин (m^6A) представляет собой наиболее распространенную внутреннюю модификацию мРНК. Она играет важные роли в биогенезе и функционировании РНК. Размещение m^6A на мРНК регулируется путем динамического взаимодействия РНК-специфической метилазы («записыватели»), связывающихся белков («считыватели») и деметилаз («стиратели») (Ying Yang, Cell Research volume 28, pages 616-624, 2018). m^6A метилирование регулируется крупным комплексом РНК-метилтрансферазы (МТаза), составленным из подобных метилтрансферазе белков 3 и 14 (METTL3 и METTL14) и их кофактора, ассоциированного с опухолью Вильмса 1 белка (WTAP). METTL3 представляет собой каталитический компонент, формирующий гетеродимер с METTL14, который способствует взаимодействиям с его целевой мРНК.

Было показано, что METTL3 модулирует эмбриональное развитие, перепрограммирование клеток, сперматогенез, регуляцию гомеостаза Т-клеток и эндотелиально-гематопоэтический переход посредством метилирования специфических целевых транскриптов. Аберрантная экспрессия METTL3 ассоциирована с различными патофизиологическими процессами, такими как злокачественная опухоль, ожирение, инфекция, воспаление и иммунный ответ (Sibbritt et al., 2013). AML представляет собой одну из злокачественных опухолей с наибольшей экспрессией как METTL3, так и METTL14. Было обнаружено, что оба гена активированы при всех подтипах AML, в сравнении с нормальными гематопоэтическими клетками.

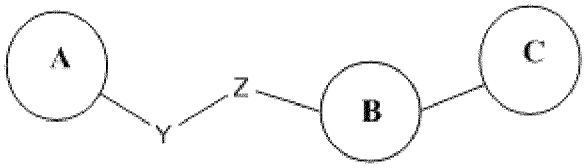
Несмотря на современные достижения в исследовании METTL3, по-прежнему существует большая потребность в низкомолекулярных ингибиторах METTL3 в качестве потенциального терапевтического средства для лечения заболеваний, которые чувствительны к модулированию функционирования METTL3.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с целью(ями) настоящего изобретения, изложенными и в широком смысле описанными в настоящем документе, настоящее изобретение в некотором аспекте

относится к соединениям, применимым в качестве модуляторов METTL3, фармацевтическим композициям, способам получения и способам лечения нарушений с применением указанных соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения согласно настоящему изобретению являются ингибиторами METTL3.

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'):



(I')

,

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Y выбран из O, S, $C(R^{1a})_2$, NR^{1b}, S(=O), $S(=O)_2$, $NR^{1b}C(=O)NR^{1b}$, $NR^{1b}C(=O)O$ с O, связанным с Z, и $C(R^{1b})_2C(=O)NR^{1b}$ с NR^{1b} связанным с Z;

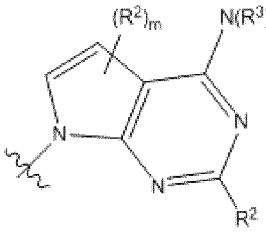
для каждого случая употребления R^{1a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и галогена;

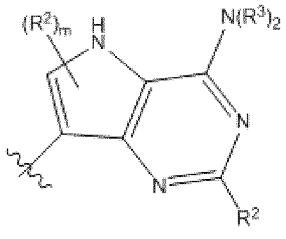
Z выбран из O, S, NR^{1b}, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами, при условии, что если Z представляет собой O, S или NR^{1b}, то Y представляет собой $C(R^{1a})_2$;

для каждого случая употребления R^{1b} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил;

кольцо A выбрано из бензола, нафталина, бензола, конденсированного с 5-6-членным гетероциклоалкилом, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^5;

кольцо B представляет собой бензол, нафталин, 5-6-членное гетероароматическое кольцо, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^4;

кольцо C выбрано из 

и 

;

для каждого случая употребления R^2 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-S(=O)R^{2a}$, $-S(=O)_2R^{2a}$, $-C(=O)R^{2a}$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})-C(=O)-(R^{2a})$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо

выбранными из C_{1-6}алкила, необязательно замещенного $-OR^{2a}$ или $-N(R^{2a})_2$, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})_2$;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3}алкила, $-C(=O)OR^{2b}$, $-OR^{2b}$, $-N(R^{2b})_2$ и $-S(=O)_2R^{2b}$;

для каждого случая употребления R^{2b} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

для каждого случая употребления R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{3-6}циклоалкила, фенила и галогена;

для каждого случая употребления R^4 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогена, -CN, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$;

для каждого случая употребления R^{4a} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, оксо, -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 каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, оксо, галогена, -CN, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})C(=O)R^{5a}$, $-C(O)R^{5a}$ и $-C(O)OR^{5a}$;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$, -CN, C_{1-6}алкила, $-S(=O)_2R^{5b}$, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-7-членного гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, C_{1-4}алкила, C_{1-4}галогеналкила, C_{1-4}гидроксиалкила, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$ и $-NR^{5b}C(=O)R^{5b}$;

для каждого случая употребления R^{5b} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный фенилом; и

m равен 1 или 2.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение представляет собой способ лечения заболевания или нарушения, чувствительного к ингибированию активности METTL3 у субъекта, включающий в себя введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также включает в себя применение по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, чувствительного к ингибированию активности METTL3. Также предусмотрено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания или нарушения, чувствительного к ингибированию активности METTL3.

Другие характерные черты или преимущества станут очевидны из последующего подробного описания некоторых вариантов осуществления, а также из приложенной формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению применимы в качестве ингибиторов METTL3. Соединения согласно настоящему изобретению и содержащие их композиции могут быть применимы для лечения аутоиммунных заболеваний, злокачественной опухоли, воспалительных заболеваний и инфекционных заболеваний, таких как вирусные инфекции.

Согласно первому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или его фармацевтически приемлемой солью, где определения для переменных представлены выше.

Согласно второму варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или его фармацевтически приемлемой солью, где:

Y выбран из O, S, $C(R^{1a})_2$ и NR^{1b};

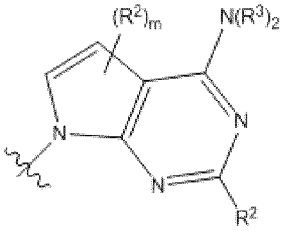
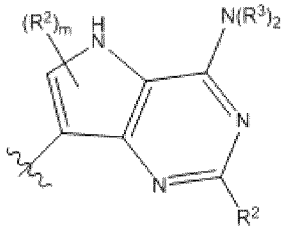
для каждого случая употребления R^{1a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и галогена;

Z выбран из O, S, NR^{1b}, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами, при условии, что если Z представляет собой O, S или NR^{1b}, то Y представляет собой $C(R^{1a})_2$;

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

кольцо A выбрано из бензола, нафталина, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^5;

кольцо B представляет собой бензол, нафталин, 5-6-членное гетероароматическое кольцо, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^4;

кольцо C выбрано из  и  ;

для каждого случая употребления R^2 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})-C(=O)-(R^{2a})$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})_2$;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3}алкила, $-C(=O)OR^{2b}$, $-OR^{2b}$ и $-N(R^{2b})_2$;

для каждого случая употребления R^{2b} независимо выбран из H и C_{1-3}алкила;

для каждого случая употребления R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{3-6}циклоалкила, фенила и галогена;

для каждого случая употребления R^4 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогена, -CN, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$;

для каждого случая употребления R^{4a} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

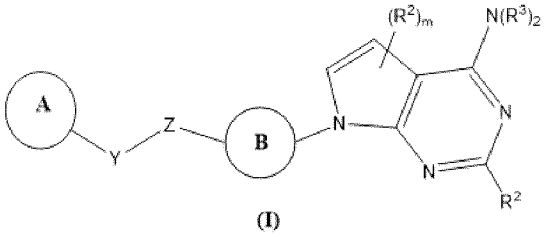
для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, $-C(=O)N(R^{5a})_2$, $-C(=O)R^{5a}$ и $-C(=O)OR^{5a}$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-C(O)R^{5a}$ и $-C(O)OR^{5a}$;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила; или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила и C_{1-4}галогеналкила;

для каждого случая употребления R^{5b} представляет собой H или C_{1-6}алкил; и

m равен 1 или 2.

Согласно третьему варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I):



(I) ,

или его фармацевтически приемлемой солью, где:

Y выбран из O, S, $C(R^{1a})_2$ и NR^{1b};

для каждого случая употребления R^{1a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и галогена;

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

Z выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами;

кольцо A выбрано из бензола, нафталина, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^5;

кольцо B представляет собой бензол, нафталин, 5-6-членное гетероароматическое кольцо, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^4;

для каждого случая употребления R^2 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})-C(=O)-(R^{2a})$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})_2$;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3}алкила, $-C(=O)OR^{2b}$, $-OR^{2b}$ и $-N(R^{2b})_2$;

для каждого случая употребления R^{2b} независимо выбран из H и C_{1-3}алкила;

для каждого случая употребления R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{3-6}циклоалкила, фенила и галогена;

для каждого случая употребления R^4 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогена, -CN, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$;

для каждого случая употребления R^{4a} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -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 каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-C(O)R^{5a}$ и $-C(O)OR^{5a}$;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила; или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила и C_{1-4}галогеналкила;

для каждого случая употребления R^{5b} представляет собой H или C_{1-6}алкил; и

m равен 1 или 2; и определения для других переменных представлены в первом и втором вариантах осуществления.

Согласно четвертому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой солью, где Y представляет собой S, S(=O), $S(=O)_2$, NHC(=O)NH, NHC(=O)O с O, связанным с Z, или $CH_2C(=O)NH$ с NH связанным с Z; и определения для других переменных представлены в первом, втором или третьем вариантах осуществления.

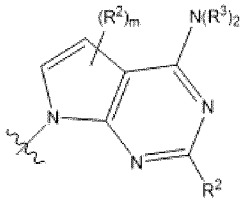
Согласно пятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой солью, где Y представляет собой O или $C(R^{1a})_2$, и для каждого случая употребления R^{1a} независимо представляет собой H или галоген; и определения для других переменных представлены в первом, втором или третьем вариантах осуществления.

Согласно шестому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой солью, где Y представляет собой O или CH_2; и определения для других переменных представлены в первом, втором или третьем вариантах осуществления.

Согласно седьмому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой солью, где Z выбран из C_{1-4}алкила и C_{2-4} алкенила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами; и определения для других переменных представлены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом вариантах осуществления.

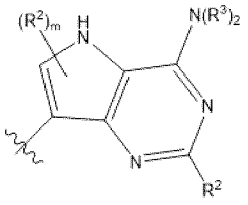
Согласно восьмому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой солью, где Z выбран из O и NR^{1b}; и Y представляет собой $C(R^{1a})_2$, где для каждого случая употребления R^{1a} независимо представляет собой H или галоген, и R^{1b} представляет собой H или C_{1-6}алкил; и определения для других переменных представлены в первом, втором, третьем или пятом вариантах осуществления.

Согласно девятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой солью, где Z представляет собой CH_2; и Y представляет собой O или CH_2; и определения для других переменных представлены в первом, втором, третьем, пятом, шестом или седьмом вариантах осуществления.

Согласно десятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо C представляет собой 

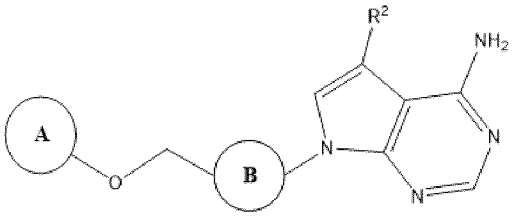
, и определения для других переменных представлены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом вариантах осуществления.

Согласно одиннадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой



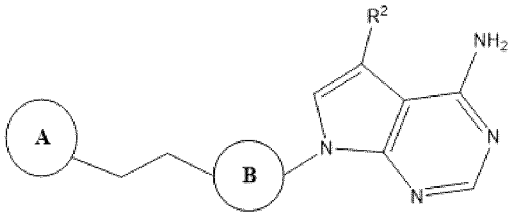
солью, где кольцо C представляет собой , и определения для других переменных представлены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом вариантах осуществления.

Согласно двенадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено следующей формулой:



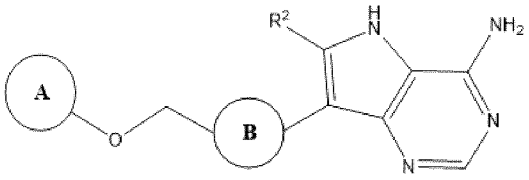
(II)

,



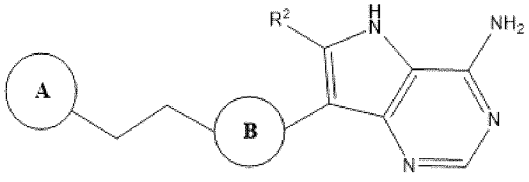
(III)

,



(IV)

или

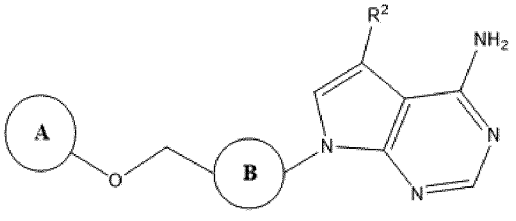


(V)

,

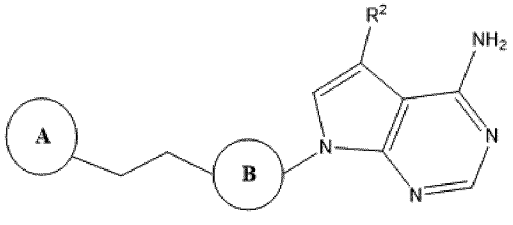
или его фармацевтически приемлемой солью; и определения для переменных представлены в первом, втором или третьем вариантах осуществления.

Согласно тринадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено следующей формулой:



(II)

или



(III)

,

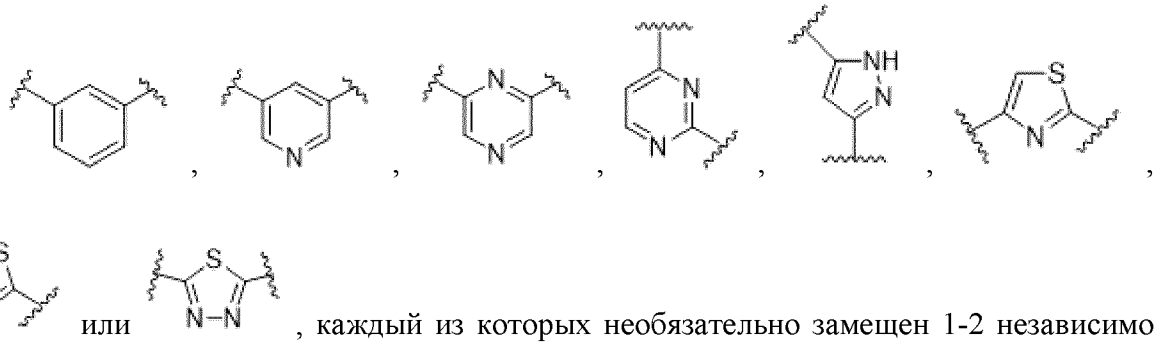
или его фармацевтически приемлемой солью; и определения для переменных представлены в первом, втором или третьем вариантах осуществления.

Согласно четырнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо B выбрано из бензола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, триазина, пиразола, имидазола, тиазола, оксазола, изоксазола, триазола и тетразола, каждый из которых необязательно замещен 1-2 независимо выбранными R^4; и определения для других переменных представлены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом вариантах осуществления. Согласно определенным вариантам

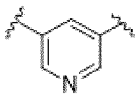
осуществления, кольцо C и группа Z в формуле (I') или соответствующие группы в формуле (I), (II), (III), (IV) или (V) присоединены к кольцу B в *мета*-положениях.

Согласно пятнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо B выбрано из бензола, пиридина, пиразина, пиримидина, пиразола, тиазола и тиадиазола, каждый из которых необязательно замещен 1-2 независимо выбранными R^4; и определения для других переменных представлены в четырнадцатом варианте осуществления. Согласно определенным вариантам осуществления, кольцо C и группа Z в формуле (I') или соответствующие группы в формуле (I), (II), (III), (IV) или (V) присоединены к кольцу B в *мета*-положениях.

Согласно шестнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо B представлено следующей формулой:



, каждый из которых необязательно замещен 1-2 независимо выбранными R^4, где ~~~~ указывает на точку связывания, по которой кольцо B соединено с кольцом C и группой Z; и определения для других переменных представлены в четырнадцатом варианте осуществления.

Согласно семнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно шестнадцатому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой  , необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^4.

Согласно восемнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где R^4 представляет собой H, $C_{1\text{-}6}$алкил, галоген, $-N(R^{4a})_2$ или $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где $C_{1\text{-}6}$алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и $-R^{4a}$; и для каждого случая употребления R^{4a} независимо выбран из H и $C_{1\text{-}3}$алкила; и определения для других переменных представлены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом или семнадцатом вариантах осуществления.

Согласно девятнадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно восемнадцатому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где R^4 представляет собой H.

Согласно двадцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где R^4 представляет собой $-CH_2OH$, $-NHCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, -Br, -F, -OH и $-OCH_3$; и определения для других переменных представлены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом или семнадцатом вариантах осуществления.

Согласно двадцать первому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо A представляет собой 9-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 независимо выбранными группами R^5; и определения для других переменных представлены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом или двадцатом вариантах осуществления.

Согласно двадцать второму варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно двадцать первому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо A выбрано из хинолина, хиназолина, фталазина, хиноксалина, циннолина, нафтиридина, пиридопиримидина, пиридопиразина, птеридина, индола, изоиндола, индолизина, индазола, бензоимидазола, бензотриазола, бензооксазола, бензоизоксазола, бензотиазола, бензофурана, изобензофурана, бензотиофена, бензотиадиазола, азаиндола, пурина, имидазопиридина, пирролопиримидина, имидазопиридазина, имидазопиразина, пиразолопиримидина, пиразолопиридина, пиразолотриазина, оксазолопиридина, изоксазолопиридина, тиазолопиридина и изотиазолопиридина, каждый из которых необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^5.

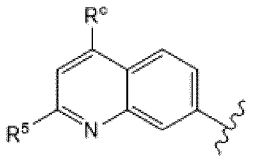
Согласно двадцать третьему варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо A выбрано из бензола, нафталина, пиридина, 3a,4-дигидро-2H-бензо[b][1a,4]оксазина, хинолина, хиназолина, фталазина, хиноксалина, циннолина, нафтиридина, пиридопиримидина, пиридопиразина, птеридина, индола, изоиндола, индолизина, индазола, бензоимидазола, бензотриазола, бензооксазола, бензоизоксазола, бензотиазола, бензофурана, изобензофурана, бензотиофена, бензотиадиазола, азаиндола, пурина, имидазопиридина, пирролопиримидина, имидазопиридазина, имидазопиразина, пиразолопиримидина, пиразолопиридина, пиразолотриазина, оксазолопиридина, изоксазолопиридина, тиазолопиридина и изотиазолопиридина, каждый из которых необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^5; и определения для других

переменных представлены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом или двадцатом вариантах осуществления.

Согласно двадцать четвертому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо A выбрано из хинолина, хинозалина, хиноксалина, бензоимидазола, бензотиазола, нафтиридина, индола, пирролопиримидина и индазола, каждый из которых необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^5; и определения для других переменных представлены 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 вариантах осуществления.

Согласно двадцать пятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо A представляет собой хинолин, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^5; и определения для других переменных представлены 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 вариантах осуществления.

Согласно двадцать шестому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо A представлено следующей формулой:

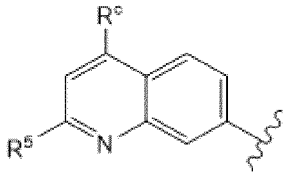


,

где R^c выбран из H, галогена, C_{1-6}алкила, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-NR^{c1}C(=O)R^{c1}$ и 4-7-членного гетероциклоалкила, и для каждого случая употребления R^{c1} независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил или C_{3-6}циклоалкил, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, $-OR^{c2}$ и $-N(R^{c2})_2$; и для каждого случая употребления R^{c2} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный фенилом; и определения для других переменных представлены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом,

девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом или двадцать пятом вариантах осуществления.

Согласно двадцать седьмому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где кольцо A представлено следующей формулой:



,

где R^c выбран из H, галогена, C_{1-4}алкила, $-OR^{c1}$ и $-N(R^{c1})_2$, и для каждого случая употребления R^{c1} независимо представляет собой H или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OR^{c2}$ и $-N(R^{c2})_2$; и для каждого случая употребления R^{c2} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил; и определения для других переменных представлены 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, двадцать четвертом, двадцать пятом или двадцать шестом вариантах осуществления.

Согласно двадцать восьмому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно двадцать седьмому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где R^c выбран из H, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$.

Согласно двадцать девятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где:

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, галогена и -CN; и

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$, C_{1-3}алкила, $-S(=O)_2R^{5b}$ и C_{3-8}циклоалкила, или

два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями,

независимо выбранными из галогена, оксо, C_{1-4}алкила, C_{1-4}галогеналкила, C_{1-3}гидроксиалкила, -OH, $-NH_2$ и $-NHC(=O)CH_3$; и

R^{5b} представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный фенилом; и определения для других переменных представлены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом или двадцать восьмом вариантах осуществления.

Согласно тридцатому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где:

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, галогена и -CN; и

R^{5a} для каждого случая употребления независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$, C_{1-3}алкила и C_{3-8}циклоалкила, или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S; и

R^{5b} представляет собой H или C_{1-3}алкил; и определения для других переменных представлены 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, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом или двадцать девятом вариантах осуществления.

Согласно тридцать первому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно тридцатому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где:

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, $-N(R^{5a})_2$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил и C_{3-6}циклоалкил, где каждый из C_{1-6}алкила и C_{3-6}циклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, $-OR^{5b}$ и

-$N(R^{5b})_2$, или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S; и

каждый R^{5b} независимо представляет собой H или C_{1-3}алкил.

Согласно тридцать второму варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, -F, -Br, NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$NHCH_2CH_3$, -$NHCH(CH_3)_2$, -$NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$, -$NHCH_2$-циклопропила, -$N(CH_3)CH_2$циклопропила, -$N(CH_3)$циклопропила, -$NHC(=O)CH_3$, -$N(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, -$NHCH_2CH_2OCH_3$, -$N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, -$N(CH_3)CH_2CH_2OH$, -$N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$NHCH_2CH_2N(CH_3)(CH_2)_3$фенила, -$NHCH_2CH_2N(CH_3)(CH_2)_5$фенила, -$CH_3$, -$CH_2CH_3$, -$CH_2CH_2CH_3$, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -$OCH_3$, циклобутила, -$(CH_2)_3$морфолина, азетидина, пирролидина, пиперазина, пиперидина, морфолина, тетрагидро-2H-пирана, 1,3-оксазинана, 5-азаспиро[2.3]гексана, 2-азаспиро[3.3]гептана и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана, где азетидин необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из оксо, -OH, NH_2, -F, -$NHC(=O)CH_3$, -CH_3 и -CH_2OH; каждый из 1,3-оксазинана и пирролидина необязательно замещен оксо; пиперазин необязательно замещен метилом; и пиперидин необязательно замещен 1-3 -F; и определения для других переменных представлены 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, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом или двадцать девятом вариантах осуществления.

Согласно тридцать третьему варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, -NH_2, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_3$, -$NHCH(CH_3)_2$, -$NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$NHCH_2CH_2OCH_3$, -$NHCH_2$-циклопропила, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, азетидина и пирролидинила; и определения для других переменных представлены 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, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом или тридцать втором вариантах осуществления.

Согласно тридцать четвертому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно тридцать третьему варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где для каждого случая

употребления R^5 независимо выбран из $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, циклобутила, $-CH_2CH_3$ и азетидина.

Согласно тридцать пятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где:

R^2 представляет собой H, галоген, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})-C(=O)-(R^{2a})$, 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 каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $N(R^{2a})_2$, C_{1-4}алкила, C_{1-4}галогеналкила и C_{3-6}циклоалкила;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и C_{2-6}алкенила, где каждый из C_{1-6}алкила и C_{2-6}алкенила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^{2b}$, $-OR^{2b}$ и $-N(R^{2b})_2$; и

R^{2b} представляет собой H или C_{1-3}алкил; и определения для других переменных представлены 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, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем или тридцать четвертом вариантах осуществления.

Согласно тридцать шестому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно тридцать пятому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из галогена, C_{3-6}циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{3-6}циклоалкила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен галогеном, C_{1-4}алкилом и C_{1-4}галогеналкилом.

Согласно тридцать седьмому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно тридцать пятому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^2 представляет собой H, галоген, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})-C(=O)-(R^{2a})$, C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3}алкила, C_{3-6}циклоалкила и $-N(R^{2a})_2$;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и C_{2-6}алкенила, где каждый из C_{1-6}алкила и C_{2-6}алкенила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и $-C(=O)OR^{2b}$; и

R^{2b} представляет собой H или C_{1-3}алкил.

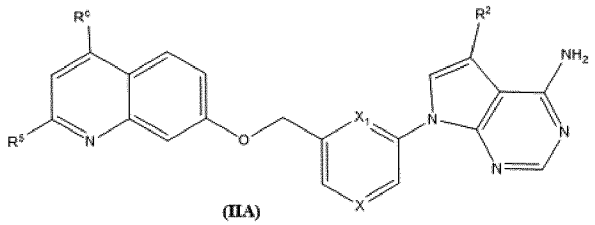
Согласно тридцать восьмому варианту осуществления настоящего изобретения,

соединение представлено формулой (I'), (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, где R^2 выбран из H, -F, -Cl, -Br, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $C(=O)CH_3$, SO_2CH_3, $-S(=O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2$-циклопропила, циклопропила, циклопентила, N-дифторциклогексила, N-метилпиперидина, $-N(C(=O)CH=CH_2)(CH_2CH_2CO_2H)$, 1-метилпиразола, 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразола, тетрагидрофурана, *орто*-метоксифенила, 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразола, 2-метилфурана, фурана, замещенного $-CH_2NHCH_2CH_2SO_2CH_3$, оксазола, $-CH(CH_3)$-циклопропила, $-NHC(=O)CH_2Cl$ и $C(=O)CH_2CH_2CH_3$; и определения для других переменных представлены в первом, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, 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, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем или тридцать четвертом вариантах осуществления.

Согласно тридцать девятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно тридцать восьмому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из H, 1-метилпиразола и тетрагидрофурана.

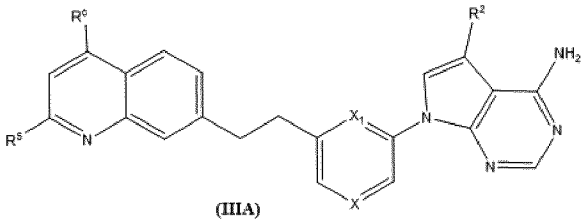
Согласно сороковому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно тридцать восьмому варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из H, Cl, -Br, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2$-циклопропила, циклопропила, циклопентила, N-дифторциклогексила, N-метилпиперидина, 1-метилпиразола и $-N(C(=O)CH=CH_2)(CH_2CH_2CO_2H)$.

Согласно сорок первому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено следующей формулой:



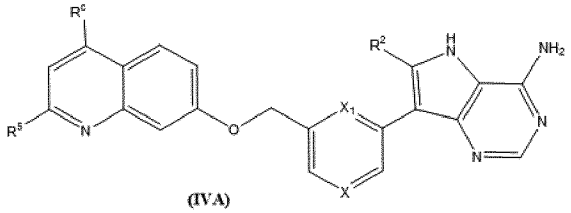
(IIA)

;



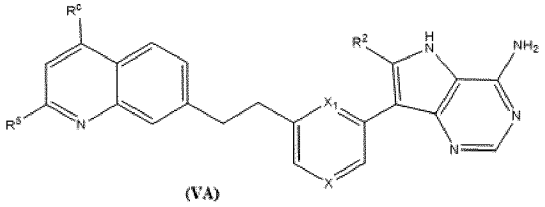
(IIIA)

;



(IVA)

; или



(VA)

,

или его фармацевтически приемлемой солью, где:

X представляет собой N или CH;

X_1 представляет собой N или CH;

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, галогена и -CN; и

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$, C_{1-3}алкила, $-SO_2C_{1-3}$алкила и C_{3-8}циклоалкила, или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, C_{1-4}алкила, C_{1-4}галогеналкила, C_{1-3}гидроксиалкила, -OH, $-NH_2$ и $-NHC(=O)CH_3$; и

R^{5b} представляет собой H или C_{1-6}алкил, где C_{1-6}алкил необязательно замещен фенилом.

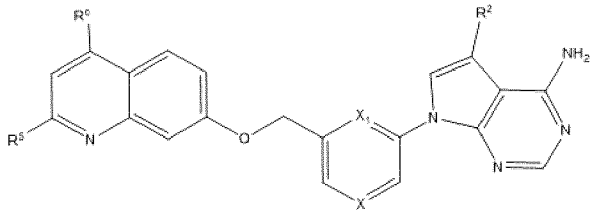
R^c выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-NR^{c1}C(=O)R^{c1}$, $-NR^{c1}C(=O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3

заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$;

для каждого случая употребления R^{c1} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, $-OR^{c2}$, и $-N(R^{c2})_2$, или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила и C_{1-4}галогеналкила; и

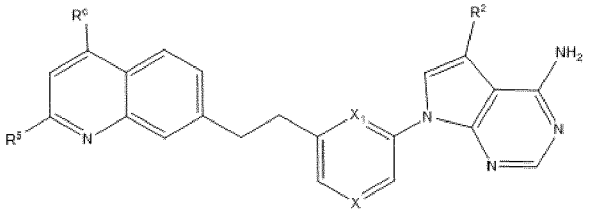
для каждого случая употребления R^{c2} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный фенилом; и определения для других переменных представлены в первом варианте осуществления.

Согласно сорок второму варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено следующей формулой:



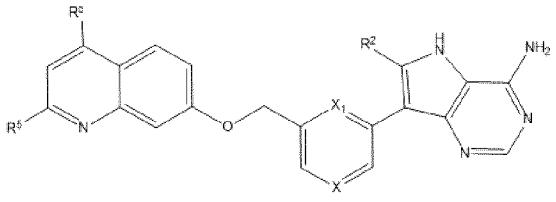
(IIA)

;



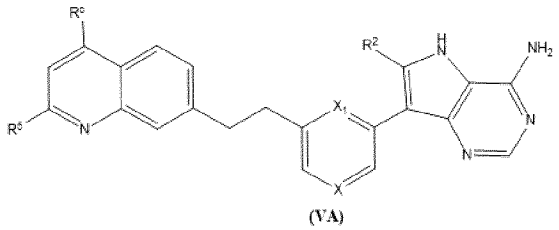
(IIIA)

;



(IVA)

; или



(VA)

,

или его фармацевтически приемлемой солью, где:

X представляет собой N или CH;

X_1 представляет собой N или CH;

R^2 выбран из H, галогена, C_{1-4}алкила, C_{3-6}циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{3-6}циклоалкила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен

галогеном, C_{1-4}алкилом и C_{1-4}галогеналкилом; и

R^5 представляет собой $-N(R^{5a})_2$;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O и N;

R^c выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -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 каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$; и

для каждого случая употребления R^{c1} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила, или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила и C_{1-4}галогеналкила; и определения для других переменных представлены в первом или втором вариантах осуществления.

Согласно сорок третьему варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно сорок первому или сорок второму варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой CH, и X_1 представляет собой CH.

Согласно сорок четвертому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно сорок первому или сорок второму варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой N, и X_1 представляет собой CH.

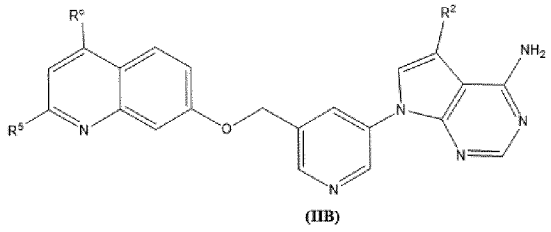
Согласно сорок пятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение соответствует определению согласно сорок первому или сорок второму варианту осуществления или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой N, и X_1 представляет собой N.

Согласно сорок шестому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (IIA), (IIIA), (IVA) или (VA) или его фармацевтически приемлемой солью, где R^c выбран из H, галогена, C_{1-4}алкила, $-OR^{c1}$ и $-N(R^{c1})_2$, и для каждого

случая употребления R^{c1} независимо представляет собой H или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OR^{c2}$ или $-N(R^{c2})$; и для каждого случая употребления R^{c2} независимо представляет собой H или C_{1-4}алкил; и определения для других переменных представлены в сорок первом, сорок втором, сорок третьем, сорок четвертом или сорок пятом вариантах осуществления.

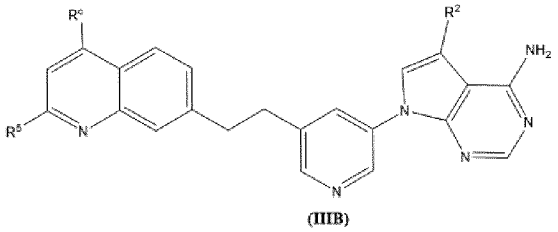
Согласно сорок седьмому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (IIA), (IIIA), (IVA) или (VA) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c представляет собой H; и определения для других переменных представлены в сорок первом, сорок втором, сорок третьем, сорок четвертом, сорок пятом или сорок шестом вариантах осуществления.

Согласно сорок восьмому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено следующей формулой:



(IIB)

; или



(IIIB)

;

или его фармацевтически приемлемой солью, где:

R^2 представляет собой H, 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклоалкил;

R^c представляет собой H или $-N(R^{c1})_2$;

R^{c1} представляет собой C_{1-3}алкил, необязательно замещенный $-OR^{c2}$ или $-N(R^{c2})_2$;

R^{c2} представляет собой C_{1-3}алкил;

R^5 представляет собой C_{1-3}алкил, C_{3-6}циклоалкил или $-N(R^{5a})_2$; и

для каждого случая употребления R^{5a} независимо представляет собой H или C_{1-3}алкил; или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил; и определения для других переменных представлены в первом или втором вариантах осуществления.

Согласно сорок девятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (IIB) или (IIIB) или его фармацевтически приемлемой солью, где R^2 представляет собой H, 1-метилпиразол или тетрагидрофуран; и определения для других переменных представлены в сорок восьмом варианте осуществления.

Согласно пятидесятому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (IIB) или (IIIB) или его фармацевтически приемлемой солью, где R^5 представляет собой $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, циклобутил, $-CH_2CH_3$ или

азетидин; и определения для других переменных представлены в сорок восьмом или сорок девятом вариантах осуществления.

Согласно пятьдесят первому варианту осуществления настоящего изобретения, соединение представлено формулой (IIB) или (IIIB) или его фармацевтически приемлемой солью, где R^c представляет собой H, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$; и определения для других переменных представлены сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом или пятьдесят первом вариантах осуществления.

Согласно пятьдесят второму варианту осуществления настоящего изобретения, соединение согласно настоящему изобретению выбрано из соединений, представленных в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли.

Определения

В контексте настоящего документа термин «алкил» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту. 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. Типовые примеры алкила включают в себя без ограничения 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.

Число атомов углерода в группе указывается в настоящем документе префиксом «C_{x-xx}», где x и xx равны целым числам. Например, «C_{1-4}алкил» представляет собой алкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода; и C_{1-4}галогеналкил представляет собой галогеналкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода.

В контексте настоящего документа термин «алкенил» относится к ненасыщенной по типу олефинов разветвленной или неразветвленной группе, содержащей 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 в себя без ограничения, пропенил, 1,3-бутадиенил, 1-бутенил, гексенил, пентенил, гептенил, октенил, и т. п.

В контексте настоящего документа термин «алкинил» относится к ненасыщенной разветвленной или неразветвленной группе, содержащей 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 в себя без ограничения, пропинил, 1-бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, и т. п.

В контексте настоящего документа термин «карбоциклил» относится к насыщенным или частично ненасыщенным (но не ароматическим) моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам из 3-14 атомов углерода, предпочтительно из 3-9, или более предпочтительно из 3-8 атомов углерода. Карбоциклилы включают в себя

конденсированные, связанные мостиковой связью или спироциклические системы. Термин «карбоциклил» охватывает циклоалкильные группы. Термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам из 3-12 атомов углерода, предпочтительно из 3-9, или более предпочтительно из 3-8 атомов углерода. Иллюстративные моноциклические карбоциклильные группы включают в себя без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил или циклогексенил. Иллюстративные бициклические карбоциклильные группы включают в себя борнил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[1.1.1]пентан, 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 или бицикло[2.2.2]октил. Иллюстративные трициклические карбоциклильные группы включают в себя адамантил.

В контексте настоящего документа термин «галогенциклоалкил» относится к определенному в настоящем документе циклоалкилу, который замещен одной или несколькими галогеновыми группами, определенными в настоящем документе. Предпочтительно, галогенциклоалкил может представлять собой моногалогенциклоалкил, дигалогенциклоалкил или полигалогенциклоалкил, включая пергалогенциклоалкил. Моногалогенциклоалкил может содержать один йод-, бром-, хлор- или фтор-заместитель. Дигалогенциклоалкильные и полигалогенциклоалкильные группы могут быть замещены двумя или более одинаковыми галогеновыми группами или комбинацией различных галогеновых групп.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкенил» относится к частично ненасыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам, содержащим 3-12 кольцевых атомов углерода, предпочтительно 3-9, или более предпочтительно 3-8 атомов углерода, и содержащих одну или несколько двойных связей. Иллюстративные моноциклические циклоалкенильные группы включают в себя без ограничения, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, и т. п. Иллюстративные бициклические циклоалкенильные группы включают в себя без ограничения, бицикло[2.2.1]гепт-5-енил и бицикло[2.2.2]окт-2-енил.

В контексте настоящего документа термин «галогеналкил» относится к определенному в настоящем документе алкилу, который замещен одной или несколькими галогеновыми группами, определенными в настоящем документе. Предпочтительно, галогеналкил может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил или полигалогеналкил, включая пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один йод-, бром-, хлор- или фтор-заместитель. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут быть замещены двумя или более одинаковыми галогеновыми группами или комбинацией различных галогеновых групп. Неограничивающие примеры галогеналкила включают в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалогеналкил относится к

алкилу, все атомы водорода которого заменены атомами галогена. Предпочтительными галогеналкильными группами являются трифторметил и дифторметил. «Галоген» или «галоген-» могут представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

Термин «арил» относится к моноциклическим, бициклическим или трициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 14 кольцевых атомов углерода. Согласно одному варианту осуществления, термин арил относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 10 атомов углерода. Типовые примеры арильных групп включают в себя фенил (Ph), нафтил, флуоренил и антраценил. Термин «арил» также относится к бициклической или трициклической группе, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и конденсировано одним или двумя неароматическим(и) углеводородным(и) кольцом(ами). Неограничивающие примеры включают в себя тетрагидронафталин, дигидронафталинил и инданил.

В контексте настоящего документа термин «гетероциклил» относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, которая содержит от 3 до 15 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых является гетероатомом, и до 10 из которых могут являться гетероатомами, где гетероатомы независимо выбраны из O, S и N, и где N и S могут быть необязательно окислены до различных окислительных состояний. Согласно одному варианту осуществления, гетероциклил представляет собой 3-8-членную моноциклическую группу. Согласно другому варианту осуществления, гетероциклил представляет собой 6-12-членную бициклическую группу. Согласно еще одному варианту осуществления, гетероциклил представляет собой 10-15-членную трициклическую кольцевую систему. Гетероциклильные группы могут быть присоединены по гетероатому или атому углерода. Гетероциклилы включают в себя конденсированные или связанные мостиковой связью кольцевые системы. Термин «гетероциклил» охватывает гетероциклоалкильные и гетероциклоалкенильные группы. Термин «гетероциклоалкил» относится к полностью насыщенному моноциклическому, бициклическому или трициклическому гетероциклилу, содержащему 3-15 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых является гетероатомом, и до 10 из которых могут являться гетероатомами, где гетероатомы независимо выбраны из O, S и N, и где N и S могут быть необязательно окислены до различных окислительных состояний. Согласно одному варианту осуществления, гетероциклил представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил. Примеры гетероциклилов включают в себя дигидрофуранил, [1,3]диоксолан, 1,4-диоксан, 1,4-дитиан, пиперазинил, 1,3-диоксолан, имидазолидинил, имидазолинил, пирролидин, дигидропиран, оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дитианил, оксатианил, тиоморфолинил, оксиранил, азиридинил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, азепинил, оксапинил, оксазепинил и диазепинил. Термин «гетероциклоалкенил» относится к частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или трициклическому

гетероциклилу, содержащему 3-15 кольцевых атомов и по меньшей мере одну двойную связь, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов является гетероатомом, и до 10 из которых могут являться гетероатомами, где гетероатомы независимо выбраны из O, S и N, и где N и S могут быть необязательно окислены до различных окислительных состояний. Согласно одному варианту осуществления, гетероциклил представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкенил. Примеры гетероциклоалкенила включают в себя 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, фтордигидрофурановую группу, дигидротиенил и дигидротиопиранил. В контексте настоящего документа термин «гетероарил» относится к 5-14-членной моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, содержащей от 1 до 10 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где N и S могут быть необязательно окислены до различных окислительных состояний, и где по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе является ароматическим. Согласно одному варианту осуществления, гетероарил представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают в себя пиридил, тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазоил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил и тетразолил. Согласно другому варианту осуществления, гетероарил представляет собой 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо. Примеры бициклических гетероарильных групп включают в себя хинолинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридопиримидинил, пиридопиразинил, птеридинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, индазолил, бензоимидазолил, бензотриазолил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, бензотиадиазолил, азаиндолил, пурин, имидазопиридинил, пирролопиримидинил, имидазопиридазинил, имидазопиразинил, пиразолопиримидинил, пиразолопиридинил, пиразолотриазинил, оксазолопиридинил, изоксазолопиридинил, тиазолопиридинил, изотиазолопиридинил, индолил, бензофуранил, хинолил, изохинолил, индазолил, индолинил, изоиндолил, индолизинил, бензамидазолил и хинолинил.

В контексте настоящего документа термин «алкокси» относится к алкил-O-, где значение алкила определено выше в настоящем документе. Типовые примеры алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, *трет*-бутокси, пентилокси, гексилокси, циклопропилокси, циклогексилокси, и т. п. Предпочтительно, алкоксигруппы содержат приблизительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно приблизительно 1-4 атомов углерода.

В контексте настоящего документа термин «бициклическая группа» или «бициклическая кольцевая система»» может включать в себя конденсированную кольцевую систему, связанную мостиковой связью кольцевую систему и спирокольцевую систему.

В контексте настоящего документа термин «конденсированная кольцевая система» представляет собой кольцевую систему, которая содержит два или три кольца (предпочтительно два кольца), независимо выбранных из карбоциклильных, гетероциклильных, арильных или гетероарильных колец, которые имеют общей одну сторону. Конденсированная кольцевая система может содержать от 4-15 кольцевых атомов, предпочтительно 5-10 кольцевых атомов. Примеры конденсированных кольцевых систем включают в себя октагидроизохинолин-2(1H)-ил, 2,3-дигидро-1H-инденил, октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиразинил и декагидроизохинолинил).

В контексте настоящего документа термин «связанная мостиковой связью кольцевая система» представляет собой кольцевую систему, которая содержит карбоциклильное или гетероциклильное кольцо, где два несмежных атома кольца соединены (мостиковой связью) одним или несколькими (предпочтительно одним-тремя) атомами. Связанная мостиковой связью кольцевая система может содержать более одной мостиковой связи внутри кольцевой системы (например, адамантил). Связанная мостиковой связью кольцевая система может содержать 6-10 кольцевых атомов, предпочтительно 7-10 кольцевых атомов. Примеры связанных мостиковой связью кольцевых систем включают в себя адамантил, 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[2.2.1]гептанил, бицикло[1.1.1]пентан, (1R,5S)-бицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.3.1]нонанил и бицикло[2.2.1]гептанил. Более предпочтительно, связанная мостиковой связью кольцевая система выбрана из группы, состоящей из 9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила и бицикло[2.2.2]октанила.

В контексте настоящего документа термин «спирокольцевая система» представляет собой кольцевую систему, которая содержит два кольца, каждое из которых независимо выбрано из карбоциклила или гетероциклила, где две кольцевые структуры имеют один общий атом. Спирокольцевые системы содержат от 5 до 14 кольцевых атомов. Примеры спирокольцевых систем включают в себя 2-азаспиро[3.3]гептанил, спиропентанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,7-диазаспиро[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-диазаспиро[4.5]деканил.

В контексте настоящего документа термин «спирогетероциклоалкил» представляет собой гетероциклоалкил, который имеет один общий кольцевой атом с группой, к которой он присоединен. Спирогетероциклоалкильные группы могут содержать от 3 до 15 кольцевых атомов. Согласно предпочтительному варианту осуществления, спирогетероциклоалкил содержит от 3 до 8 кольцевых атомов, выбранных из атомов углерода, азота, серы и кислорода, и является моноциклическим.

В случаях, когда соединение, представленное в настоящем документе, является достаточно основным или кислым для формирования стабильных нетоксичных солей кислот или оснований, может быть уместно получение и введение указанных соединений в виде фармацевтически приемлемых солей. Примерами фармацевтически приемлемых

солей являются органические кислотно-аддитивные соли, образованные с кислотами, которые формируют физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α-кетоглутарат или α-глицерофосфат. Также могут быть получены неорганические соли, включая гидрохлоридные, сульфатные, нитратные, бикарбонатные и карбонатные соли.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с использованием стандартных методик, хорошо известных в данной области техники, например путем осуществления взаимодействия достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, с получением физиологически приемлемого аниона. Также могут быть получены соли карбоновых кислот и щелочного металла (например, натрия, калия или лития) или щелочно-земельного металла (например, кальция).

Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть приготовлены из неорганических и органических оснований. Соли из неорганических оснований могут включать в себя без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция или магния. Соли, полученные из органических оснований, могут включать в себя без ограничения соли первичных, вторичных или третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенный алкил)амины, три(замещенный алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенный алкенил)амины, три(замещенный алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенные циклоалкиламины, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенные циклоалкениламины, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклоалкиламины, дигетероциклоалкиламины, тригетероциклоалкиламины или смешанные ди- и триамины, где по меньшей мере два из заместителей на амине могут быть разными и 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 азотом аминогруппы формируют гетероциклоалкильную или гетероарильную группу. Неограничивающие примеры аминов могут включать в себя изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(*н*-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, триметамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин или N-этилпиперидин и т. п. Могут быть применимы другие производные карбоновых кислот, например, амиды карбоновой кислоты, включая карбоксамиды, низшие алкилкарбоксамиды или диалкилкарбоксамиды и т. п.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут содержать в молекуле один или несколько асимметрических центров. В соответствии с настоящим раскрытием, следует понимать, что любая структура, для которой не обозначена стехиометрия, охватывает все варианты стереоизомеров (например, диастереоизомеры и энантиомеры) в чистой или по существу чистой форме, а также их смеси (такие как рацемическая смесь или энантиомерно обогащенная смесь). В данной области техники хорошо известно, как получить такие оптически активные формы (например, расщепление рацемической формы методиками перекристаллизации, синтез из оптически-активных исходных веществ, путем хирального синтеза или хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы).

Если конкретный стереоизомер соединения описан посредством названия или структуры, то стереохимическая чистота соединений составляет по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. Термин «стереохимическая чистота» означает процент по массе требуемого стереоизомера относительно общей массы всех стереоизомеров.

Если конкретный энантиомер соединения описан посредством названия или структуры, то стереохимическая чистота соединений составляет по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. Термин «стереохимическая чистота» означает процент по массе требуемого стереоизомера относительно общей массы всех стереоизомеров.

Если стехиометрия раскрытого соединения поименована или описывается структурой, и поименованная или описанная структура охватывает более одного стереоизомера (например, в виде пары диастереоизомеров), то следует понимать, что один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь охватываемых стереоизомеров подлежат включению. Также следует понимать, что стереохимическая чистота поименованных или описанных стереоизомеров составляет по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. Стереоизомерная чистота в процентах по массе желаемых стереоизомеров, охватываемых по имени или структуре, приводится относительно общей массы всех стереоизомеров.

Если раскрытое соединение поименовано или описано структурой без указания стехиометрии, и соединение имеет один хиральный центр, то следует понимать, что название или структура охватывает один энантиомер соединения в чистой или по существу чистой форме, а также их смеси (такие как рацемическая смесь соединения или смеси, обогащенные одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера).

Если раскрытое соединение поименовано или описано структурой без указания стехиометрии, и соединение имеет, например, по меньшей мере два хиральных центра, то следует понимать, что название или структура охватывает один стереоизомер в чистой или по существу чистой форме, а также их смеси (такие как смеси стереоизомеров и смеси

стереоизомеров, в которых один или несколько стереоизомеров обогащены относительно другого(их) стереоизомера(ов)).

Раскрытые соединения могут существовать в таутомерных формах и смесях, и предусмотрены отдельные индивидуальные таутомеры. Кроме того, некоторые соединения могут проявлять полиморфизм.

Также следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но отличаются по природе или последовательности связывания их атомов или по расположению их атомов пространства, называют «изомерами». Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называют «стереоизомерами», например, диастереоизомеры, энантиомеры и атропоизомеры. Соединения согласно настоящему раскрытию могут содержать один или несколько асимметрических центров; поэтому, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров для каждого асимметрического центра или в виде их смесей. Если не указано иное, то предусмотрено, что описание или поименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя все его стереоизомеры и смесей, рацемические или иные. Если в структуре присутствует один хиральный центр, но конкретная стереохимия для этого центра не представлена, то энантиомеры, отдельно или в виде смеси энантиомеров, охватываются указанной структурой. Если в структуре присутствуют несколько хиральных центров, но конкретная стереохимия для этих центров не представлена, то все энантиомеры и диастереоизомеры, отдельно или в виде смеси, охватываются указанной структурой. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к дейтерированным соединениям, описанным в настоящем документе, или к их фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения, описанные в настоящем документе, обладают модулирующей активностью в отношении METTL3. Согласно одному варианту осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, обладают ингибирующей активностью в отношении METTL3. Согласно одному варианту осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, являются селективными ингибиторами METTL3. Согласно одному варианту осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, обладают ингибирующей активностью в отношении METTL3, которая выше ингибирующей активности в отношении других белковых мишеней, таких как белок аргинин-N-метилтрансферазы 5 (PRMT5). Согласно одному варианту осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, обладают ингибирующей активностью в отношении METTL3, которая по меньшей мере в 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 400 или 1000

раз выше, чем их ингибирующая активность в отношении PRMT5.

Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибиторы METTL3, описанные в настоящем документе, характеризуются значением IC_{50} менее 1 мкМ, менее 750 нМ, менее 500 нМ, менее 250 нМ или менее 100 нМ.

Используемый в настоящем документе термин «модулирующая активность в отношении METTL3» относится к способности соединения или композиции индуцировать определяемое изменение активности METTL3 *in vivo* или *in vitro* (например, увеличение или снижение по меньшей мере на 10% активности в отношении METTL3, которую измеряют посредством данного метода анализа, такого как метод биоанализа, описанный в примерах и известный в данной области техники). Снижение активности в отношении METLL3 представляет собой ингибирующую активность в отношении METTL3.

Способы применения

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, чувствительного к ингибированию активности METTL3 у субъекта, включающий в себя введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту осуществления, заболевание или нарушение представляет собой инфекцию, такую как вирусная инфекция. Согласно конкретному варианту осуществления, вирусная инфекция вызвана РНК-вирусом или ретровирусом. Примеры вирусных инфекций включают в себя без ограничения вирус Денге, желтую лихорадку, японский энцефалит, вирус Зика, вирус Эбола, тяжелый острый респираторный синдром (SARS), бешенство, HIV, грипп, гепатит С, гепатит Е, лихорадку Западного Нила, полиомиелит, корь, COVID-19 и ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV).

Согласно одному варианту осуществления, заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль.

Термин «злокачественная опухоль» включает в себя заболевания или нарушения, связанные с аномальным ростом и/или пролиферацией клеток.

Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль выбрана из глиобластомы, лейкоза, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли предстательной железы, колоректальной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли эндометрия, злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли легких, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли яичников, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли кости, острого лимфоцитарного лейкоза, злокачественной опухоли пищевода/верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, неходжкинской лимфомы (NHL), множественной миеломы, мезотелиомы и саркомы.

Согласно конкретному варианту осуществления, злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз.

Используемые в настоящем документе термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и означают нуждающееся в лечении млекопитающее, например, домашних животных (например, собаки, кошки и т. п.), сельскохозяйственные животные (например, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т. п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т. п.). Как правило, субъект представляет собой нуждающегося в лечении человека.

Используемый в настоящем документе термин «проведение лечения» или «лечение» относится к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, который включает в себя достижение, частичное или в существенной степени, одного или нескольких из следующих результатов: частичное или полное снижение степени заболевания, нарушения или синдрома; облегчение или улучшение клинического симптома или показателя, ассоциированного с нарушением; или отсрочивание, ингибирование или снижение вероятности прогрессирования заболевания, нарушения или синдрома.

Вводимая субъекту эффективная доза соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, может составлять 10 мкг - 500 мг.

Введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему включает в себя любой подходящий способ доставки. Введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему включает в себя введение млекопитающему соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли посредством местного, энтерального, парентерального, чрескожного, чресслизистого, ингаляционного, интрацистернального, эпидурального, интравагинального, внутривенного, внутримышечного, подкожного, внутрикожного или интравитреального введения. Введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему также включает в себя местное, энтеральное, парентеральное, чрескожное, чресслизистое, ингаляционное, интрацистернальное, эпидуральное, интравагинальное, внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутрикожное или интравитреальное введение млекопитающему соединения, которое метаболизируется внутри или на поверхности организма млекопитающего до соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Таким образом, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, можно вводить системно, например, перорально, в сочетании с фармацевтически приемлемой несущей средой, такой как инертный разбавитель или усваиваемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть непосредственно включены в состав пищи пациента. Для перорального терапевтического введения, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с одним или несколькими вспомогательными

веществами и использовать в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов или вафель и т. п. Такие композиции и препараты предпочтительно содержат по меньшей мере приблизительно 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может, безусловно, варьировать и может подходящим образом составлять приблизительно от 2 приблизительно до 60 масс.% данной стандартной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически применимых композициях может составлять такое количество, которое необходимо для получения эффективного уровня дозирования.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т. п. могут включать в себя следующее: связующие вещества, такие как трагакантовая камедь, акация, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как гидрофосфат кальция; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т. п.; лубрикант, такой как стеарат магния; или подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или вкусоароматизатор.

Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить внутривенно или интраперитонеально посредством инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его соли могут быть приготовлены в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом.

Иллюстративные фармацевтические лекарственные формы для инъекции или инфузии могут включать в себя стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые адаптированы для немедленного приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий. Во всех случаях, конечная лекарственная форма должна быть стерильной, текучей и стабильной в условиях производства и хранения.

Стерильные инъекционные растворы могут быть приготовлены посредством включения в состав активного соединения в желаемом количестве в подходящем растворителе с различными другими перечисленными выше ингредиентами, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрацией. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов, предпочтительные способы приготовления могут представлять собой вакуумную сушку и методики лиофилизации, в результате которых могут получать порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент, присутствующий в предварительно стерилизованных фильтрацией растворах.

Иллюстративные твердые носители могут включать в себя мелкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, оксид кремния, оксид алюминия и т. п. Применимые жидкие носители включают в себя воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут быть растворены или диспергированы в эффективных количествах, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ.

Применимые дозировки соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, могут быть определены путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на моделях животных. Способы экстраполяции дозировок, эффективных для мышей и других животных, применительно к людям известны в данной области техники; например, см. патент США № 4,938,949, который включен во всей его полноте посредством ссылки.

Количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, необходимое для применения при лечении, может варьировать не только в зависимости от конкретной выбранной соли, но также от пути введения, природы подвергающегося лечению состояния и возраста и состояния пациента, и может быть, в конечном итоге, оставлено на усмотрение лечащего врача или клинициста. Тем не менее, в общем доза может находиться в диапазоне приблизительно от 0,1 приблизительно до 10 мг/кг массы тела в сутки.

Соединения или их фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, можно подходящим образом вводить в стандартной лекарственной форме; например, содержащей от 0,01 до 10 мг или от 0,05 до 1 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления, подходящей может быть доза, равная 5 мг/кг или менее.

Требуемая доза может быть подходящим образом представлена в виде однократной дозы или в виде раздельных доз, вводимых с подходящими интервалами.

Раскрытый способ может включать в себя набор, включающий в себя соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, и информационный материал, который может описывать введение в клетку или субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, или композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе. Это следует рассматривать как включение других вариантов осуществления наборов, которые известны специалистам в данной области техники, такие как набор, содержащий растворитель (например, стерильный) для растворения или суспендирования соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, или композиции перед введением в клетку или субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, или композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект представляет собой человека.

Пояснение на примерах

Подробное описание аппаратуры (и условий)

1. Спектры ^{1}H-ЯМР или ^{19}F-ЯМР, NOESY регистрировали на спектрометре Bruker AVβ 400.

2. LCMS-измерения проводили на системе Agilent 1200 HPLC/6100 SQ с использованием следующих условий:

Способ A: Подвижная фаза: A: вода (0,01% TFA) B: ацетонитрил (0,01% TFA); Градиент: 5% B - 95% B в течение 1,4 мин, 95% B в течение 1,6 мин (общее время прогона: 3 мин); Скорость потока: 2,0 мл/мин; Колонка: SunFire C18, 4,6×50 мм, 3,5 мкм; Температура колонки: 40°C. Детекторы: ADC ELSD, DAD (214 нм и 254 нм), ES-API.

Способ B: Подвижная фаза: A: вода (10 мМ NH_4HCO_3) B: ацетонитрил; Градиент: 5% B - 95% B в течение 1,4 мин, 95% B в течение 1,6 мин (общее время прогона: 3 мин); Скорость потока: 2,0 мл/мин; Колонка: XBridge C18, 4,6×50 мм, 3,5 мкм; Температура колонки: 40°C. Детекторы: ADC ELSD, DAD (214 нм и 254 нм), MSD (ES-API).

3. HPLC проводили на хроматографе Agilent LC 1200 series.

Способ A: Подвижная фаза: A: вода (0,01% TFA) B: ацетонитрил (0,01% TFA); Градиент: 5% B - 95% B в течение 9,5 мин, 95% B в течение 5 мин (общее время прогона: 14,5 мин); Скорость потока: 1,0 мл/мин; Колонка: SunFire C18, 4,6×100 мм, 3,5 мкм; Температура колонки: 40°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 21,2×250 мм

Способ A: Подвижная фаза: A: вода (0,01% FA) B: ацетонитрил

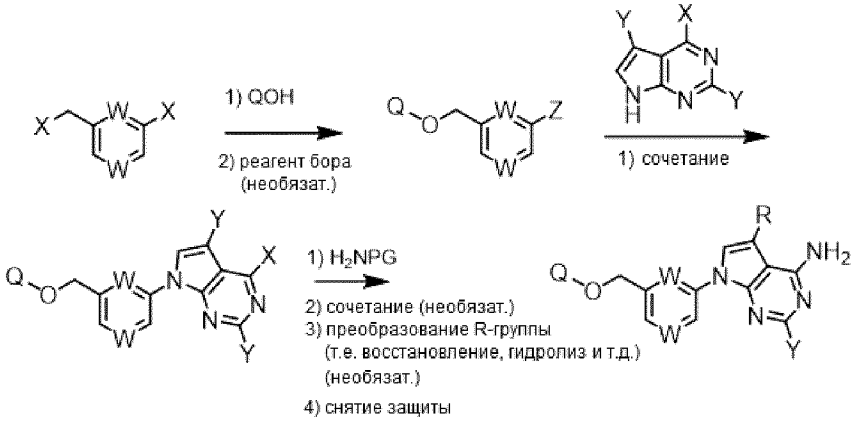
Способ B: Подвижная фаза: A: вода (10 мМ NH_4HCO_3); B: ацетонитрил

Скорость потока (мл/мин): 30,00

Длина волны обнаружения (нм): 214/254

Синтез соединений

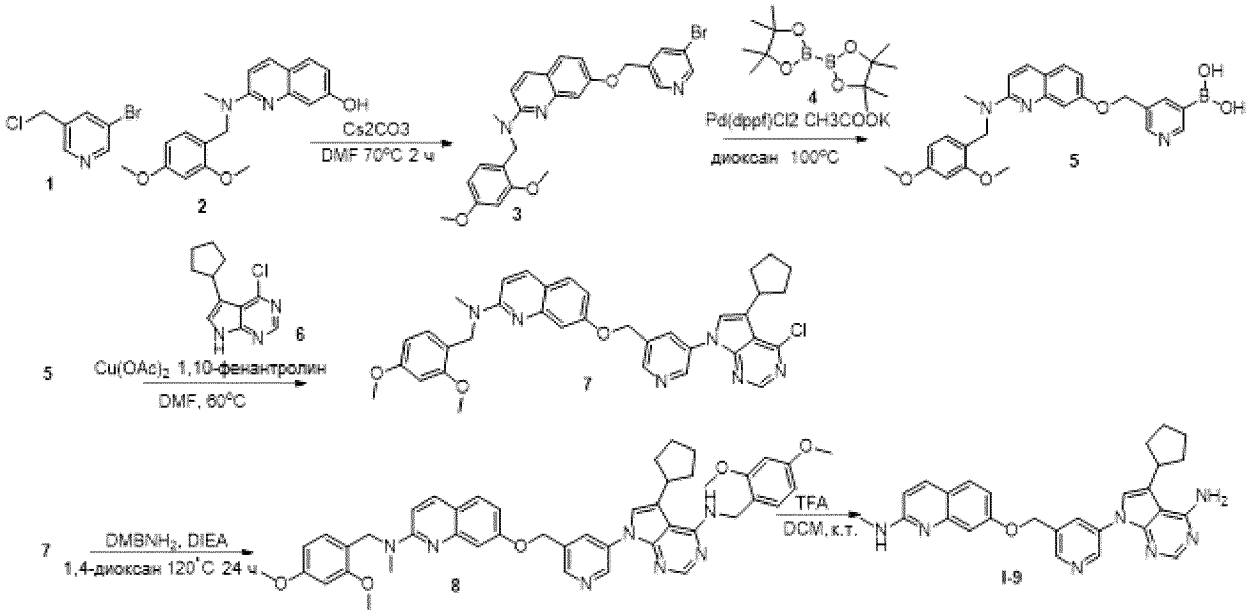
Общий способ A



W = C,N
X = уходящая группа, галогенид
Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
Z = $B(OH)_2$, галогенид
R = Y или группа-результат преобразования Y
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа

Примеры синтеза - способ A

Пример 1: Синтез соединения I-9



Синтез 7-[(5-бромпиридин-3-ил)метокси]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилхинолин-2-амина (3)

К раствору 3-бром-5-(хлорметил)пиридина гидрохлорида (12,0 г, 49,3 ммоль) и 2-{[(2,4-диметоксифенил)метил](метил)амино}-хинолин-7-ола (13,0 г, 40,0 ммоль) в DMF (20 мл) при комнатной температуре добавляли Cs_2CO_3 (80,1 г, 246 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. К холодной смеси добавляли воду (400 мл), формировалось маслянистое твердое вещество. Водную фазу удаляли, и промывали маслянистое твердое вещество водой (100 мл×3). Маслянистое твердое вещество сушили с получением 7-[(5-бромпиридин-3-ил)метокси]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилхинолин-2-амина (15,0 г, 30,3 ммоль) в виде желтого маслянистого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LC-MS m/z =494,0 $[M+H]^+$.

Синтез (5-{[(2-{[(2,4-диметоксифенил)метил](метил)амино}-хинолин-7-ил)окси]метил}пиридин-3-ил)бороновой кислоты (5)

7-[(5-Бромпиридин-3-ил)метокси]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилхинолин-2-амин (15 г, 30,3 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (9,21 г, 36,3 ммоль), ацетат калия (8,92 г, 90,9 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (220 мг, 302 мкмоль) смешивали в 1,4-диоксане (200 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали, а затем разбавляли EtOAc (200 мл). EtOAc-фазу собирали после фильтрования. Фильтрат концентрировали с получением (5-{[(2-{[(2,4-диметоксифенил)метил](метил)амино}хинолин-7-ил)окси]-метил}пиридин-3-ил)бороновой кислоты (13,0 г, 28,3 ммоль) в виде коричневого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LC-MS m/z=460,1 $[M+H]^+$.

Синтез 7-[(5-{4-хлор-5-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)метокси]-N-[(2,4-диметоксифенил)-метил]-N-метилхинолин-2-амина (7)

(5-{[(2-{[(2,4-Диметоксифенил)метил](метил)амино}хинолин-7-ил)окси]метил}пиридин-3-ил)бороновую кислоту (1 г, 2,17 ммоль), 4-хлор-5-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (576 мг, 2,60 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (781 мг, 4,34 ммоль), 1,10-фенантролин (391 мг, 2,17 ммоль) смешивали в DMF (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч на воздухе. Смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (120 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель, 20 г, EtOAc/PE: 0~50%)) с получением целевого 7-[(5-{4-хлор-5-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)метокси]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилхинолин-2-амина (700 мг, 1,1 моль) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =635,0 $[M+H]^+$.

Синтез 7-{[5-(5-циклопентил-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]-амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метокси}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилхинолин-2-амина (8)

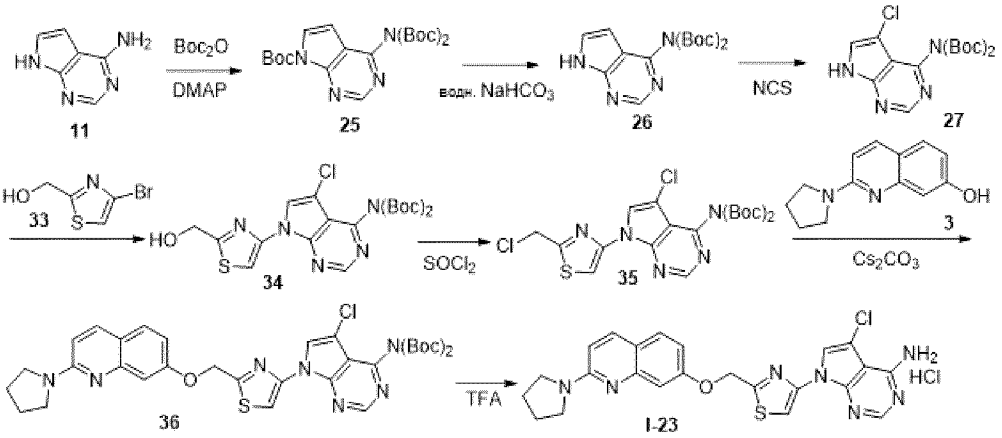
1-(2,4-Диметоксифенил)метанамин (551 мг, 3,30 ммоль), 7-[(5-{4-хлор-5-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)метокси]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилхинолин-2-амин (700 мг, 1,10 ммоль), DIEA (425 мг, 3,30 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (EA) (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл×2) и солевым раствором (60 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель, 20 г, EtOAc/PE: 0~40%)) с получением 7-{[5-(5-циклопентил-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метокси}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилхинолин-2-амина (800 мг, 1,0 ммоль) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =766,2 $[M+H]^+$.

Синтез 7-((5-(4-амино-5-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил)метокси)-N-метилхинолин-2-амина (9, соединение I-9)

Раствор 7-{[5-(5-циклопентил-4-{[(2,4-диметоксифенил)-метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метокси}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилхинолин-2-амина (900 мг, 1,17 ммоль) в TFA (10 мл) и DCM (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем, смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток нейтрализовали до pH=8 добавлением 3 мл 7M NH_3 в MeOH, а затем фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной HPLC с получением 7-((5-(4-амино-5-циклопентил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил)метокси)-N-метилхинолин-2-амина (150 мг, 0,32 ммоль) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =466,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,43 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц,

1H), 6,74 (с, 2H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,53-3,40 (м, 1H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,13-2,07 (м, 2H), 1,81-1,49 (м, 6H).

Пример 2: Синтез соединения I-23



Синтез *трет*-бутил 4-{бис[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилата (25)

К смеси 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (5 г, 37,2 ммоль) и DMAP (18,0 г, 148 ммоль) в безводном THF (100 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (28,3 г, 130 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали на колонке (петролейный эфир/EtOAc=3:1, об./об.) с получением *трет*-бутил-4-{бис[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилата (8,5 г, выход 52,7%) в виде белого твердого вещества.

Синтез *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (26)

К смеси *трет*-бутил-4-{бис[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-карбоксилата (8,4 г, 19,3 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали на колонке (петролейный эфир/EtOAc=1:1, об./об.) с получением *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (5 г, выход 77,5%) в виде белого твердого вещества.

Синтез *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{5-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (27)

Раствор *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (1 г, 2,99 ммоль) и NCS (518 мг, 3,88 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток на колонке (петролейный эфир/EtOAc=3:1, об./об.) с получением *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{5-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (1 г, выход 90,9%) в виде белого твердого вещества.

Синтез *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{5-хлор-7-[2-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (34)

Смесь (4-бром-1,3-тиазол-2-ил)метанола (300 мг, 1,54 ммоль), *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{5-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (472 мг, 1,28 ммоль), *транс*-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (9,11 мг, 64,1 мкмоль), K_3PO_4 (379 мг, 1,79 ммоль) и CuI (9,77 мг, 51,3 мкмоль) в диоксане (4 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали на колонке (петролейный эфир/EtOAc=3:1, об./об.) с получением *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)-карбонил]-N-{5-хлор-7-[2-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (150 мг, выход 24,3%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{5-хлор-7-[2-(хлорметил)-1,3-тиазол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (35)

К раствору *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{5-хлор-7-[2-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (120 мг, 248 мкмоль) и DMAP (15,1 мг, 124 мкмоль) в DCM (20 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,054 мл), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной TLC (петролейный эфир/EtOAc=2:1, об./об.) с получением *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{5-хлор-7-[2-(хлорметил)-1,3-тиазол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (60 мг, выход 48,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-(5-хлор-7-(2-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамата (36)

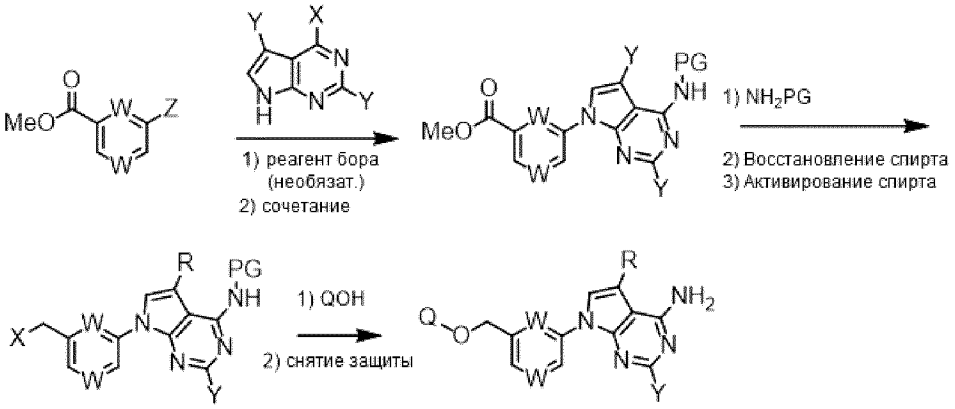
Смесь *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-N-{5-хлор-7-[2-(хлорметил)-1,3-тиазол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}карбамата (100 мг, 0,200 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ола (51,4 мг, 0,240 ммоль) и Cs_2CO_3 (195,5 мг, 0,600 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом препаративной TLC (петролейный эфир/EtOAc=1:2, об./об.) с получением *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-(5-хлор-7-(2-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамата (40 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез 5-хлор-7-(2-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (37, соединение I-23)

К раствору *трет*-бутил-N-[(*трет*-бутокси)карбонил]-(5-хлор-7-(2-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамата (40 мг, 0,059 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 2 M HCl/EtOAc (3 мл), а затем перемешивали смесь при 25°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного твердого вещества, а затем растирали

твердое вещество с Et_2O (10 мл×3) и *н*-гексаном (10 мл×3) с получением 5-хлор-7-(2-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)тиазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (28 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =478,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 13,06 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,34 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15-8,09 (м, 2H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J_1=8,8 Гц, J_2=2,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,90-3,77 (м, 4H), 2,14-1,99 (м, 4H).

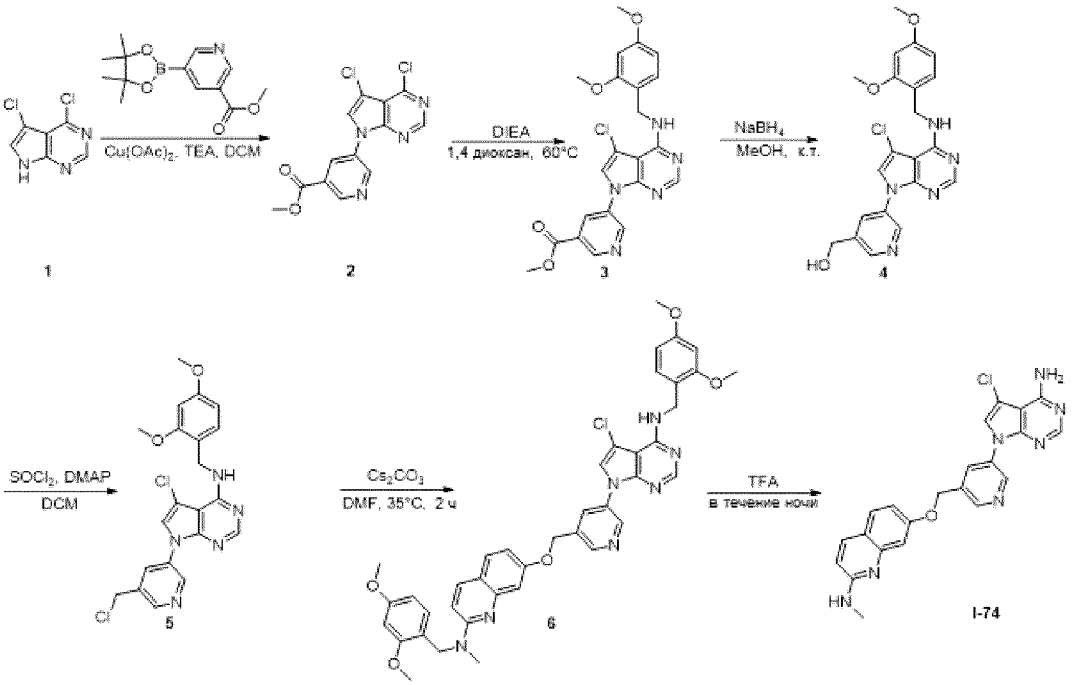
Общий способ B



W = C,N
X = уходящая группа, галогенид
Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
Z = $B(OH)_2$, галогенид
R = Y или группа-результат преобразования Y
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа

Примеры синтеза - способ B

Пример 3: Синтез соединения I-74



Синтез метил-5-(4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)никотината (2)

К раствору 4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (500 мг, 2,65 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-

карбоксилат (697 мг, 2,65 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (577 мг, 3,18 ммоль) и триэтиламин (321 мг, 3,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель, 10 г, MeOH/DCM: 0~5%) с получением метил-5-(4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)никотината (480 мг, 1,48 ммоль) в виде бесцветного масла, ESI LC-MS m/z=323,1 $[M+H]^+$.

Синтез метил-5-(5-хлор-4-(2,4-диметоксибензиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)никотината (3)

К раствору метил-5-{4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-карбоксилата (480 мг, 1,48 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (369 мг, 2,21 ммоль) и этил-бис(пропан-2-ил)амин (590 мг, 4,5 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в герметизированной пробирке в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель, 10 г, MeOH/DCM: 0~5%) с получением метил-5-(5-хлор-4-(2,4-диметоксибензиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)никотината (250 мг, 550 мкмоль, выход: 37,2%) в виде белого твердого вещества, ESI LC-MS m/z=454,1 $[M+H]^+$.

Синтез (5-(5-хлор-4-(2,4-диметоксибензиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил)метанола (4)

К раствору метил-5-(5-хлор-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]-амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-карбоксилата (200 мг, 440 мкмоль) в метаноле (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (166 мг, 4,39 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом препаративной TLC (силикагель, EtOAc/петролейный эфир=40%) с получением (5-(5-хлор-4-(2,4-диметоксибензиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил)метанола (150 мг, 352 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=426,2 $[M+H]^+$.

Синтез 5-хлор-7-(5-(хлорметил)пиридин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (5)

К раствору [5-(5-хлор-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метанола (130 мг, 305 мкмоль) в DCM (8 мл) добавляли $SOCl_2$ (362 мг, 3,05 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (37,2 мг, 305 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 5-хлор-7-(5-(хлорметил)пиридин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 225 мкмоль) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LC-MS m/z=444,1 $[M+H]^+$.

Синтез 7-((5-(5-хлор-4-(2,4-диметоксибензиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил)метокси)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-метилхинолин-2-амина (6)

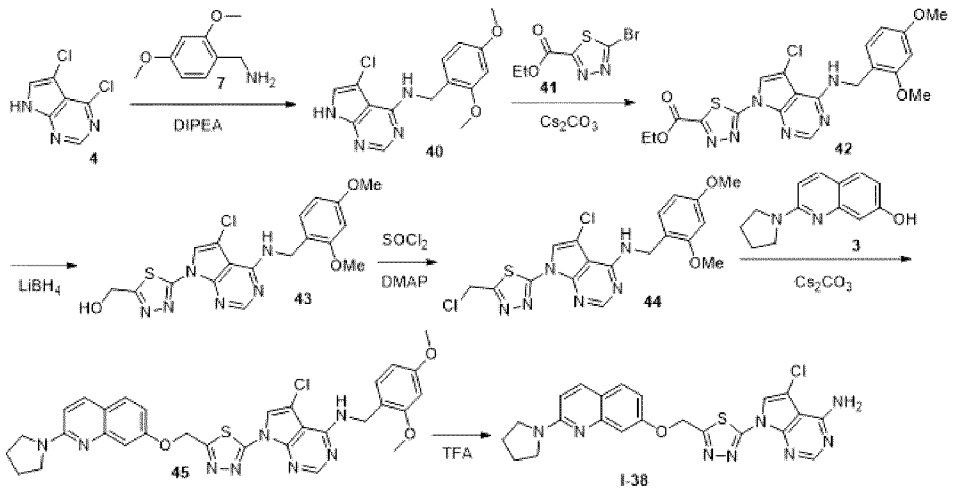
К раствору 5-хлор-7-[5-(хлорметил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-

7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 225 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-{[(2,4-диметоксифенил)-метил](метил)амино}хинолин-7-ол (58,3 мг, 180 мкмоль) и Cs_2CO_3 (219 мг, 675 мкмоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь непосредственно очищали методом препаративной HPLC с получением 7-((5-(5-хлор-4-(2,4-диметоксибензиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил)метокси)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-метилхинолин-2-амина в виде белого твердого вещества (40 мг, 27,3 мкмоль), ESI LC-MS m/z=732,6 $[M+H]^+$.

Синтез 7-((5-(4-амино-5-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил)метокси)-N-метилхинолин-2-амина (7, соединение I-74)

Раствор 7-{[5-(5-хлор-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метокси}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-метилхинолин-2-амина (20 мг, 54,6 мкмоль) в TFA (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Затем, смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток нейтрализовали до pH=8 добавлением 3 мл 7M NH_3 в MeOH, а затем фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной HPLC с получением 7-((5-(4-амино-5-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил)метокси)-N-метилхинолин-2-амина (14,2 мг, 31,6 мкмоль) в виде белого твердого вещества, ESI LC-MS m/z=432,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,02 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H).

Пример 4: Синтез соединения I-38



Синтез 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (40)

К раствору 4,5-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (1 г, 5,32 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламина (1,6 мл, 10,64 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (8,8 мл, 53,2 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в герметизированной пробирке в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток на колонке с обращенной фазой (H_2O/ACN, 0,1% TFA) с получением 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (1 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез этил-5-(5-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата (42)

Смесь 5-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (500 мг, 1,57 ммоль), этил-5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата (427,6 мг, 1,80 ммоль), и Cs_2CO_3 (332,2 мг, 1,02 ммоль) в DMSO (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. Смесь концентрировали, и очищали остаток на колонке с обращенной фазой (H_2O/ACN, 0,1% TFA) с получением этил-5-(5-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата (360 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез (5-(5-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанола (43)

К раствору этил-5-(5-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата (350 мг, 0,737 ммоль) в безводном THF (30 мл) при -30°C в атмосфере N_2 добавляли 2 M $LiBH_4$/THF (0,368 мл, 0,737 ммоль). Затем, смесь перемешивали, контролируя температуру -30°C~-20°C в течение 40 мин. Смесь гасили добавлением насыщенного водного NH_4Cl (1 мл), а затем концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC (петролейный эфир/EtOAc=1:2, об./об.) с получением (5-(5-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанола (150 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез 5-хлор-7-(5-(хлорметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (44)

К раствору (5-(5-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанола (150 мг, 0,346 ммоль) и DMAP (21,2 мг, 0,173 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли тионилхлорид (0,076 мл, 1,04 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали, и очищали остаток на колонке с обращенной фазой (H_2O/ACN, 0,1% TFA) с получением 5-хлор-7-(5-(хлорметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (98 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества.

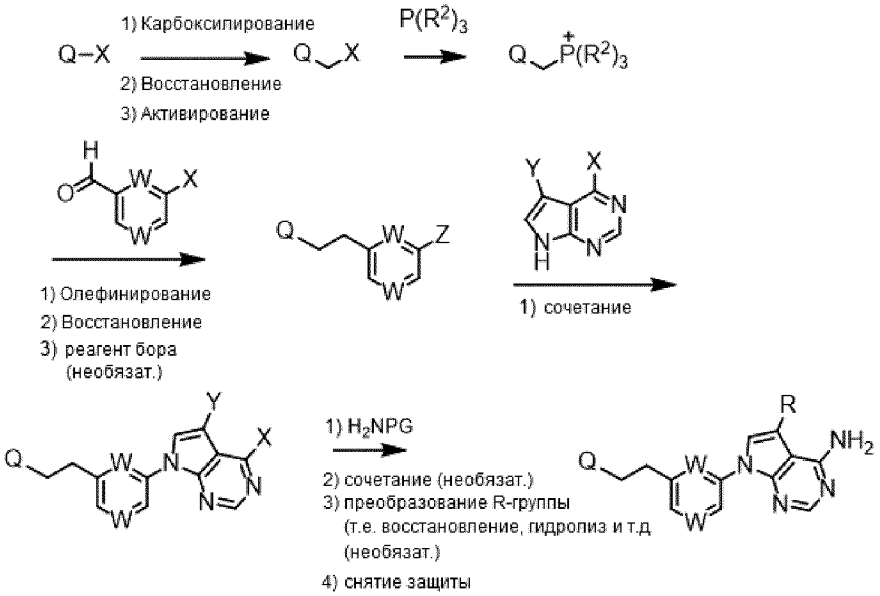
Синтез 5-хлор-N-(3,4-диметилбензил)-7-(5-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (45)

Смесь 5-хлор-7-(5-(хлорметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (80 мг, 0,177 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ола (41,8 мг, 0,195 ммоль) и Cs_2CO_3 (173,3 мг, 0,532 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Методом LCMS обнаруживали формирование целевой молекулы. Смесь концентрировали, и очищали остаток на колонке с обращенной фазой (H_2O/ACN, 0,1% TFA) с получением 5-хлор-N-(3,4-диметилбензил)-7-(5-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (150 мг, неочищ.) в виде желтого твердого вещества.

Синтез 5-хлор-7-(5-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина трифторацетата (46, соединение I-38)

К раствору 5-хлор-N-(3,4-диметилбензил)-7-(5-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (120 мг, неочищ.) в DCM (4 мл) добавляли CF_3COOH (2 мл), а затем перемешивали смесь при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом препаративной HPLC (H_2O/CH_3CN, 0,1% TFA) с получением 5-хлор-7-(5-(((2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ил)окси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина трифторацетата (18 мг, выход 21,8%, после 2 стадий) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=479,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 12,46 (с, 1H), 8,36-8,23 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,75-3,66 (м, 4H), 2,16-1,99 (м, 4H).

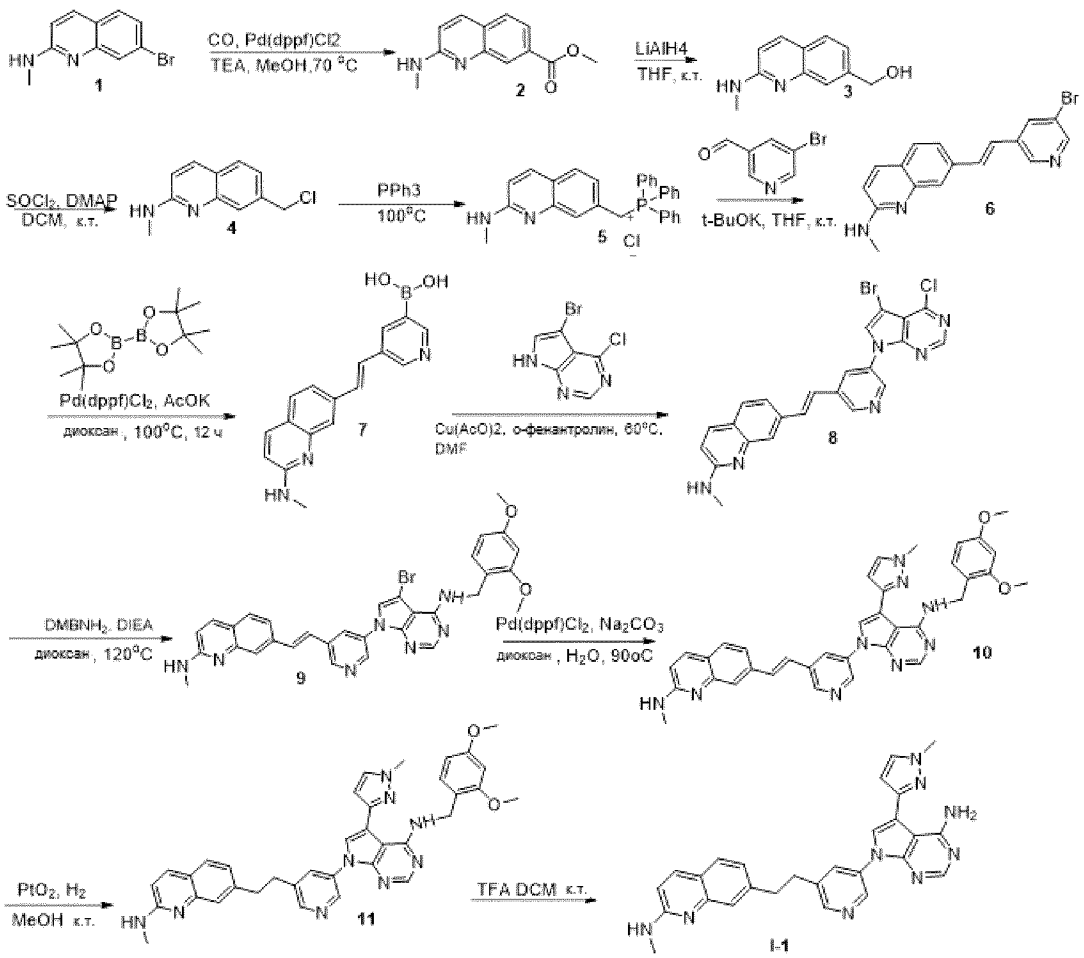
Общий способ C



W = C,N
X = уходящая группа, галогенид
Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
Z = $B(OH)_2$, галогенид
R = Y или группа-результат преобразования Y
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа
R^2 = Заместитель

Примеры синтеза - способ C

Пример 5: Синтез соединения I-1



Синтез метил-2-(метиламино)хинолин-7-карбоксилата (2)

7-Бром-N-метилхинолин-2-амин (1 г, 4,21 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (343 мг, 421 мкмоль), TEA (1,27 г, 12,6 ммоль) смешивали в MeOH (15 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере CO. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл×2) и солевым раствором (60 мл) и сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 20 г, EtOAc/PE: 0~20%) с получением целевого соединения (800 мг, 87,6%) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=217,0 $[M+H]^+$.

Синтез [2-(метиламино)хинолин-7-ил]метанола (3)

К раствору метил-2-(метиламино)хинолин-7-карбоксилата (800 мг, 3,69 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре добавляли $LiAlH_4$ (698 мг, 18,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$, и перемешивали в течение 30 мин. Затем, $LiAlH_4$ гасили, фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением целевого соединения (600 мг, выход 86,4%) ESI LC-MS m/z =189,2 $[M+H]^+$.

Синтез 7-(хлорметил)-N-метилхинолин-2-амина (4)

[2-(Метиламино)хинолин-7-ил]метанола (600 мг, 3,18 ммоль), тионилхлорид (1,89 г, 15,9 ммоль) смешивали в DCM (5 мл). Добавляли немного DMAP, и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь

концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =207,0 $[M+H]^+$.

Синтез {[2-(метиламино)хинолин-7-ил]метил}трифенилфосфония (5)

К 7-(хлорметил)-N-метилхинолин-2-амину (600 мг, 2,90 ммоль) добавляли трифенилфосфан (7,58 г, 28,9 ммоль), и нагревали до 100°C в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли EtOAc (150 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин и фильтровали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали EtOAc (10 мл×3) с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (860 мг). ESI LC-MS m/z =433,0 [M]+.

Синтез 7-[(1E)-2-(5-бромпиридин-3-ил)этенил]-N-метилхинолин-2-амина (6)

К раствору {[2-(метиламино)хинолин-7-ил]метил}-трифенилфосфония (1,20 г, 2,76 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутоксид калия (1,85 г, 16,5 ммоль). Суспензия становилась ярко-желтой, и ее перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем, добавляли 5-бромпиридин-3-карбальдегид (615 мг, 3,31 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл×2) и солевым раствором (60 мл) и сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, EtOAc/PE: 0~35%) с получением целевого соединения (600 мг, выход 63,8%) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =340,0 $[M+H]^+$.

Синтез {5-[(1E)-2-[2-(метиламино)хинолин-7-ил]этенил]-пиридин-3-ил}бороновой кислоты (7)

7-[(1E)-2-(5-бромпиридин-3-ил)этенил]-N-метилхинолин-2-амин (600 мг, 1,76 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (670 мг, 2,64 ммоль), AcOK (518 мг, 5,28 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (142 мг, 176 мкмоль) смешивали в 1,4-диоксане (15 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали досуха, а затем добавляли этилацетат (100 мл). После перемешивания в течение 30 мин, этилацетатный раствор собирали путем фильтрования и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LC-MS m/z =306,1 $[M+H]^+$.

Синтез 7-[(1E)-2-(5-{5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)этенил]-N-метилхинолин-2-амина (8)

{5-[(1E)-2-[2-(метиламино)хинолин-7-ил]этенил]пиридин-3-ил}бороновую кислоту (450 мг, 1,47 ммоль), 5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (341 мг, 1,47 ммоль), $Cu(AcO)_2$ (529 мг, 2,94 ммоль), *орто*-фенантролин (529 мг, 2,94 ммоль) смешивали в DMF (10 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 4 ч на воздухе. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл×2) и солевым раствором (60 мл) и сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного

продукта. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 10 г, EtOAc/петролейный эфир: 0~80%) с получением целевого соединения (250 мг) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =491,0 $[M+H]^+$.

Синтез 7-[(1E)-2-[5-(5-бром-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]-амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]этенил]-N-метилхинолин-2-амина (9)

7-[(1E)-2-(5-{5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)этенил]-N-метилхинолин-2-амин (250 мг, 508 мкмоль), 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (168 мг, 1,01 ммоль), DIEA (326 мг, 2,53 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (3 мл). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл×2) и солевым раствором (60 мл) и сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LC-MS m/z =622,2 $[M+H]^+$.

Синтез 7-[(1E)-2-[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]этенил]-N-метилхинолин-2-амина (10)

7-[(1E)-2-[5-(5-бром-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]этенил]-N-метилхинолин-2-амин (200 мг, 321 мкмоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (66,7 мг, 321 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (26,0 мг, 32,1 мкмоль), Na_2CO_3 (102 мг, 963 мкмоль) смешивали в THF (15 мл) и H_2O (5 мл). Смесь перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл×2) и солевым раствором (60 мл) и сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, EtOAc/PE: 0~60%) с получением целевого соединения (80 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =624,3 $[M+H]^+$.

Синтез 7-{2-[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]этил}-N-метилхинолин-2-амина (11)

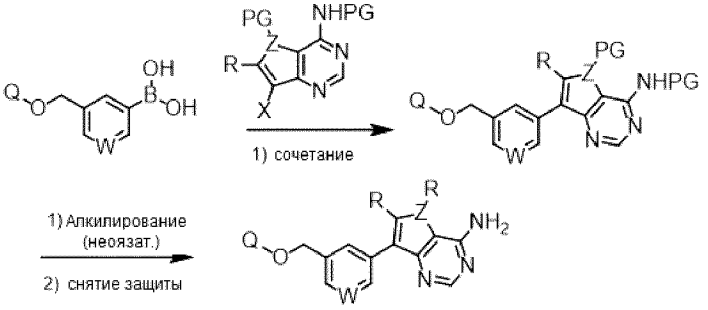
7-[(1E)-2-[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]этенил]-N-метилхинолин-2-амин (80,0 мг, 128 мкмоль), PtO_2 (2,90 мг, 12,8 мкмоль) смешивали в MeOH (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением целевого соединения (60 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =626,4 $[M+H]^+$.

Синтез 7-(2-(5-(4-амино-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил)этил)-N-метилхинолин-2-амина (12, соединение I-1)

7-{2-[5-(4-{[(2,4-Диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-

пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]этил}-N-метилхинолин-2-амин (60,0 мг, 95,8 мкмоль) добавляли к DCM (3 мл) и TFA (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем, смесь концентрировали, остаток нейтрализовали до pH=8 добавлением 7M NH_3 в метаноле. Смесь концентрировали, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением целевого соединения (5,8 мг, выход 12,7%) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =476. $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,85 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,80 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,69 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,64-6,59 (м, 1H), 4,07-3,92 (м, 3H), 3,25-3,13 (м, 4H), 3,00 (с, 3H).

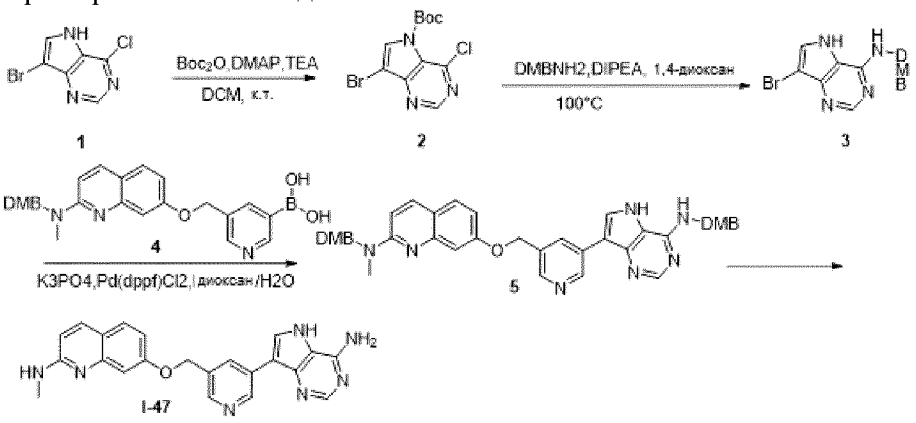
Общий способ D



W = N, C
X = уходящая группа, галогенид
Z = N,O
R = H, алкильная группа
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа

Примеры синтеза - способ D

Пример 6: Синтез соединения I-47



Синтез *трет*-бутил-7-бром-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-карбоксилата (2)

К раствору 7-бром-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (500 мг, 2,15 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (702 мг, 3,22 ммоль), N, N-диметилпиридин-4-амин (26,2 мг, 0,21 ммоль) и триэтиламин (895 мкл, 6,45 ммоль) . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (EtOAc/PE: 0~30%) с получением *трет*-бутил-7-бром-4-

хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-карбоксилата (510 мг, 1,53 ммоль) в виде белого твердого вещества. ESI LCMS m/z=332,0 [M+1]+.

Синтез 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (3)

К раствору *трет*-бутил-7-бром-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-карбоксилата (500 мг, 1,50 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (627 мг, 3,75 ммоль) и этил-бис(пропан-2-ил)амин (581 мг, 4,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Неочищенный продукт промывали водным раствором лимонной кислоты, экстрагировали EtOAc (20 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, EtOAc/PE: 0~60%) с получением 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)-метил]-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (348 мг, 0,96 ммоль) в виде белого твердого вещества. ESI LCMS m/z=363,1 [M+1]+.

Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-{[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метокси}-N-метилхинолин-2-амина (5)

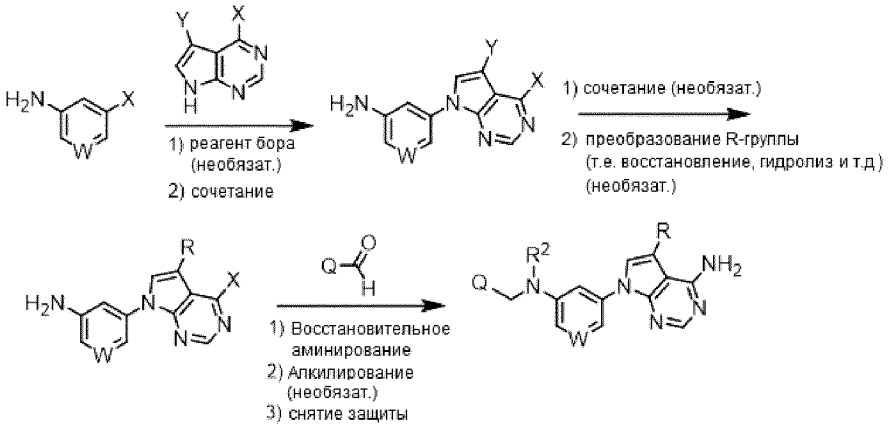
К раствору 7-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (200 мг, 0,55 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли {5-[({2-[метил(^{2}H)амино]хинолин-7-ил}окси)метил]пиридин-3-ил}бороновую кислоту (185 мг, 0,55 ммоль), фосфат калия (350 мг, 1,65 ммоль) в воде (1 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (40,2 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин и нагревали при 90°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь затем разбавляли водой (40 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл×3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (EtOAc/PE: 0~60%) с получением N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-{[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метокси}-N-метилхинолин-2-амина (78,0 мг, 0,11 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ESI LCMS m/z=698,1 [M+1]+.

Синтез 7-[(5-{4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил}-пиридин-3-ил)метокси]-N-метилхинолин-2-амина (6, соединение I-47)

N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7-{[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метокси}-N-метилхинолин-2-амин (78 мг, 0,11 ммоль) растворяли в TFA (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и нейтрализовали до pH>7 добавлением NH_3 в метаноле (7 M). Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC с получением 7-[(5-{4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)метокси]-N-метилхинолин-2-амина (15,0 мг, 0,04 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z=398,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,10 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,65-8,60 (м, 1H), 8,55 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,2

Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,13 (с, 3H).

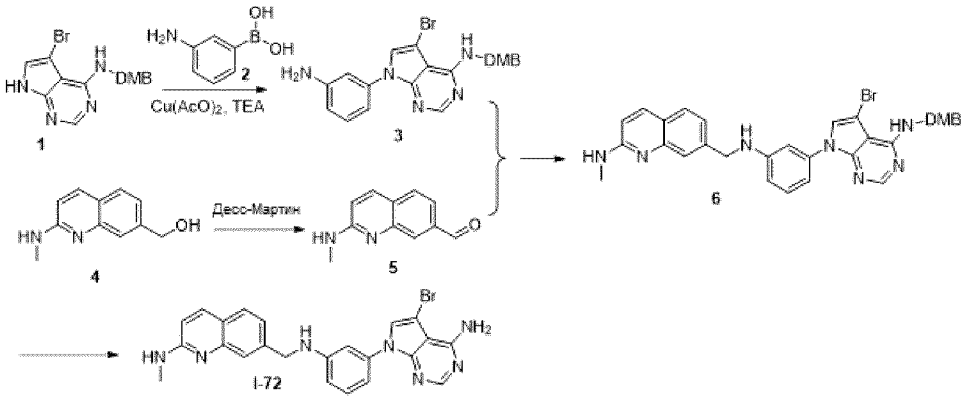
Общий способ E



W = C,N
X = уходящая группа, галогенид
Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
R = Y или группа-результат преобразования Y
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа
R^2 = Заместитель

Примеры синтеза - способ E

Пример 7: Синтез соединения I-72



Синтез 7-(3-аминофенил)-5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)-метил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (3)

К раствору 5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (500 мг, 1,37 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли (3-аминофенил)бороновую кислоту (187 мг, 1,37 ммоль), Cu(AcO)2 (248 мг, 1,37 ммоль) и триэтиламин (415 мг, 4,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 20 г, MeOH/DCM: 0~15%) с получением 7-(3-аминофенил)-5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)-метил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (310 мг, 0,6823 ммоль) в виде светло-желтого масла. ESI LC-MS m/z=544,1 $[M+H]^+$.

Синтез 2-(метиламино)хинолин-7-карбальдегид (5)

К раствору [2-(метиламино)хинолин-7-ил]метанола (690 мг, 3,66 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли реагент Десс-Мартина (2,32 г, 5,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали DCM (20 мл×3). Органический слой промывали водой и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (силикагель, 12 г, EtOAc/PE: 0~60%) с получением 2-(метиламино)-хинолин-7-карбальдегида (610 мг, 3,27 ммоль) в виде бесцветного масла. ESI LC-MS m/z=187,1 $[M+H]^+$.

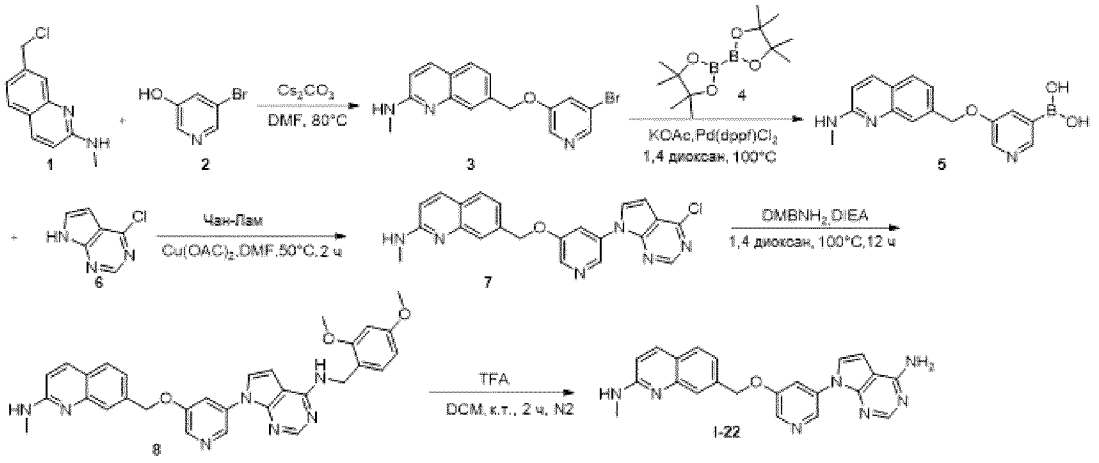
Синтез 7-({[3-(5-бром-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)фенил]амино}метил)-N-метилхинолин-2-амина (6)

К раствору 2-(метиламино)хинолин-7-карбальдегида (100 мг, 0,53 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 7-(3-аминофенил)-5-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (243 мг, 0,53 ммоль) и цианборгидрид натрия (84,2 мг, 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водой (1 мл). Смесь сушили над безводным Na_2SO_4, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной TLC (EtOAc/PE: 20%) с получением 7-({[3-(5-бром-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)фенил]амино}метил)-N-метилхинолин-2-амина (100 мг, 0,16 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=624,1 $[M+H]^+$.

Синтез 7-{[(3-{4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}фенил)амино]метил}-N-метилхинолин-2-амина (7, соединение I-72)

7-({[3-(5-Бром-4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)фенил]амино}метил)-N-метилхинолин-2-амин (100 мг, 0,16 ммоль) растворяли в TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Затем, смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и нейтрализовали остаток добавлением 3 мл 7M NH_3 в MeOH. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC с получением 7-{[(3-{4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}фенил)амино]метил}-N-метилхинолин-2-амина (16,4 мг, 0,03457 ммоль) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=476,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 8,05 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,91-6,89 (м, 1H), 6,80-6,77(д, 1H), 6,71-6,88 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,00 (с, 3H).

Пример 8: Синтез соединения I-22:



Синтез 7-{[(5-бромпиридин-3-ил)окси]метил}-N-метилхинолин-2-амина (3)

7-(Хлорметил)-N-метилхинолин-2-амин (1,0 г, 4,83 ммоль), 5-бромпиридин-3-ол (840 мг, 4,83 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,85 г, 24,1 ммоль) смешивали в DMF (10 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали в условиях пониженного давления с получением 7-{[(5-бромпиридин-3-ил)окси]-метил}-N-метилхинолин-2-амина (1,30 г, 3,77 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LC-MS m/z=345,0 $[M+H]^+$.

Синтез 5-((2-(метиламино)хинолин-7-ил)метокси)пиридин-3-илбороновой кислоты (5)

7-((5-Бромпиридин-3-илокси)метил)-N-метилхинолин-2-амин (1,3 г, 3,77 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,14 г, 4,52 ммоль), KOAc (739 мг, 7,54 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (27,5 мг, 37,7 мкмоль) смешивали в 1,4-диоксане (20 мл) и перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (100 мл). EtOAc-фазу собирали после фильтрования. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 5-((2-(метиламино)-хинолин-7-ил)метокси)пиридин-3-илбороновой кислоты (890 мг, 2,87 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LC-MS m/z=310,0 $[M+H]^+$.

Синтез 7-{[(5-{4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)окси]метил}-N-метилхинолин-2-амина (7)

(5-{[2-(Метиламино)хинолин-7-ил]метокси}пиридин-3-ил)бороновую кислоту (890 мг, 2,87 ммоль), 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (440 мг, 2,87 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (677 мг, 3,73 ммоль) и 1,10-фенантролин (680 мг, 3,73 ммоль) смешивали в DMF (10 мл) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч на воздухе. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом

колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель, 20 г, EtOAc/PE: 0~50%) с получением 7-{[(5-{4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)окси]метил}-N-метилхинолин-2-амина (200 мг, 2,87 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=417,1 $[M+H]^+$.

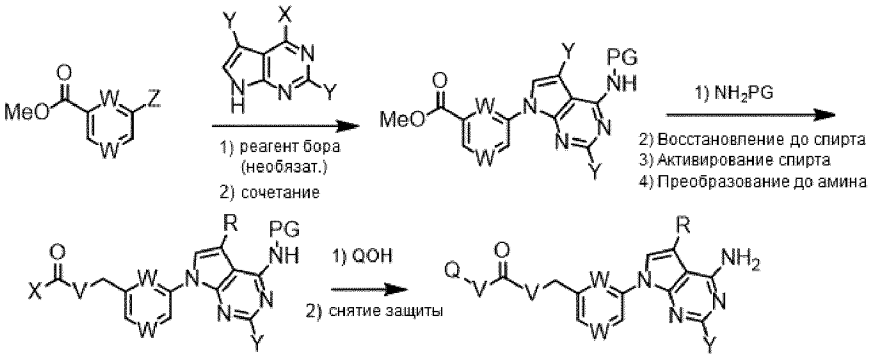
Синтез 7-({[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]окси}метил)-N-метилхинолин-2-амина (8)

7-{[(5-{4-Хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)окси]метил}-N-метилхинолин-2-амин (200 мг, 479 мкмоль), DIEA (30,8 мг, 239 мкмоль) и 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (120 мг, 718 мкмоль) смешивали в 1,4-диоксане (5 мл) и перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и разбавляли водой (20 мл), а затем экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. 7-({[5-(4-{[(2,4-Диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]окси}метил)-N-метилхинолин-2-амин (30,0 мг, 54,7 мкмоль) в виде коричневого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =548,3 $[M+H]^+$.

Синтез 7-{[(5-{4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)окси]метил}-N-метилхинолин-2-амина (9, соединение I-22)

К раствору 7-({[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]окси}метил)-N-метилхинолин-2-амина (30 мг, 54,7 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем, смесь концентрировали, нейтрализовали добавлением 4 мл 7M NH_3 в MeOH, а затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением 7-{[(5-{4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пиридин-3-ил)окси]метил}-N-метилхинолин-2-амина (10,0 мг, 25,1 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z =398,2 $[M+H]^+$, ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,12 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 3H), 7,26 (т, J=12,0 Гц, 3H), 6,82-6,81 (м, 1H), 6,75 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,90-2,89 (м, 3H).

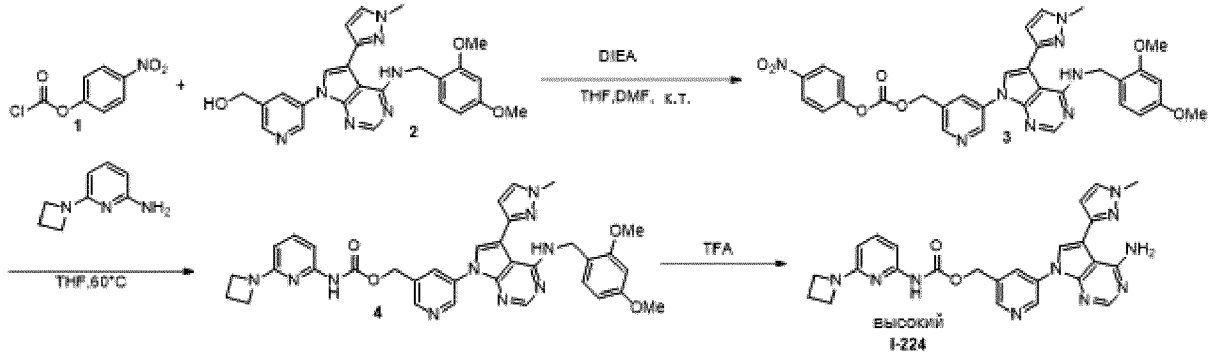
Общий способ F



V = N,O
W = C,N
X = уходящая группа, галогенид
Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
Z = $B(OH)_2$, галогенид
R = Y или группа-результат преобразования Y
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа

Примеры синтеза - способ F

Пример 9: Синтез соединения I-224



Синтез соединения 3

Раствор 4-нитрофенилкарбонохлоридата (170 мг, 848 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли к [5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метанолу (200 мг, 424 мкмоль) и N, N-диизопропилэтиламину (164 мг, 1,27 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) .Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Методом LC-MS анализа обнаруживали хорошее протекание реакции. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EA (40 мл×3). Органический слой разделяли, промывали H_2O (40 мл) и солевым раствором (30 мл).Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде смеси изомеров. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого [5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метил-4-нитрофенилкарбоната (200 мг, 314 мкмоль). ESI LCMS m/z=637 $[M+1]^+$.

Синтез соединения 4

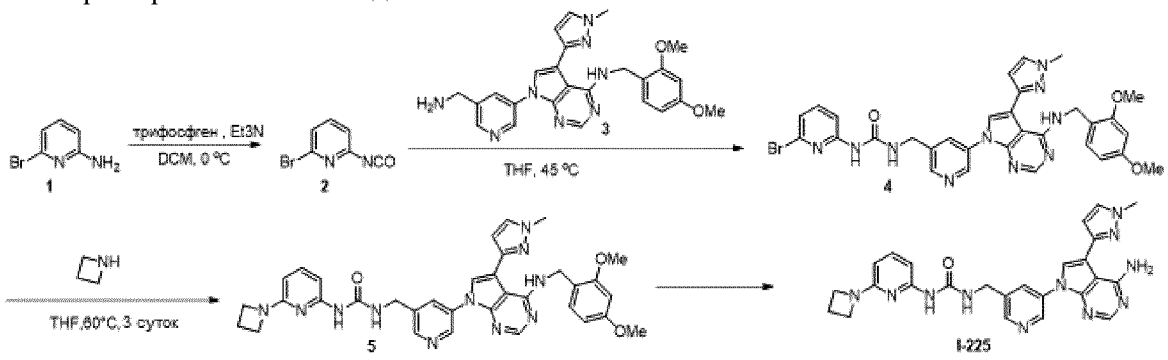
К раствору [5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метил-4-нитрофенилкарбоната (100 мг, 157 мкмоль) в тетрагидрофуране (6 мл) при к. т. добавляли 6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-

амин (19,3 мг, 130 мкмоль) и перемешивали при 60°C в течение 3 суток. Методом LC-MS анализа обнаруживали получение небольшого количества продукта. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EA (40 мл×3). Органический слой разделяли, промывали H_2O (40 мл) и солевым раствором (30 мл). Затем, смесь очищали методом препаративной HPLC с получением целевого [5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метил-N-[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]карбамата (8,00 мг, 12,3 мкмоль), выход: 95%, ESI LCMS m/z=647 [M+1]+.

Синтез соединения I-224

[5-(4-{[(2,4-Диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метил-N-[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]карбамат (8,00 мг, 12,3 мкмоль) и трифторуксусную кислоту (5 мл) смешивали и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и корректировали до pH 9 добавлением NH3·MeOH. Затем, смесь очищали методом препаративной HPLC с получением целевого {5-[4-амино-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]пиридин-3-ил}метил-N-[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]карбамата (2,00 мг, 4,02 мкмоль), выход: 100%, ESI LCMS m/z=497 [M+1]+. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,86 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (s,1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,89-3,87 (м, 4H) 2,34-2,24 (м, 2H).

Пример 10: Синтез соединения I-225



Синтез соединения 2

6-Бромпиридин-2-амин (250 мг, 1,44 ммоль) смешивали с триэтиламином (436 мг, 4,31 ммоль) и метиленхлоридом (1 мл). К смеси при 0°C по каплям добавляли раствор трифосгена (510 мг, 1,72 ммоль) в метиленхлориде (15 мл) и перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Методом LC-MS анализа обнаруживали хорошее протекание реакции. Затем, смесь концентрировали с получением неочищенного 2-бром-6-изоцианатопиридина (250 мг, 1,25 ммоль).ESI LCMS m/z=199[M+1]$^+$.

Синтез соединения 4

Раствор 2-бром-6-изоцианатопиридина (200 мг, 1,00 ммоль) в трифторуксусной кислоте (7 мл) добавляли к 7-[5-(аминометил)-пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1Hпиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-

амину (564 мг, 1,20 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) при к. т., и перемешивали при 45°C в течение 12 ч. Методом LC-MS анализа обнаруживали хорошее протекание реакции. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EA (40 мл×3). Органический слой разделяли, промывали H_2O (40 мл) и солевым раствором (30 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде смеси изомеров. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевой 3-(6-бромпиридин-2-ил)-1-{[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метил}мочевины (100 мг, 149 мкмоль), выход: 70%, ESI LCMS m/z=671,1[M+1]+.

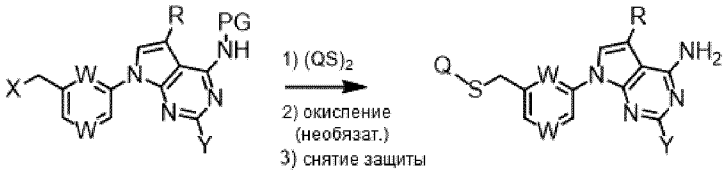
Синтез соединения 5

К раствору 3-(6-бромпиридин-2-ил)-1-{[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метил}мочевины (200 мг, 298 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при к. т. добавляли азетидин (85,0 мг, 1,49 ммоль), и перемешивали при 60°C в течение 3 суток. Методом LC-MS анализа обнаруживали хорошее протекание реакции. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EA (40 мл×3). Органический слой разделяли, промывали H_2O (40 мл) и солевым раствором (30 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде смеси изомеров. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH:DCM=1:10) с получением целевой 3-[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1-{[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метил}мочевины (80,0 мг,123 мкмоль), выход: 60%, ESI LCMS m/z=647,3 [M+1]+.

Синтез соединения I-225:

3-[6-(Азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1-{[5-(4-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиридин-3-ил]метил}мочевину (80,0 мг, 123 мкмоль) и трифторуксусную кислоту (5 мл) смешивали и перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и корректировали до pH 9 добавлением NH3·MeOH. Затем, смесь очищали методом препаративной HPLC с получением целевой 1-({5-[4-амино-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]пиридин-3-ил}метил)-3-[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]мочевины (27,6 мг, 55,6 мкмоль), ESI LCMS m/z=497,1 [M+1]+. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,19 (с, 3H), 9,01 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,39-7,34 (м, 2H),6,76 (с, 1H), 6,39 (д, J=8 Гц,1H), 5,83 (д, J=8 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,78-3,74 (м, 4H), 2,17-2,11 (м, 2H).

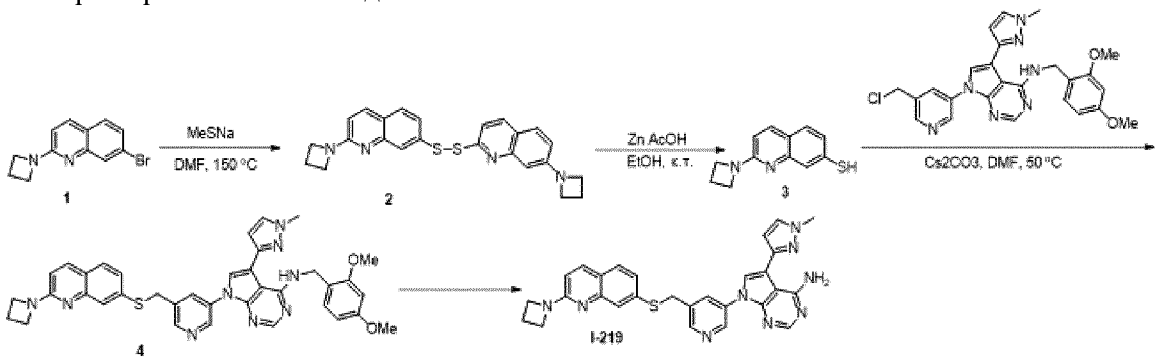
Общий способ G



W = C,N
X = уходящая группа, галогенид
Y = H, галогенид, алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
R = Y или группа-результат преобразования Y
Q = алкил, арил, гетероалкил, гетероарил
PG = защитная группа

Примеры синтеза - способ G

Пример 11: Синтез соединения I-219:



Синтез соединения 2:

Смесь 2-(азетидин-1-ил)-7-бромхинолина (1 г, 3,80 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) добавляли метилсульфанид натрия (1,33 г, 19,0 ммоль) при к. т. Смесь нагревали до 150°C в атмосфере N_2 приблизительно в течение 12 ч. Затем, охлаждали до к. т., промывали водой (10 мл), экстрагировали EA (20 мл), органический слой сушили с Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC с получением 2-(азетидин-1-ил)-7-{[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]дисульфанил}хинолин (190 мг, 441 мкмоль) в виде желтого твердого вещества, LC-MS m/z=431 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 3:

Смесь 2-(азетидин-1-ил)-7-{[7-(азетидин-1-ил)хинолин-2-ил]дисульфанил}хинолина (1 г, 2,32 ммоль) и цинка (455 мг, 6,96 ммоль) и уксусной кислоты (278 мг, 4,64 ммоль) в этиловом спирте (30 мл) и тетрагидрофуране (30 мл) перемешивали при к. т. в течение 12 ч, а затем фильтровали и концентрировали с получением 2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-тиола (250 мг, 1,15 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS m/z=217,2 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 4:

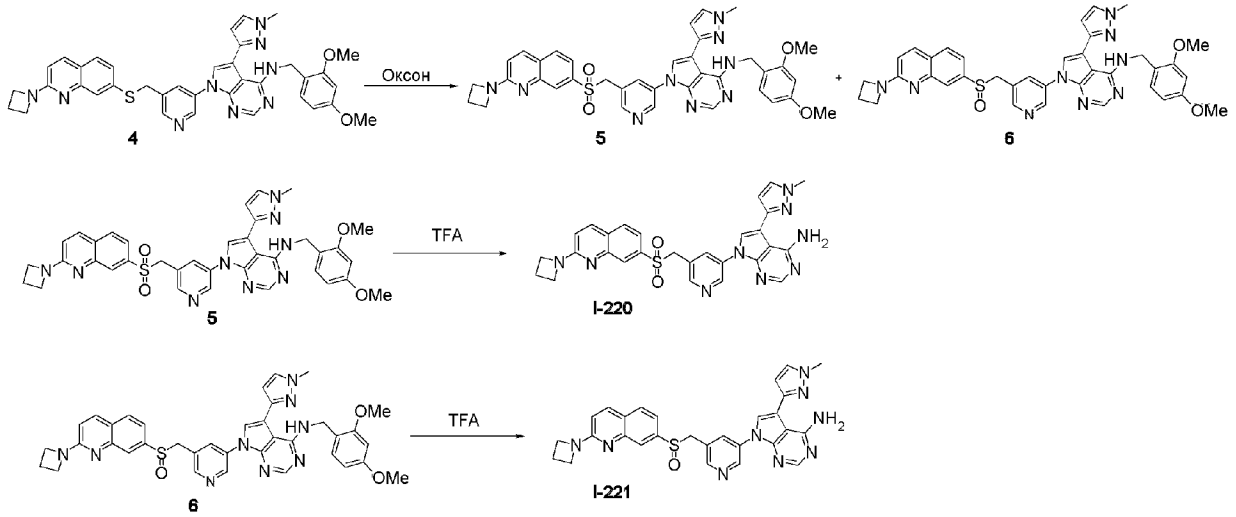
Смесь 2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-тиола (40 мг, 184 мкмоль) и 7-[5-(хлорметил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (90,1 мг, 184 мкмоль) и карбоната цезия (59,9 мг, 184 мкмоль) в диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 приблизительно в течение 2 ч. Затем, охлаждали до к. т., промывали водой (20 мл), экстрагировали EA (60 мл), органический слой сушили с Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, и очищали остаток методом флэш-хроматографии (элюент:

DCM/MeOH=10/1) с получением 7-[5-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]сульфанил}-метил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (24,0 мг, 35,8 мкмоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z=670,3 $[M+H]^+$.

Синтез соединения I-219:

Смесь 7-[5-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]сульфанил}-метил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (30 мг, 44,7 мкмоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл) перемешивали при к. т. приблизительно в течение 3 ч. Затем, смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток нейтрализовали до pH=8 добавлением 7M NH_3 в MeOH, фильтровали, концентрировали и очищали методом препаративной HPLC (щелочные условия) с получением 7-[5-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]сульфанил}-метил)пиридин-3-ил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (5,5 мг, 10 мкмоль). LC-MS m/z=520,6 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ м. д. 9,24 (ушир., 1H), 8,98 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,79 (д, J=2 Гц, 1H), 7,69-7,68 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (ушир., 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 6,74 (д, J=2 Гц, 1H), 6,69-6,68 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,15 (ушир., 4H), 3,91 (с, 3H), 2,39-2,33 (м, 2H).

Пример 12: Синтез соединений I-220 и I-221



Синтез соединений 5 и 6:

Смесь 7-[5-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]сульфанил}-метил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (300 мг, 447 мкмоль) и пентакалия (сульфат) (дипероксимоносульфат) (гидросульфат) (411 мг, 670 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем, смесь промывали водой (20 мл), экстрагировали EA (100 мл), органический слой сушили с Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC (щелочные условия) с получением 7-[5-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]сульфонил}-метил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (72,0 мг, 102 мкмоль) в виде желтого твердого вещества, LC-MS m/z=702,2 $[M+H]^+$; и 7-[5-({[2-(азетидин-1-

ил)хинолин-7-ил]сульфинил}-метил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (9,50 мг, 13,8 мкмоль) в виде желтого твердого вещества, LC-MS m/z=686,2$[M+H]^+$.

Синтез соединения I-220:

Смесь 7-[5-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]сульфонил}-метил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (80 мг, 113 мкмоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл) перемешивали при к. т. приблизительно в течение 4 ч. Затем, концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC (кислые условия) с получением 7-[5-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]сульфонил}метил)пиридин-3-ил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (10,3 мг, 18,6 мкмоль), LC-MS m/z=551,4$[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ м. д. 9,14 (ушир., 1H), 9,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2 Гц, 1H), 8,12-8,11 (м, 1H), 8,06 (д, J=8 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7. 85 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (ушир., 1H), 6,81 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,07 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,92 (с, 3H), 2,34-2,30 (м, 2H).

Синтез соединения I-221:

Смесь 7-[5-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]сульфинил}-метил)пиридин-3-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (10 мг, 14,5 мкмоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем, смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток нейтрализовали до pH=8 добавлением 7M NH_3 в MeOH, концентрировали и очищали методом препаративной HPLC (щелочные условия) с получением 7-[5-({[2-(азетидин-1-ил)хинолин-7-ил]сульфинил}метил)пиридин-3-ил]-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (750 мкг, 1,40 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS m/z=535,8 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц,DMSO-d) δ м. д. 9,05-8,99 (м, 1H), 8,19-8,16 (м, 4H), 8,20-8,02 (м, 2H), 7,88-7,85 (м, 3H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 6,81-6,80 (м, 1H), 6,75-6,74 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,34-2,32 (м, 2H)

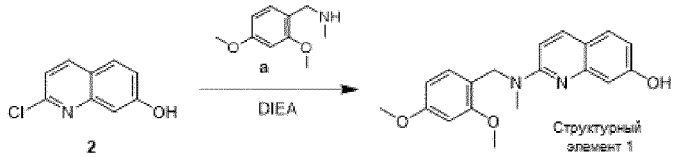
Синтез структурных элементов

Пример 13: Синтез структурного элемента 1

1 2

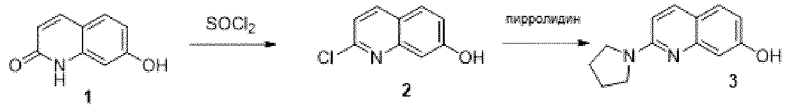
К раствору соединения 1 (120 г, 745 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (1,20 л) при 0°C добавляли $SOCl_2$ (354 г, 2,98 моль, 216 мл, 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Методом TLC (петролейный эфир/этилацетат=2/1) обнаруживали расходование соединения 1 (R_f=0,3) и появление нового пятна (R_f=0,5). Смесь вливали в воду (5,00 л), корректировали до pH=8 добавлением Na_2CO_3 (нас.), фильтровали, и собирали желтое твердое вещество. Соединение 2 (120 г,

664,8 ммоль, выход 89,2%, чистота 99,5%) получали в виде желтого твердого вещества. LCMS: RT=0,604 мин, MS+1=179,8



Смесь соединения 2 (150 г, 835 ммоль, 1,00 экв.), соединения a (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. Методом LCMS обнаруживали расходование соединения 2 и появление целевой массы. Смесь растворяли в MeOH (200 мл), затем к смеси добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл), перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем фильтровали и собирали не совсем белое твердое вещество. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (100 мл) при 25°C в течение 1 ч. Структурный элемент 1 (105 г, 311 ммоль, выход 37,2% и чистота 96,0%) получали в виде белого твердого вещества. LCMS: RT=0,785, MS+1=325,0

Пример 14: Синтез 2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ола (3)



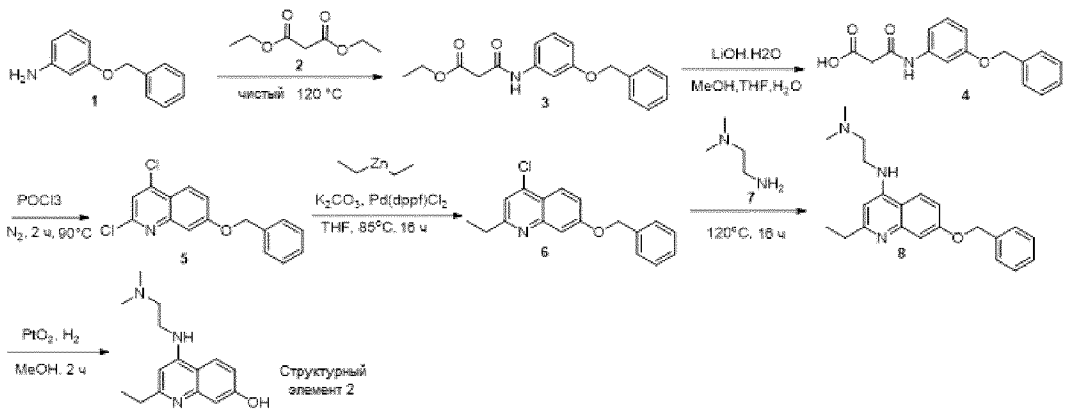
Синтез 2-хлорхинолин-7-ола (2)

К раствору 7-гидрокси-1,2-дигидрохинолин-2-она (5 г, 31,0 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли $SOCl_2$ (8,96 мл, 124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь переносили в воду со льдом (300 мл), экстрагировали EtOAc (200 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 2-хлорхинолин-7-ола (4,5 г, выход 80,9%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез 2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ола (3)

Смесь 2-хлорхинолин-7-ола (3,5 г, 19,4 ммоль) и пирролидина (1,51 г, 21,3 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали EtOAc (50 мл) и фильтровали с получением 2-(пирролидин-1-ил)хинолин-7-ола (2,4 г, выход 57,8%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 15: Синтез структурного элемента 2



Синтез 2-{[3-(бензилокси)фенил]карбамоил}ацетата (3)

3-(Бензилокси)анилин (5,0 г, 25,0 ммоль) и 1,3-диэтилпропандиоат (16,0 г, 100 ммоль) смешивали и перемешивали при 120°C в течение 13 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель, 120 г, EtOAc/PE: 0~30%) с получением этил-2-{[3-(бензилокси)фенил]карбамоил}ацетата (5,00 г, 15,9 ммоль) в виде бесцветного масла. ESI LC-MS m/z=314,1 $[M+H]^+$

Синтез 2-{[3-(бензилокси)фенил]карбамоил}уксусной кислоты (4)

Метил-2-{[3-(бензилокси)фенил]карбамоил}ацетат (5,0 г, 15,9 ммоль), $LiOH·H_2O$ (839 мг, 20,0 ммоль) смешивали в MeOH (30 мл), THF (30 мл) и H_2O (30 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Водный раствор корректировали до pH=6 добавлением водн. HCl. Белое твердое вещество осаждали, фильтровали с получением твердого вещества и промывали водой. Твердое вещество собирали и сушили с получением 2-{[3-(бензилокси)фенил]карбамоил}уксусной кислоты (3,00 г, 10,5 ммоль) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=286,1 $[M+H]^+$.

Синтез 7-(бензилокси)-2,4-дихлорхинолина (5)

Раствор 2-{[3-(бензилокси)фенил]карбамоил}уксусной кислоты (3,0 г, 10,5 ммоль) и $POCl_3$ (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель, 40 г, EtOAc/PE: 0~30%) с получением 7-(бензилокси)-2,4-дихлорхинолина (2,5 г, 8,21 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=305,0 $[M+H]^+$.

Синтез 7-(бензилокси)-4-хлор-2-этилхинолина (6)

Смесь 7-(бензилокси)-2,4-дихлорхинолина (2,0 г, 6,57 ммоль), диэтилцинка (6,7 мл, 1M в гексане, 1,02 экв.), K_2CO_3 (2,72 г, 19,7 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (50 мг) в THF (50 мл) продували N_2 в течение 5 мин, после чего нагревали с обратным холодильником. Спустя 16 ч, реакционную смесь гасили добавлением водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (50 мл×3).

Органический слой промывали водой и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель, 40 г, EtOAc/PE: 0~30%) с получением 7-(бензилокси)-4-хлор-2-этилхинолина (1,40 г, 4,70 ммоль) в виде белого твердого вещества. ESI LC-MS m/z=298,1 $[M+H]^+$.

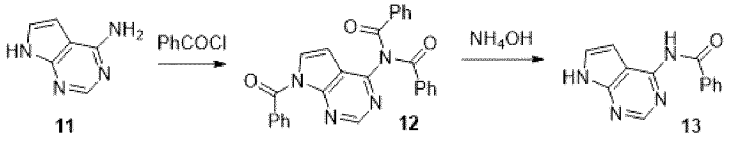
Синтез 7-(бензилокси)-N-[2-(диметиламино)этил]-2-этилхинолин-4-амина (8)

7-(Бензилокси)-4-хлор-2-этилхинолин (300 мг, 1,00 ммоль) и (2-аминоэтил)диметиламин (1,76 г, 20,0 ммоль) смешивали и перемешивали при 120°C в течение 48 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Органический слой разделяли, промывали H_2O (20 мл) и солевым раствором (20 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали в условиях пониженного давления с получением 7-(бензилокси)-N-[2-(диметиламино)этил]-2-этилхинолин-4-амина (200 мг, 572 мкмоль) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI LC-MS m/z=350,1 $[M+H]^+$.

Синтез 4-{[2-(диметиламино)этил]амино}-2-этилхинолин-7-ола (Структурный элемент 2)

Смесь 7-(бензилокси)-N-[2-(диметиламино)этил]-2-этилхинолин-4-амина (300 мг, 858 мкмоль) и PtO_2 (50 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат с получением 4-{[2-(диметиламино)этил]амино}-2-этилхинолин-7-ола (200 мг, 771 мкмоль) в виде желтого масла. ESI LC-MS m/z=260,1 $[M+H]^+$.

Пример 16: Синтез N-{7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамида (13)



Синтез N-бензоил-N-{7-бензоил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамида (12)

Раствор 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (10 г, 74,5 ммоль) и триэтиламина (56,4 г, 558 ммоль) в CH_3CN (200 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли бензоилхлорид (52,2 г, 372 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением N-бензоил-N-{7-бензоил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамида (13 г, 39,1%) в виде коричневого твердого вещества.

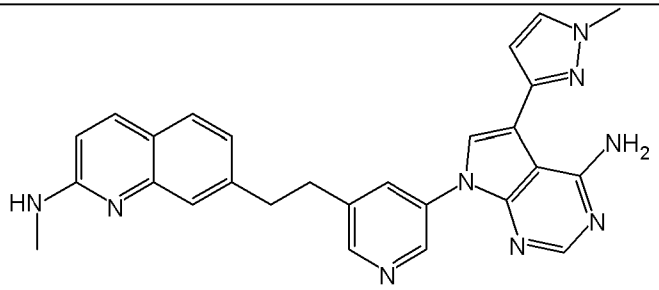
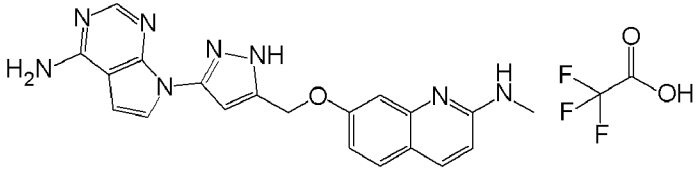
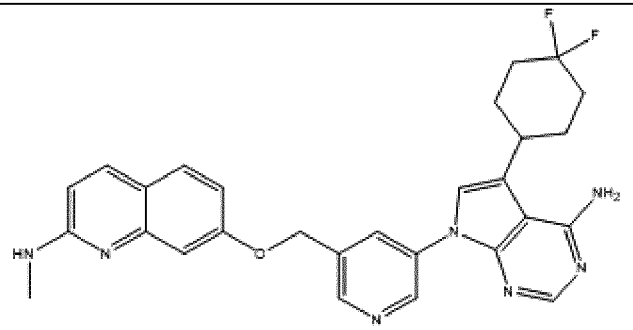
Синтез N-{7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамида (13)

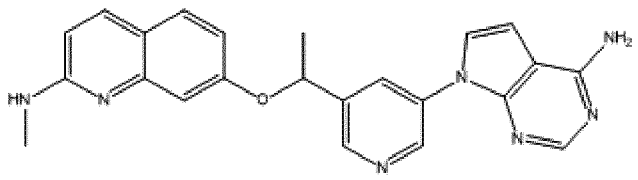
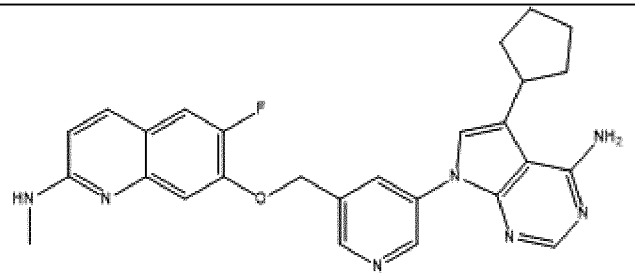
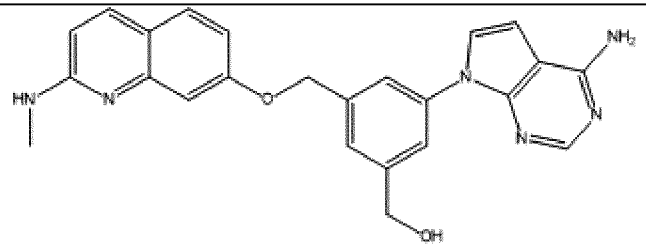
Смесь N-бензоил-N-{7-бензоил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамида (20,5 г, 45,9 ммоль) в NH_4OH (80 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, а затем фильтровали с получением N-{7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил}бензамида (10,4 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

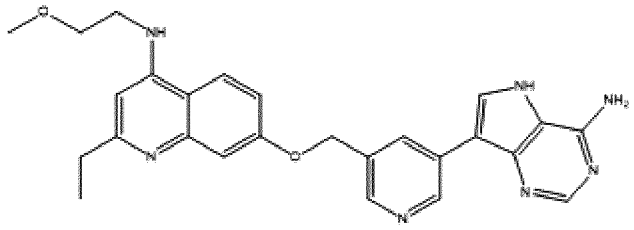
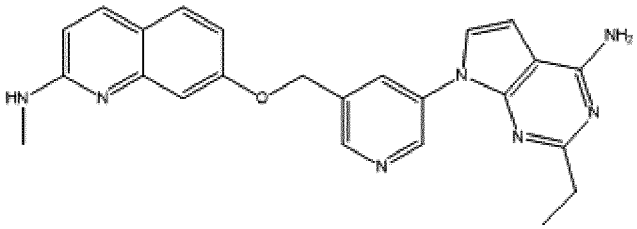
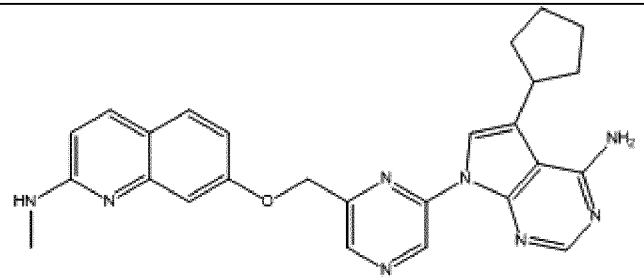
Соединения, представленные в таблице 1, получали в соответствии с

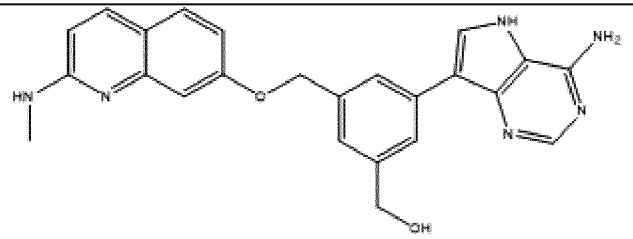
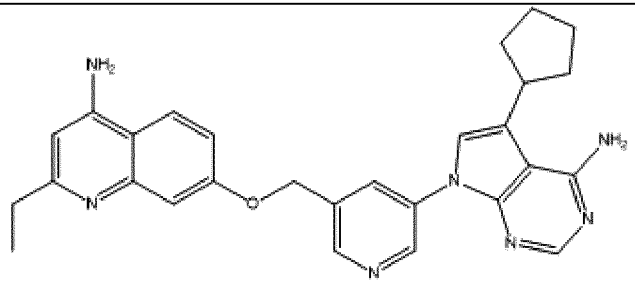
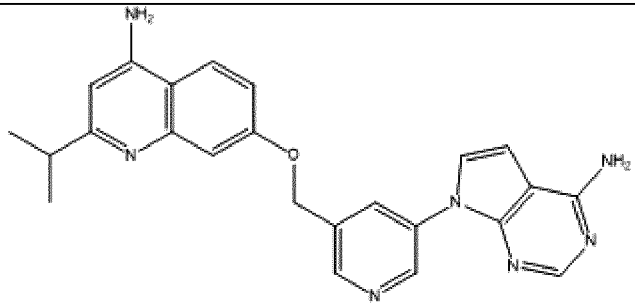
представленными выше общими способами A-G с использованием описанных выше структурных элементов и экспериментальных методик. Ниже представлены данные MS и ^{1}H-ЯМР.

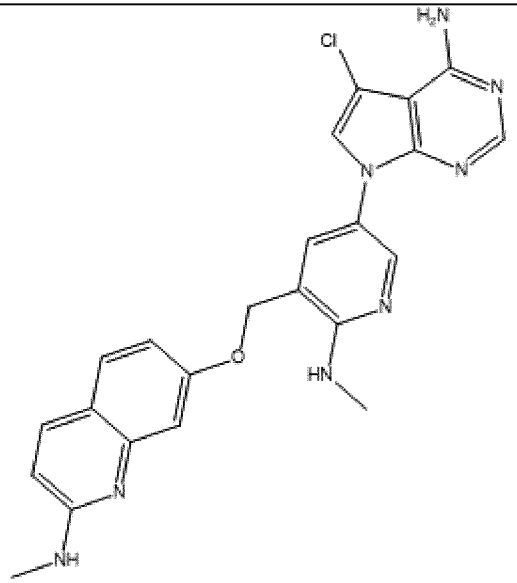
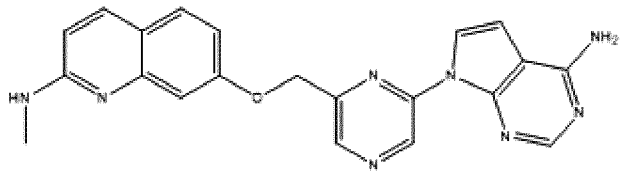
Таблица 1.

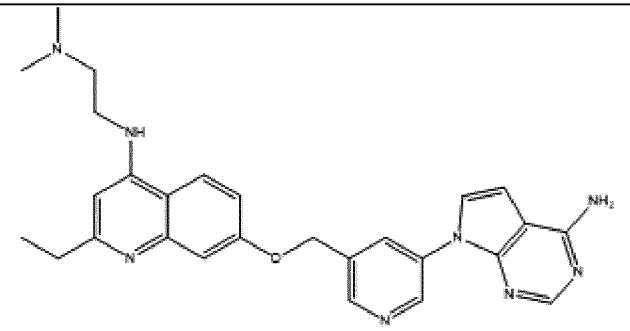
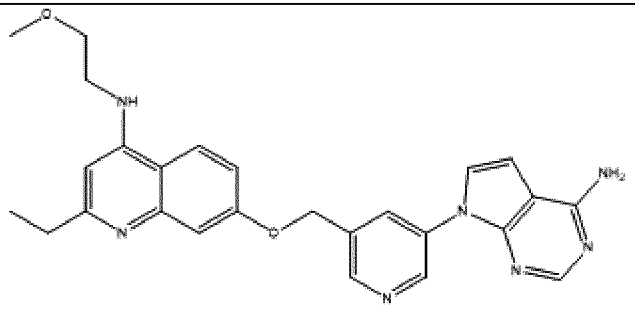
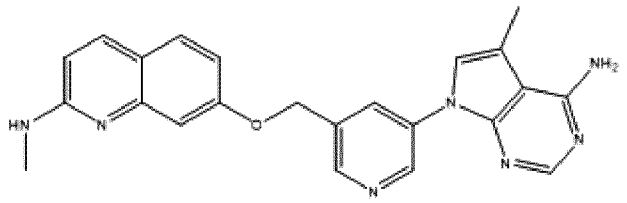
Соединение №	MS(ESI) $[M+H]^+$	^{1}H-ЯМР	Общий способ синтеза
 I-1	476,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,85 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,80 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,69 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,64-6,59 (м, 1H), 4,07-3,92 (м, 3H), 3,25-3,13 (м, 4H), 3,00 (с, 3H).	C
 I-2	387,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 13,33 (с, 1H), 9,55 (с, 2H), 8,39-8,15 (м, 3H), 7,92-7,77 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,23 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,01-6,85 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,10 (д, J=4,8 Гц, 3H).	B
 I-3	516,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,90-6,82 (м, 3H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,30 (с, 1H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,10-2,06 (м, 6H), 1,69-1,65 (м, 2H).	A

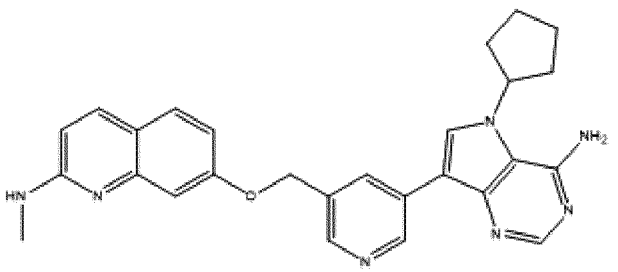
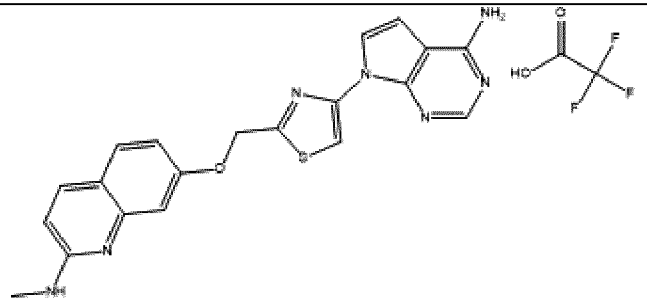
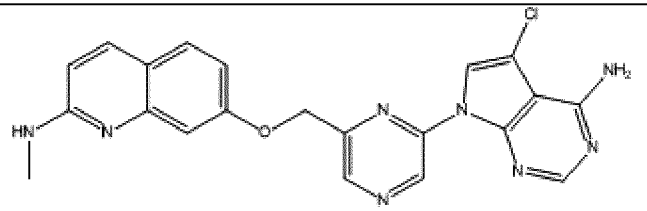
 I-4	412,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2 Гц, 1H), 8,43 (т, J=2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,73-7,71 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,25 (с, 2H), 6,98 (д, J=2,4 Гц, 1H),6,93-6,92 (м, 2H), 6,90 (д, J=4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц,1H), 2,86 (д, J=4,8 Гц 3H), 1,73 (д, J=6,8 Гц,3H).	A
 I-5	484,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,67 (д, J=2,0 Гц,1H), 8,50 (т, J=1,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (д, J=13,2 Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,17 (д, J=4,4 Гц,1H), 6,76 (с, 1H), 6,36 (д, J=5,6 Гц, 1H),5,47 (с, 2H), 2,89 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,11-2,09 (м, 2H), 1,76-1,75 (м, 6H).	B
 I-6	427,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,13 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,74-7,72 (м, 2H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,15 (с, 2H), 7,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,98-6,83 (м, 2H), 6,79 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,37 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,61 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,87 (д, J=4,8 Гц, 3H).	B

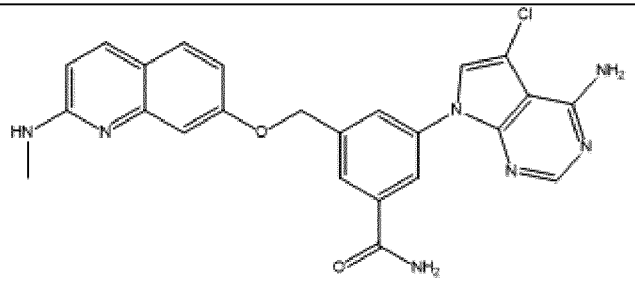
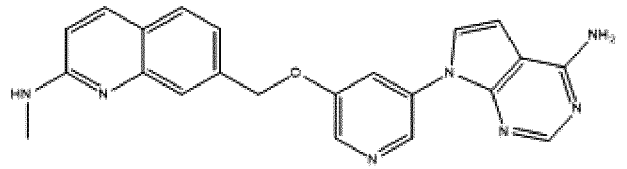
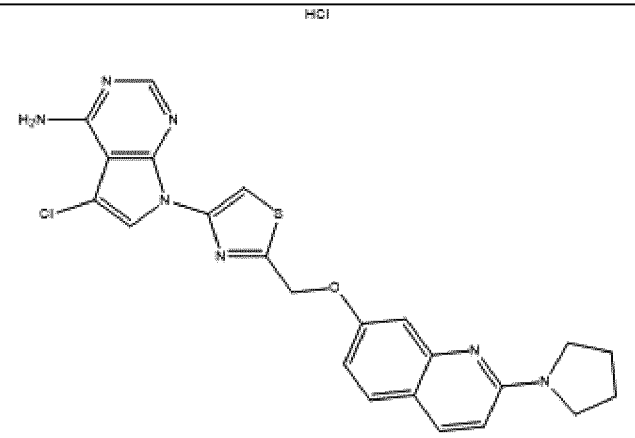
 I-7	470,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 11,36 (с, 1H), 9,32 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,96-6,94 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,49-3,39 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,75-2,61 (м, 2H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H).	D
 I-8	426,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,53 (т, J=4,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09-7,10 (м, 3H), 6,93 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,67-2,61 (м, 2H), 1,23 (т, J=7,6 Гц, 3H).	A
 I-9	467,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,97 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,96-6,92 (м, 2H), 6,86 (ушир., 1H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,71-1,69 (м, 4H), 1,53-1,51 (м, 2H).	A

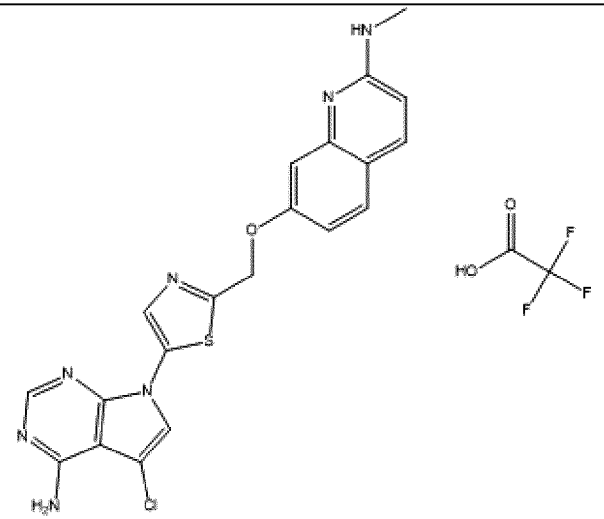
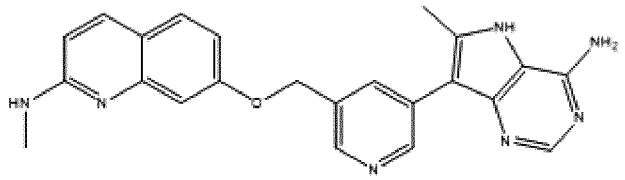
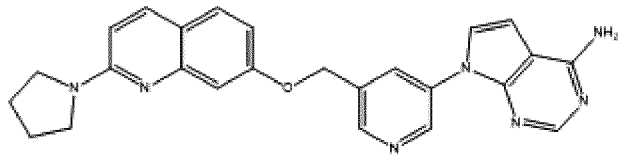
 I-10	427,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,88-6,86 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 3H), 4,56 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H).	D
 I-11	480,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м. д. 9,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,24 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,57 (с, 2H), 6,34 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 2,66-2,61 (м, 2H), 2,10-2,05 (м, 2H), 1,77-1,61 (м, 6H), 1,24-1,21 (м, 4H).	B
 I-12	426,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,48-8,44 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 3H), 7,06 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,55 (с, 2H), 6,35 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,91-2,87 (м, 1H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 6H).	B

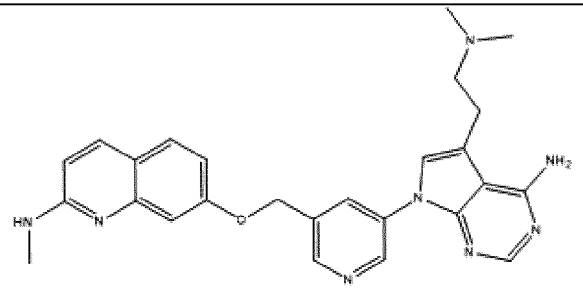
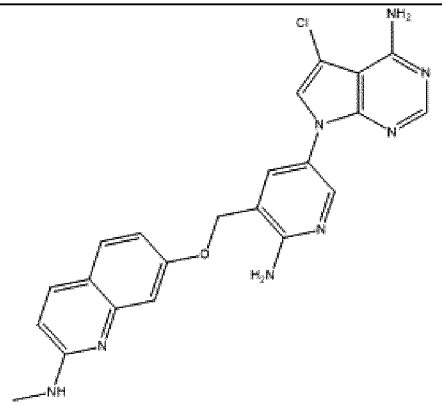
 I-13	461,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,26 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,87 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,04-6,92 (м, 2H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,64-6,52 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 2,93 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B
 I-14	399,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,99 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,20 (с, 0,3H), 7,97 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (ушир., 2H), 7,14 (с, 1H), 6,96-6,90 (м, 3H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,4 Гц, 3H).	A

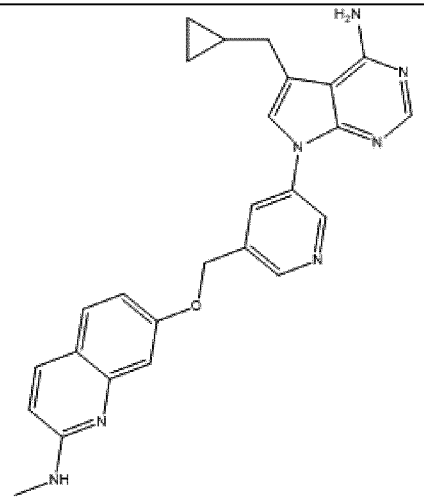
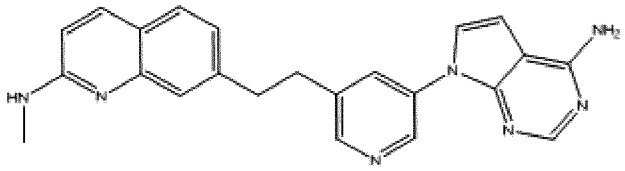
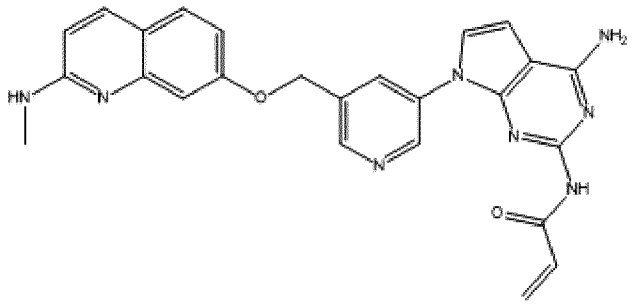
 I-15	483,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,47-8,46 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 3H), 7,12-7,09 (м, 1H), 6,85-6,78 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,73-2,67 (м, 2H), 2,22 (д, J=3,8 Гц, 6H), 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-16	470,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OH) δ 8,32 м. д. 9,01 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 1H), 6,87 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,72 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,59 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,86-2,78 (м, 2H), 1,36 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-17	412,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м. д. 9,05 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,80 (с, 2H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,43 (д, J=0,9 Гц, 3H).	A

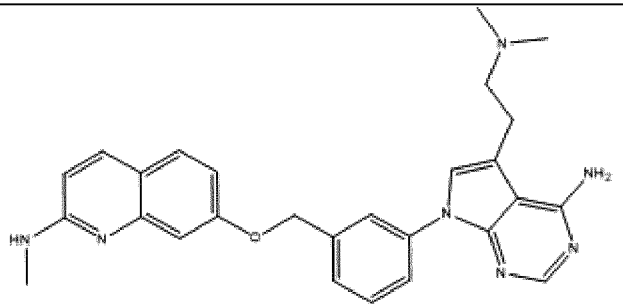
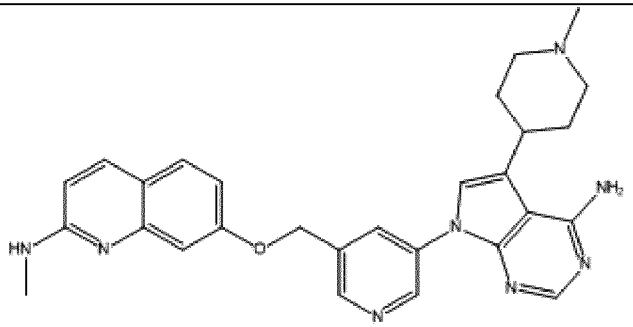
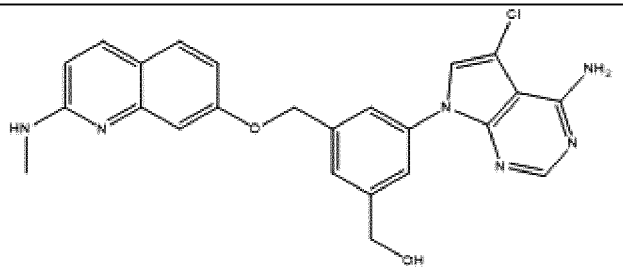
 I-18	466,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,73-8,72 (м, 1H), 8,49 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (с, 2H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,20-5,12 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 2H), 1,96-1,91 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,76-1,66 (м, 2H).	D
 I-19	404,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,69 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,28-8,14 (м, 2H), 7,99 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,28 (дд, J_1=8,8 Гц, J_2=2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,99-6,88 (м, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,10 (д, J=3,6 Гц, 3H).	A
 I-20	434,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,89 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,30 (с, 0,3H), 8,05 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,95-6,91 (м, 2H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,41(с, 2H), 2,88 (д, J=4,8 Гц, 3H).	A

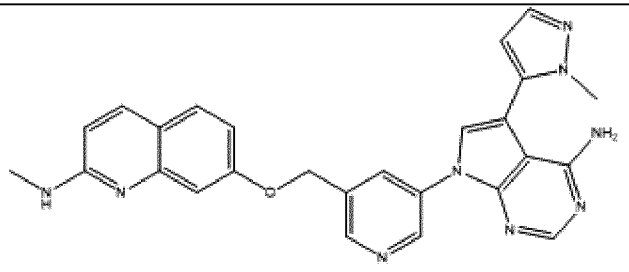
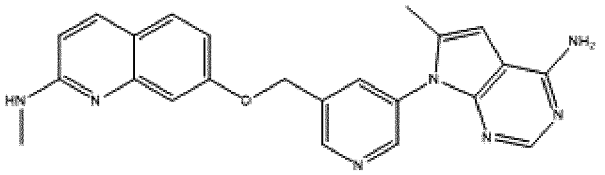
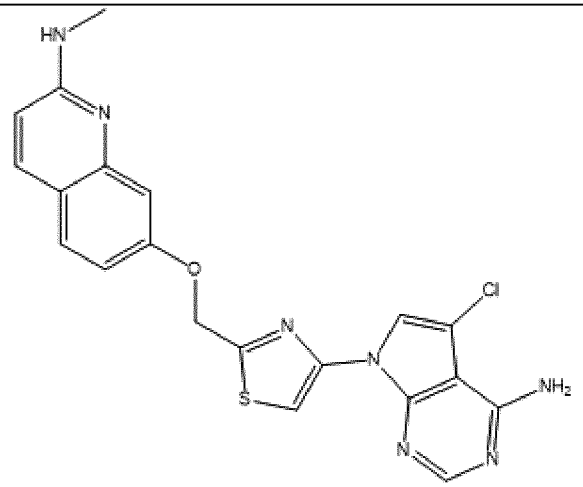
 I-21	474,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,18-8,17 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,92-6,88 (м, 1H), 6,574 (д, J =8,8 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,8 Гц, 3).	A
 I-22	398,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м. д. 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,12 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 3H), 7,26 (т, J=12,0 Гц, 3H), 6,82-6,81 (м, 1H), 6,75 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,90-2,89 (м, 3H).	
 I-23	438,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 12,50 (с, 2H), 9,61 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26-8,17 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (дд, J_1=8,8 Гц, J_2=2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,10 (д, J=3,6 Гц, 3H).	A

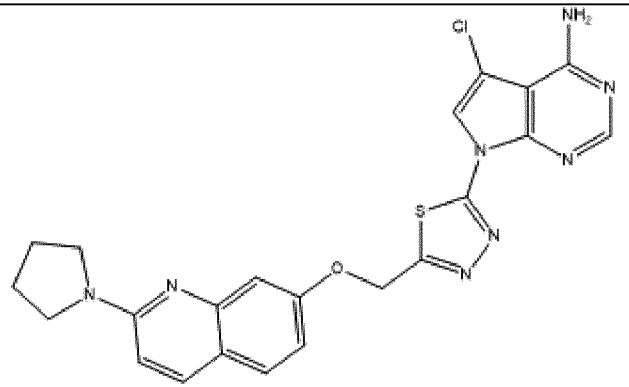
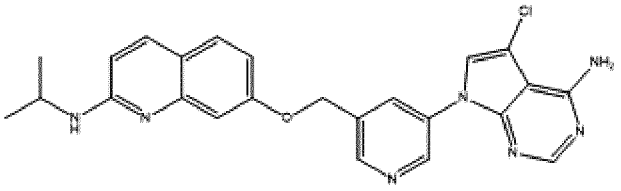
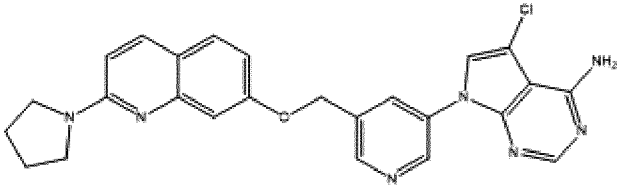
 I-24	438,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 12,47 (с, 1H), 9,59 (с, 2H), 8,25-8,16 (м, 3H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,28 (дд, J_1=8,8 Гц, J_2=2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 3,09 (д, J=4,8 Гц, 3H).	A
 I-25	412,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м. д. 11,18 (с, 1H), 8,91 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24-8,23 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,94-6,92 (м, 1H), 6,89-6,86 (м, 1H), 6,63 (с, 2H), 6,59-6,56 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,58 (с, 3H).	D
 I-26	438,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,91 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,52 (с, 4H), 1,98-1,95 (м, 4H).	A

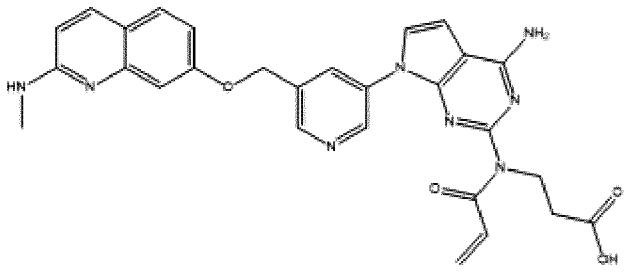
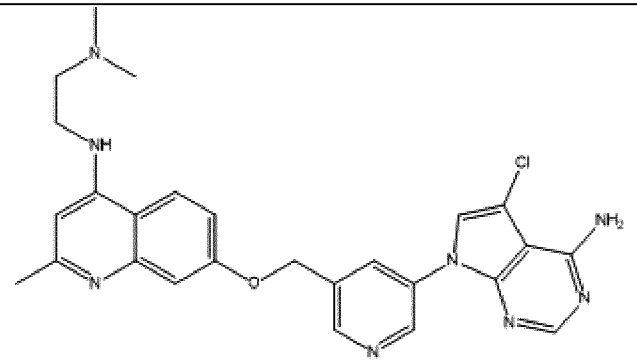
 I-27	469,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,42-8,41 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,10-7,08 (м, 3H), 6,94-6,86 (м, 2H), 6,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,11-4,10 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 2H), 2,87 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,61-2,57 (м, 2H), 2,24 (с, 6H).	A
 I-28	447,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,18 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00-6,82 (м, 3H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H).	A

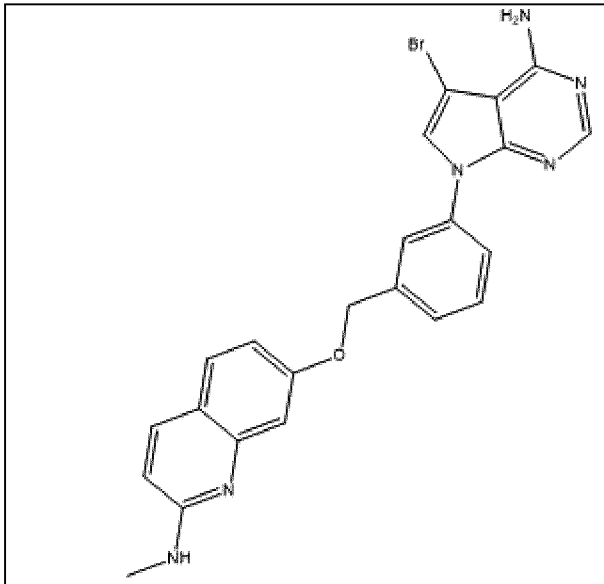
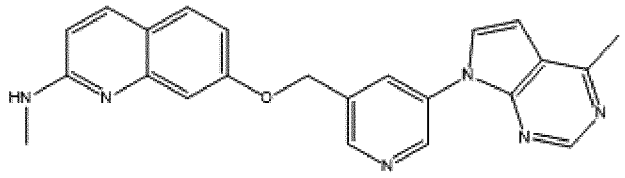
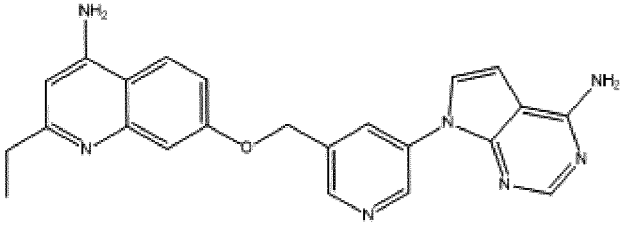
 I-29	452,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,51-8,31 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03-6,82 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,79 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,18-1,00 (м, 1H), 0,63-0,37 (м, 2H), 0,32-0,13 (м, 2H).	A
 I-30	396,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,00 (д, J=1,2 Гц,1H), 7,55 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,00 (д,J=8,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,57 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,00 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,16 -3,15(м, 4H), 2,97 (s,3H).	C
 I-31	467,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 10,11 (с, 1H), 9,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,55-8,51 (м, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,93-6,90 (м, 2H), 6,82 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,26-6,21 (м, 1H), 5,70-5,67 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H).	A

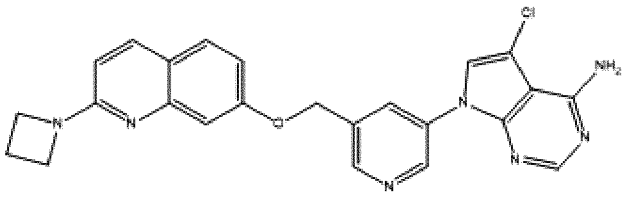
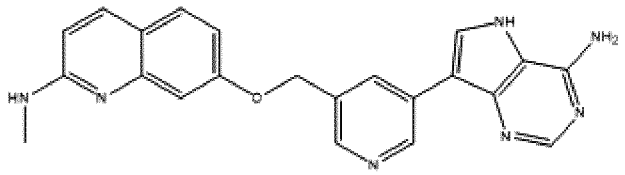
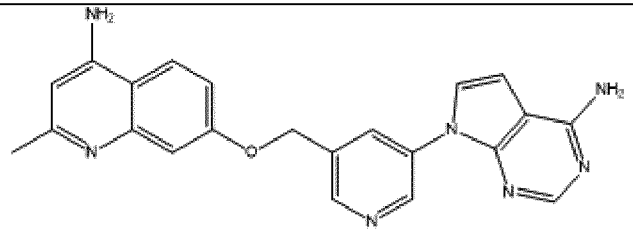
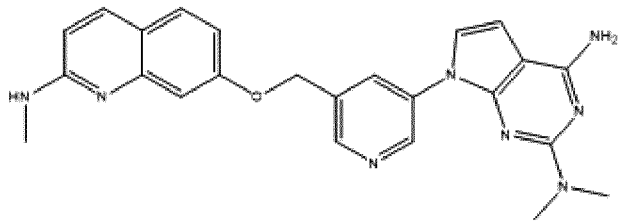
 I-32	469,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,11 (с, 1H), 7,92 (ушир., 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,97-6,86 (m,4H), 6,57 (д, J=8,8Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,71-2,68 (м, 2H), 2,28 (2, 6H).	A
 I-33	495,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,96 (с, 1H), 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,40 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,60-4,54 (м, 2H), 3,58-3,55 (м, 2H), 3,27-3,24 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,38-2,35 (м, 2H), 2,02-1,95 (м, 2H),	A
 I-34	461,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,16 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,77-7,69 (м, 3H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,06 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,41-5,38 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,60 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B

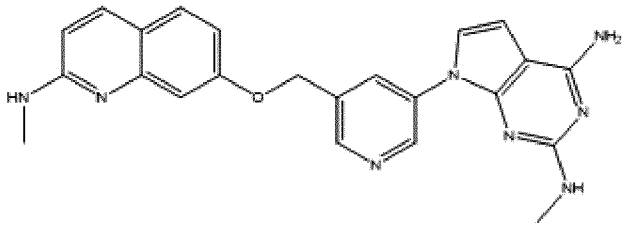
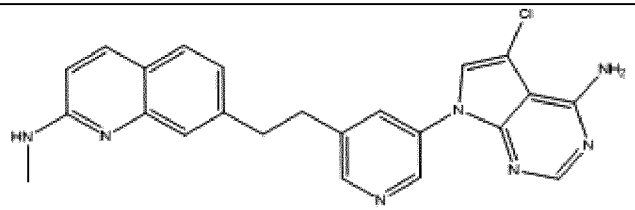
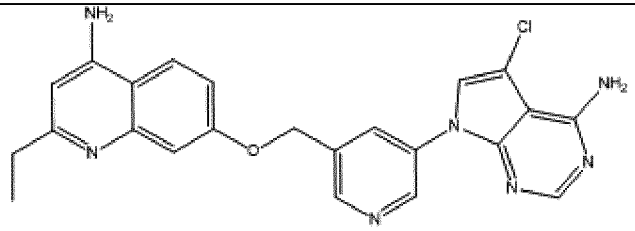
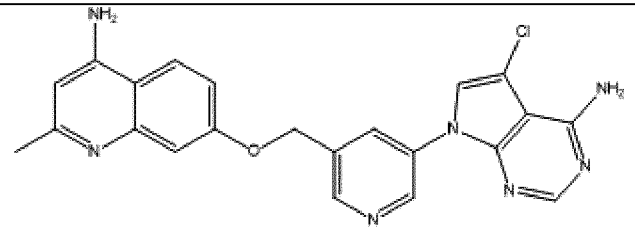
 I-35	478,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м. д. 9,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,50 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,99-6,85 (м, 2H), 5,38 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H).	A
 I-36	412,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,79 (ушир. с, 1H), 8,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (ушир. с, 1H), 7,96-7,97(м, 1H),7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-7,12 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,94 -6,98 (м, 3H), 6,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 2,89 (д, J=4,4 Гц, 3H). 3,26 (с, 3H).	A
 I-37	438,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 12,50 (с, 2H), 9,61 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26-8,17 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (дд, J_1=8,8 Гц, J_2=2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,10 (д, J=3,6 Гц, 3H).	B

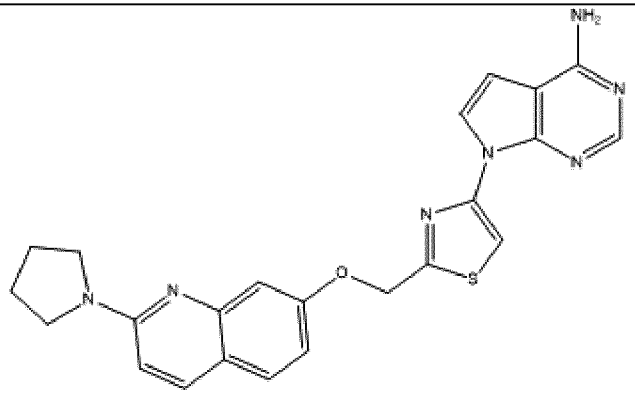
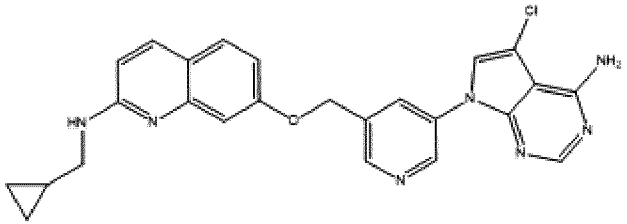
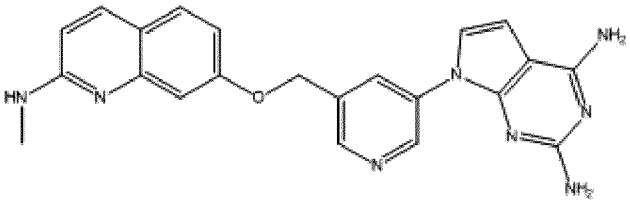
 I-38	479,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 12,46 (с, 1H), 8,36-8,23 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,75-3,66 (м, 4H), 2,16-1,99 (м, 4H).	B
 I-39	460,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,40-8,41 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,4 Гц, 2H), 6,87 (дд, J=8,8 Гц, 2,8Гц, 1H), 6,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,22 (д, J=7,6, 1H), 1,18-1,22 (м, 6H).	B
 I-40	472,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,01 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39-8,41 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,8 Гц, 2,4Гц, 1H), 6,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,13 (с, 4H), 1,95-1,98 (м, 4H).	B

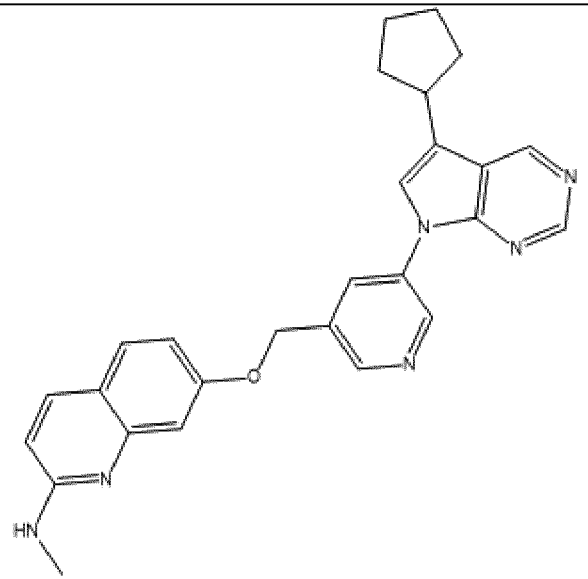
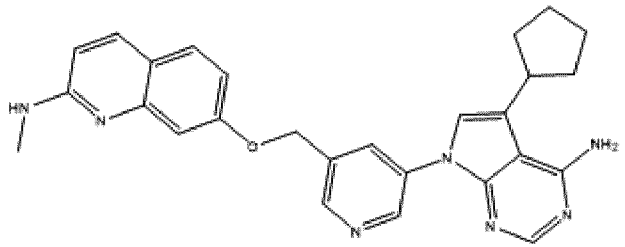
 I-41	539,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 11,13 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 7,81 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03-6,93 (м, 2H), 6,90 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,81-6,77 (м, 1H), 6,61 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,30 (дд, J=17,1, 2,0 Гц, 1H), 5,72 (дд, J=10,3, 1,9 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,87 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,89 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,68-2,65 (м, 1H).	A
 I-42	503,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 8,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,72 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,40 (дд, J=9,3, 2,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,69 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,88-2,74 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,42 (д, J=3,3 Гц, 6H).	B

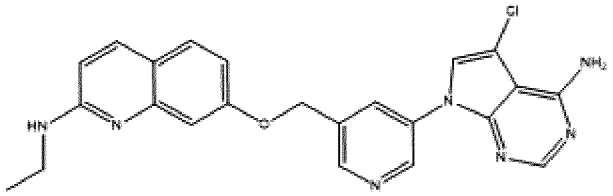
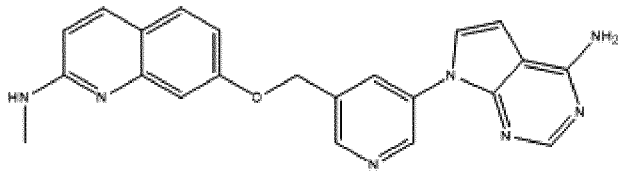
 I-43	475,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,16 (с, 1H), 7,95-7,90 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80-7,68 (м, 2H), 7,56 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,96-6,82 (м, 3H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B
 I-44	397,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,11 (д, J=1,6 Гц 1H), 8,76 (д, J=11,6 Гц, 2H), 8,50 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=4,0 Гц, 1H),6,91-6,88 (m,1H), 6,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,88-2,87 (м, 3H), 2,73 (с, 3H).	A
 I-45	412,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м. д. 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,46-8,47 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,5 Гц, 3H), 7,09-7,06 (м, 1H), 6,85 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,62 (с, 2H), 6,34 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,64 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,23 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B

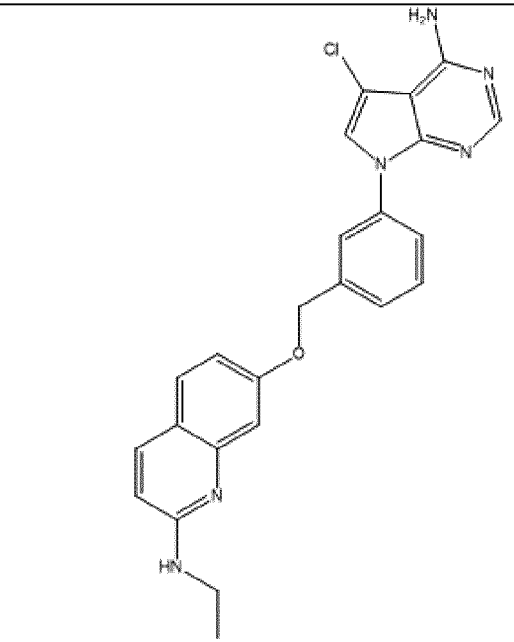
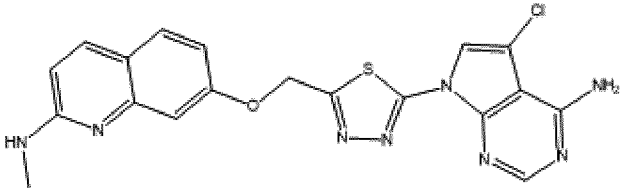
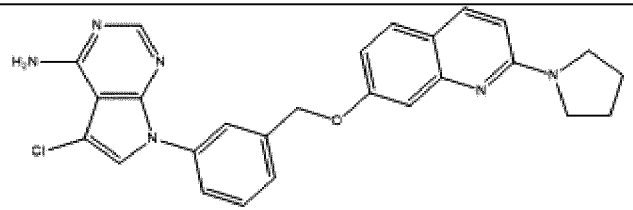
 I-46	458,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м. д. 9,02 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,42 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,06 (т, J=7,4 Гц, 4H), 2,38-2,30 (м, 2H).	B
 I-47	398,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,10 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,62-8,59 (м, 1H), 8,55 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,08-8,01 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,13 (с, 3H).	D
 I-48	398,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. ^{1}H 9,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,47-8,46 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 3H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,57 (с, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 2,36 (с, 3H).	B
 I-49	442,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) м. д. 9,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,66 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,57 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,96 -6,82 (м, 1H), 6,88-6,77 (м, 3H), 6,65 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,06 (с, 6H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H).	A

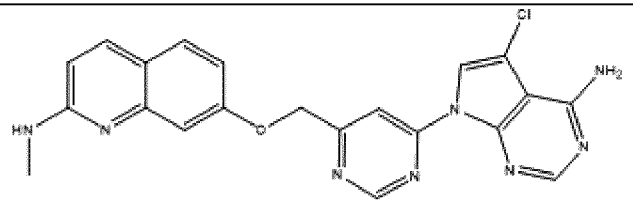
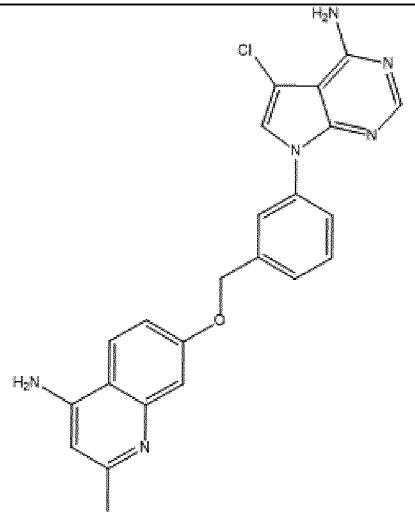
 I-50	427,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,15 (д, J=2,4 Гц , 1H), 8,59-8,57 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95-6,93 (м, 1H), 6,87 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,64 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,16-6,15 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,74 (д, J=4,8 Гц, 3H).	A
 I-51	430,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 8,80 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,55 (т, J=4,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,12-7,10 (м, 1H), 6,71 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,26-3,20 (м, 4H),3,18 (с, 3H).	C
 I-52	446,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м. д. 9,03 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,44-8,43 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,24 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,65 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,23 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-53	432,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,02 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,45-8,39 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,21 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,53-2,51 (м, 1H), 2,36 (с, 3H).	B

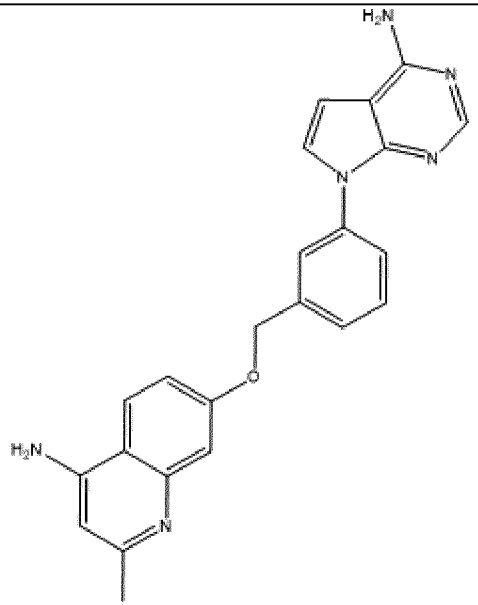
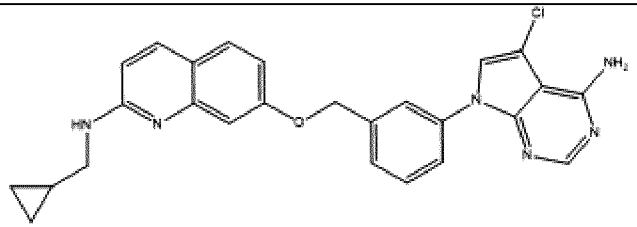
 I-54	444,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 12,39 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,35 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,96-7,90 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,28 (дд, J_1=9,0 Гц, J_2=2,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,73-3,66 (м, 4H), 2,13-2,00 (м, 4H).	A
 I-55	472,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,01 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41-8,40 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07-7,04 (м, 2H), 6,89-6,86 (м, 1H), 6,63 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,26-3,23 (м, 2H), 1,11-1,06 (м, 1H), 0,47-0,44 (м, 2H), 0,26-0,22 (м, 2H).	B
 I-56	413,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,38-8,37 (м, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95-6,94 (м, 1H), 6,89 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,63 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H).	A

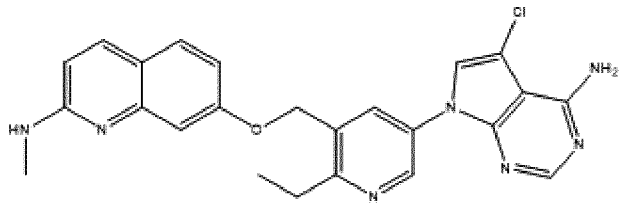
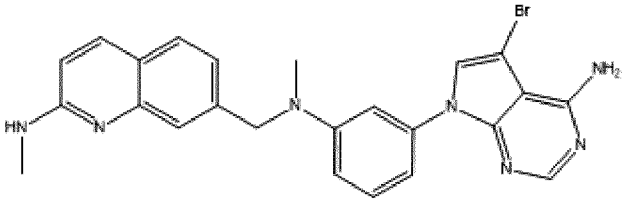
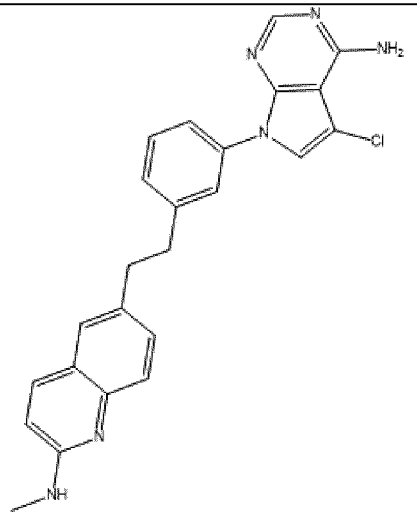
 I-57	451,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 9,26-9,00 (м, 2H), 8,85 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,88-7,66 (м, 2H), 7,63-7,46 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,60 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,43-2,17 (м, 2H), 2,00-1,70 (м, 6H), 1,42-1,25 (м, 1H).	A
 I-58	466,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,43 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,53-3,40 (м, 1H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,13-2,07 (м, 2H), 1,81-1,49 (м, 6H).	B

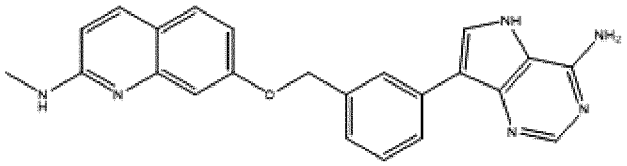
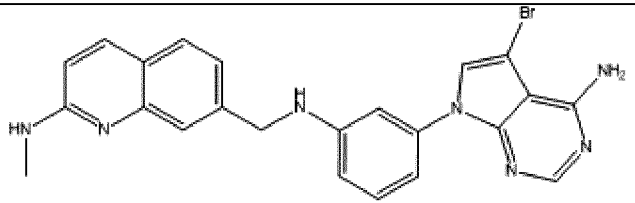
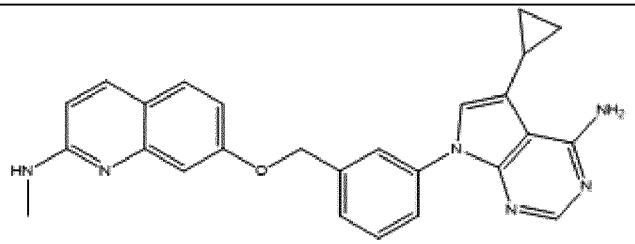
 I-59	446,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. δ 9,02 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,93-6,89 (м, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,44-3,37 (м, 2H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H).	B
 I-60	398,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,45-8,44 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (ушир., 2H), 7,10 (с, 1H), 7,95-7,94 (м, 1H), 6,89 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,83 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,8 Гц, 3H)	B

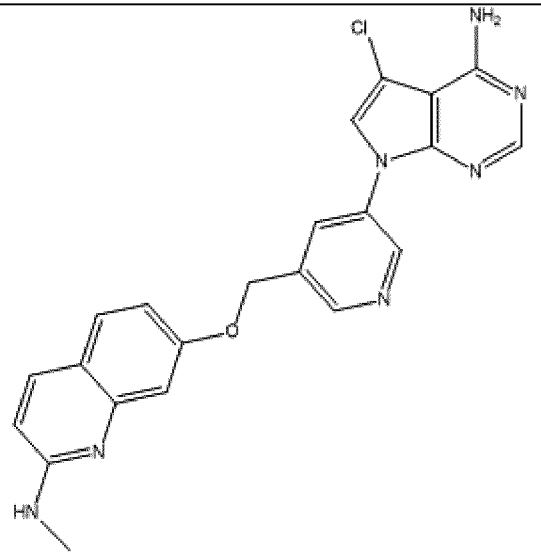
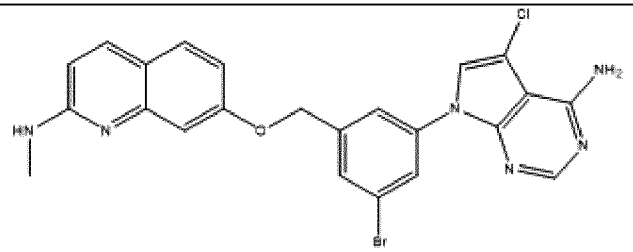
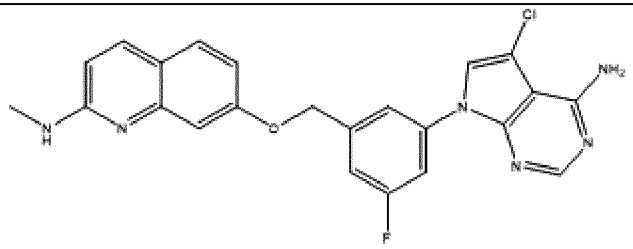
 I-61	445,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,16 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75 (т, J=9,2 Гц, 2H), 7,57 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,04 (д, J=2,3 Гц, 2H), 6,93 (с, 2H), 6,88-6,83 (м, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,42-3,38 (м, 2H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H).	B
 I-62	439,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,33 (с, 1H), 8,26 (с, 0,5H), 8,19 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 2H), 6,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,8 Гц, 3H).	B
 I-63	471,15	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 12,45 (с, 1H), 8,37-8,27 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,93-7,86 (м, 2H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66-7,53 (м, 3H), 7,23 (дд, J_1=8,8 Гц, J_2=2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,75-3,62 (м, 4H), 2,15-1,98 (м, 4H).	B

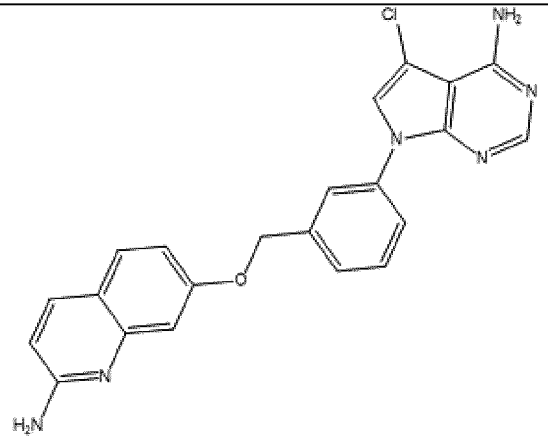
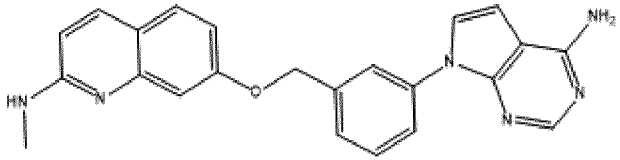
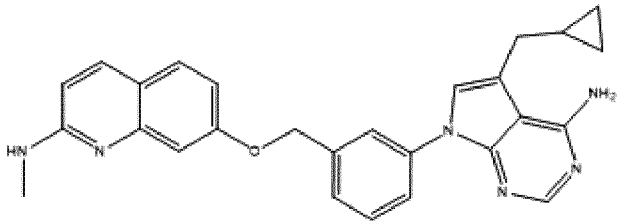
 I-64	434,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,10 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,05-7,04 (м, 1H), 6,98-6,95 (м, 4H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H)5,41 (с, 2H), 2,86 (д, J=4,8 Гц, 3H).	A
 I-65	431,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,16 (с, 1H), 8,00 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 2H), 6,62 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,36 (с, 3H).	B

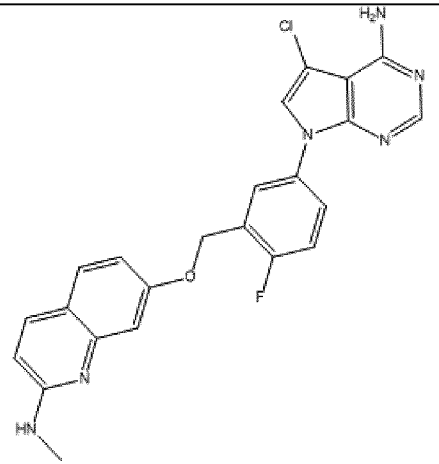
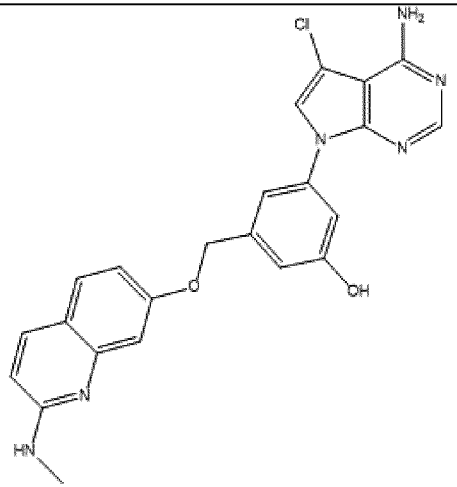
 I-66	397,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,13 (с, 1H), 8,07-7,92 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,6 Гц, 3H), 7,05 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,58 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,35 (с, 3H).	B
 I-67	471,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,15 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76-7,72 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,03-7,02 (м, 2H), 6,87-6,85 (м, 1H), 6,62 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,25-3,22 (м, 2H), 1,09-1,06 (м, 1H), 0,46-0,44 (м, 2H), 0,24-0,23 (м, 2H).	B

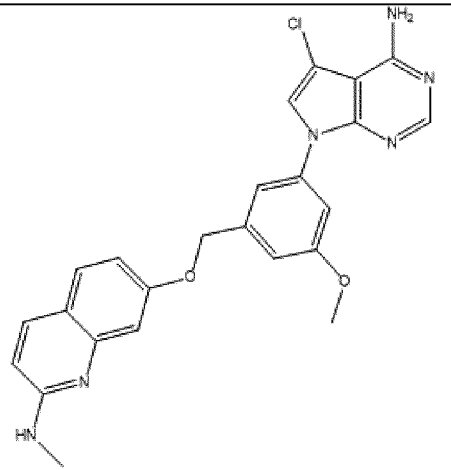
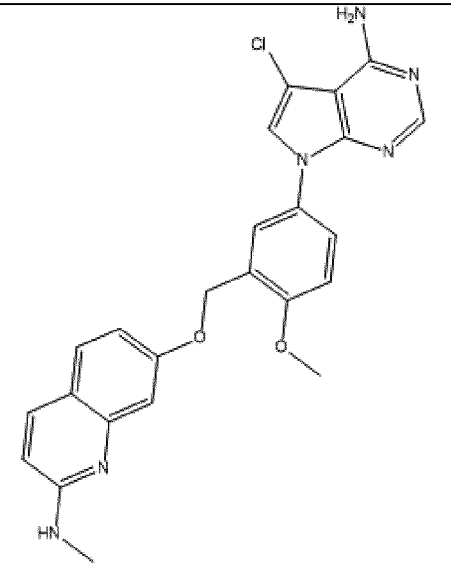
 I-68	460,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H),7,16 (д, J=8,8 Гц, 1H)), 6,98 (ушир. с, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J =8,8 Гц, 1H),5,32 (с, 2H), 2,88-2,94 (м, 5H), 1,30 (т, J=9,2 Гц, 3H).	B
 I-69	488,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,12 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,12-7,11 (м, 1H), 7,05 (дд, J=8,0, 1,6Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,73 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,84 (д, J=4,7 Гц, 3H).	E
 I-70	429,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,16 (с, 1H), 7,83-7,72 (м, 2H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,48-7,37 (м, , 2H), 7,27 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,06-6,80 (м, , 2H), 6,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H).	C

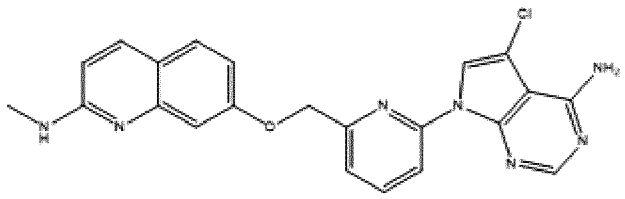
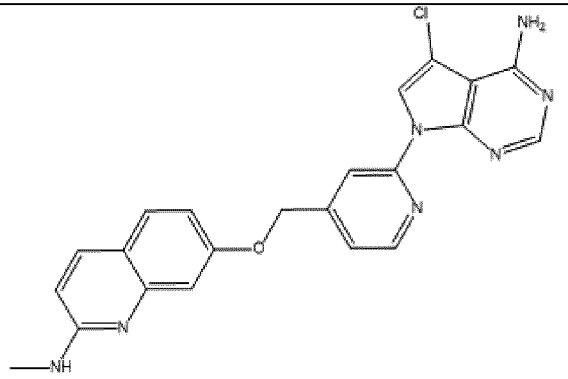
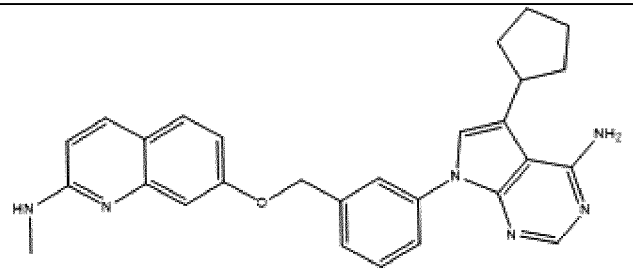
 I-71	397,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,22 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,88 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 2,99 (с, 3H).	D
 I-72	476,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 8,05 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,91-6,89 (м, 1H), 6,80-6,77(д, 1H), 6,71-6,88 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,00 (с, 3H).	E
 I-73	437,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (с, 1H), 7,79-7,72 (м, 2H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 3H), 7,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,94 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,98 (с, 3H), 1,29 (с, 1H), 1,00-0,88 (м, 2H), 0,74-0,72 (м, 2H).	B

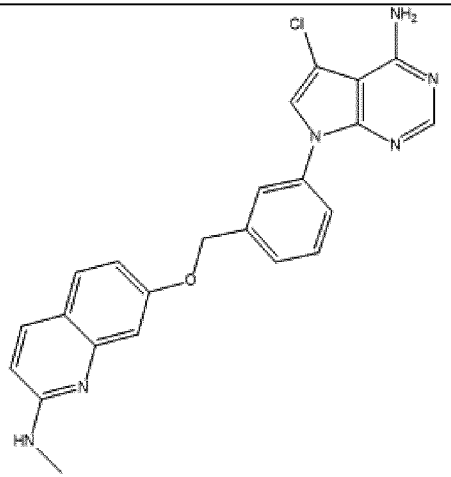
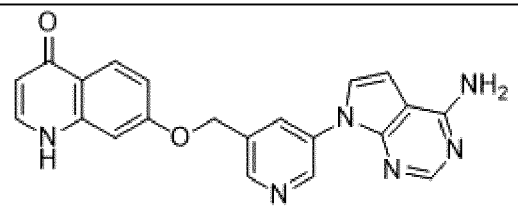
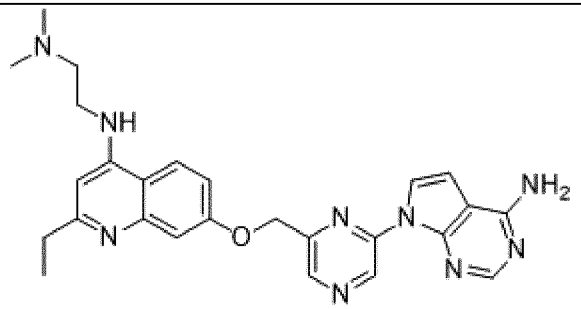
 I-74	432,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,02 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B
 I-75	510	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,23 (с, 1H), 8,14 (s,1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,78 (д, J=6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (д, J=4,2 Гц,1H), 7,08-7,07 (м, 1H), 6,93(д, J=4 Гц, 1H), 6,90-6,88 (м, 1H), 6,62 (д, J=4,4 Гц,1H), 5,33 (с, 2H), 2,91-2,90 (м, 3H).	B
 I-76	449,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,95-6,88 (м, 2H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,5 Гц, 3H), 1,23 (с, 1H).	B

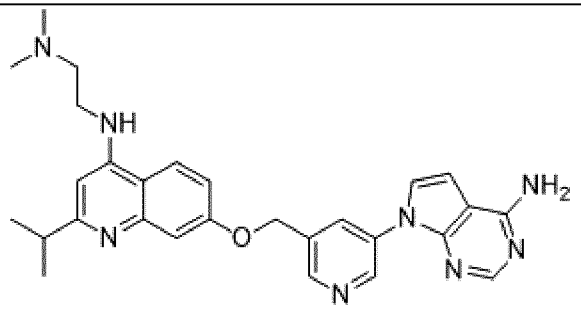
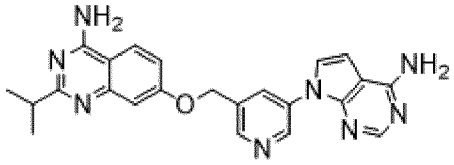
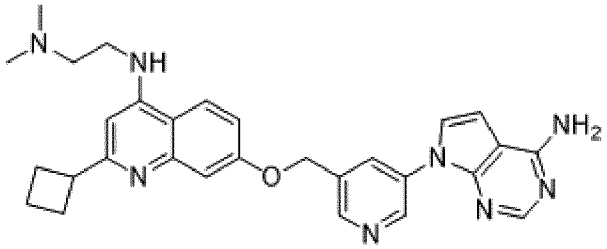
 I-77	417,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,16 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79-7,75 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 6,95 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,32 (с, 2H), 5,27 (с, 2H).	B
 I-78	397,7	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,13 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 4H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17(с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,93-6,91 (м, 1H), 6,88-6,86 (м, 1H), 6,78 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,86 (д, J=4,8 Гц, 3H).	B
 I-79	451,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,07 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,04 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,91-6,83 (м, 2H), 6,64 (с, 2H), 6,55 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 2,85 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,76 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,09-1,06 (м, 1H), 0,51-0,46 (м, 2H), 0,19-0,18 (м, 2H).	B

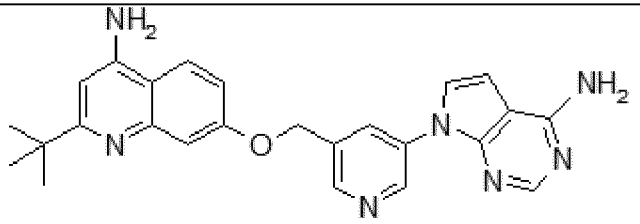
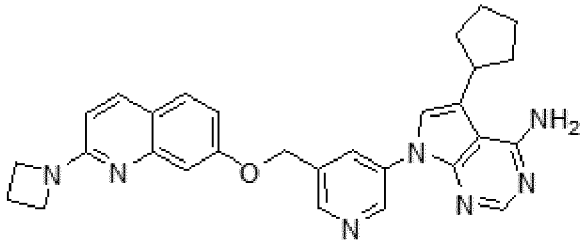
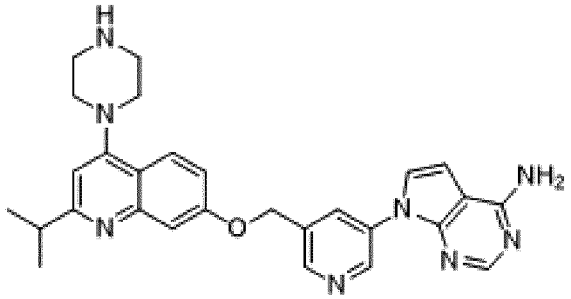
 I-80	449,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,14 (с, 1H), 8,02 (дд, J=6,4, 2,7 Гц, 1H), 7,89- 7,78 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,08-6,88 (м, 2H), 6,85 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B
 I-81	447,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,91 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,09-6,82 (м, 5H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 2,86 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B

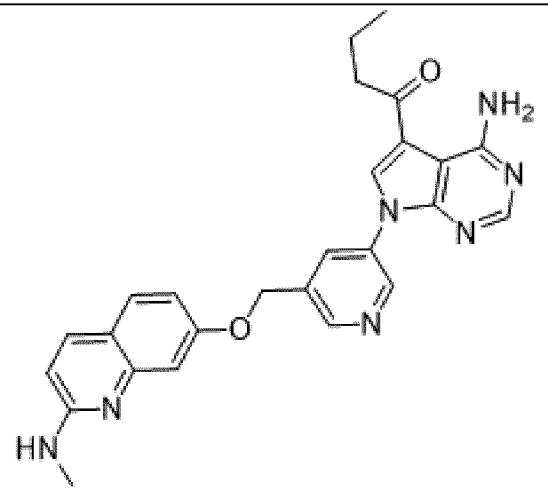
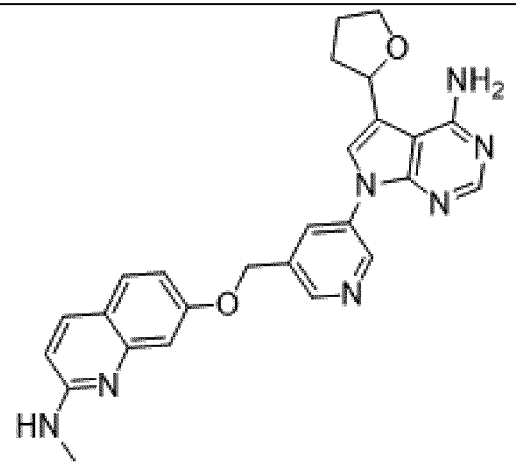
 I-82	461,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,16 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59-7,46 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,09-7,02 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,89-6,86 (м, 1H), 6,57 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B
 I-83	461,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,18 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,80 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,73 (т, J=4,4 Гц, 2H), 7,68 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00-6,88 (м, 2H), 6,84 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B

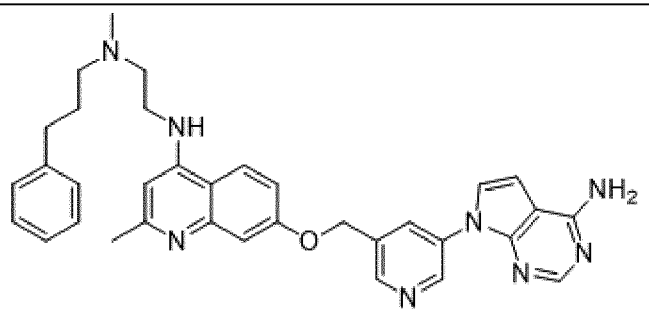
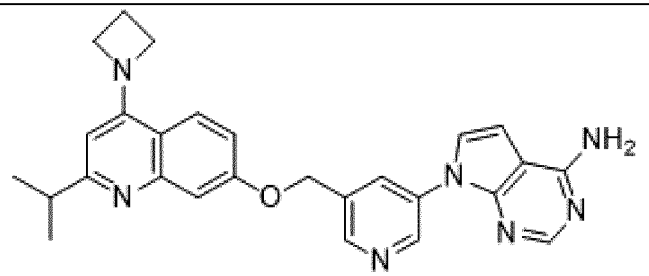
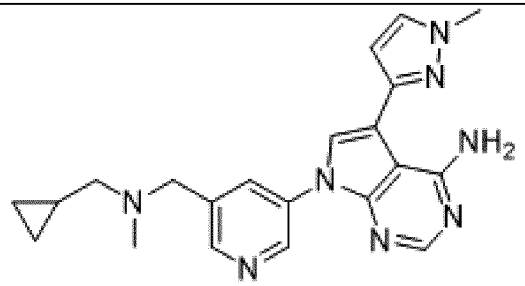
 I-84	432	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. δ 8,64-8,62 (д, J=8,2 Гц,1H), 8,27 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05-8,04 (т, J=2,2Гц, 1H), 7,75-7,73 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,55-7,52 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,48-7,47 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,06-7,05 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 2H), 6,58-6,56 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,33 (s,2H), 2,86-2,85(д, J=4,1 Гц, 3H).	B
 I-85	432,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,83 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,26-7,02 (м, 2H), 6,98-6,87 (м, 2H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 2,86 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B
 I-86	465,7	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,09 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,06-7,05 (м, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,88-6,85 (м, 1H), 6,66 (с, 2H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,48-3,41 (м, 1H), 2,86 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,76-1,57 (м, 6H).	B

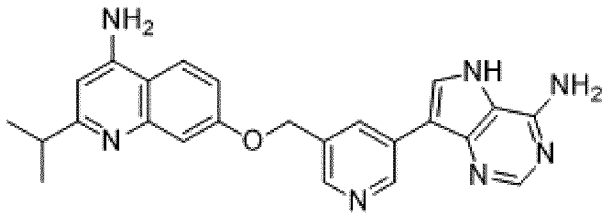
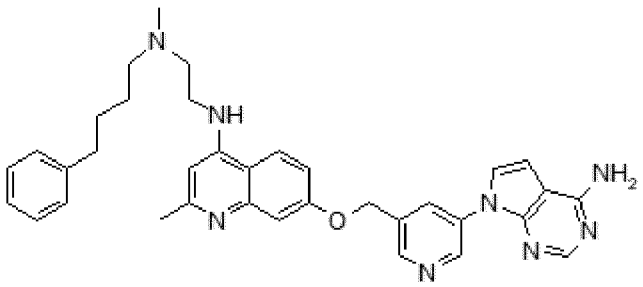
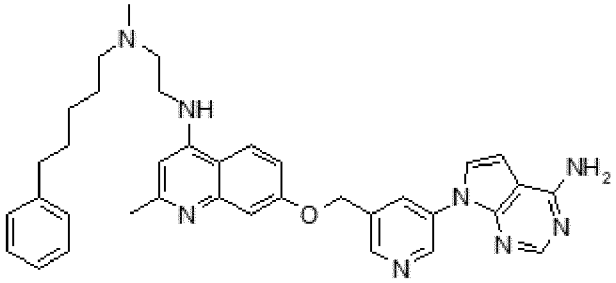
 I-87	431,7	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,16 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,87 (дд, J_1=2,4 Гц, J_2=8,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,4 Гц, 3H).	B
 I-88	385,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,48-8,46 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02-7,99 (м, 1H), 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,24 (с, 3H), 7,05 (с, 2H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,94 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H).	B
 I-89	484,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,99 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=4 Гц, 1H), 7,35 (ушир., 1H), 7,31 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,04 (ушир., 1H), 6,90 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 2,74-2,67 (м, 3H), 2,58-2,51 (м, 3H), 2,23 (с, 6H), 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3H)	B

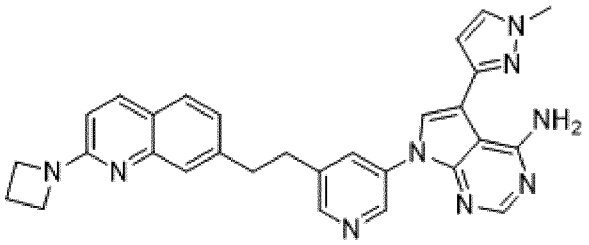
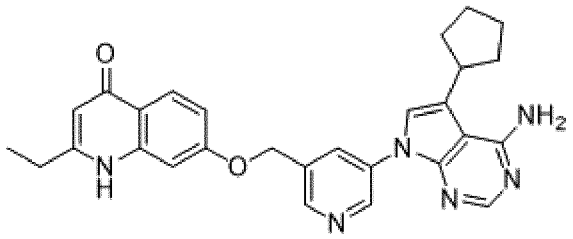
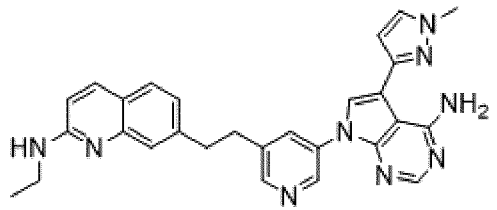
 I-90	498,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 11,38 (с, 1H), 9,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,69 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (с, 2H), 6,58-6,55 (м, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 2,93-2,87 (м, 1H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 6H).	B
 I-91	427,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,52-8,42 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,24 (с, 2H), 7,18 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 2,95-2,87 (м, , 1H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 6H).	B
 I-92	509,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,0 Гц,1H), 8,49-8,50 (м, 1H), 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,71 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,37-7,40 (м, 2H), 7,27 (s,2H), 6,85 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H),5,45 (с, 2H), 3,73-3,77 (м, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,41-2,43 (м, 6H), 2,32-2,38 (м, 4H),2,06-2,11 (м, 1H). 1,87-1,90 (м, 1H).	B

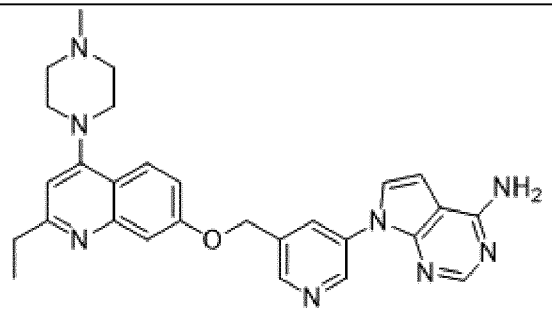
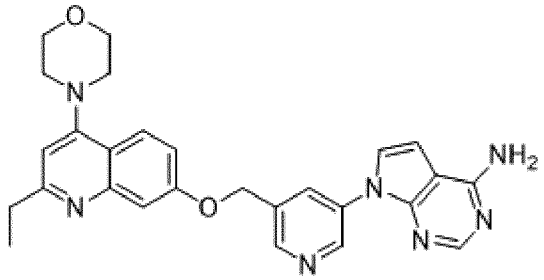
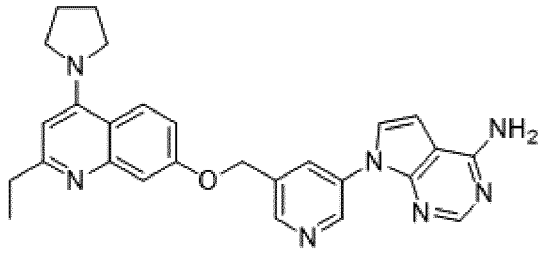
 I-93	440,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,26 (с, 3H), 7,17 (s,,1H), 6,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,58 (с, 2H),5,41 (с, 2H), 1,34 (с, 9H).	B
 I-94	492,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,62 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 6,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,06 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,51-3,38 (м, 1H), 2,39-2,28 (м, 2H), 2,08-2,06 (м, 2H), 1,81-1,55 (м, 6H).	B
 I-95	495,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,48 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,87 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 3H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,12-3,02 (м, 5H), 2,97-2,93 (м, 4H), 1,29 (д, J=6,9 Гц, 6H).	B

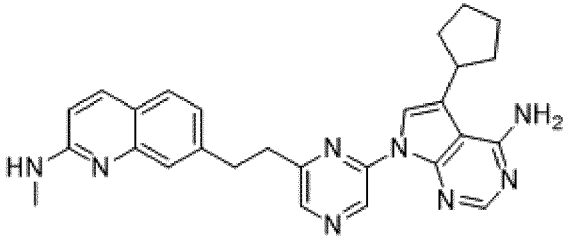
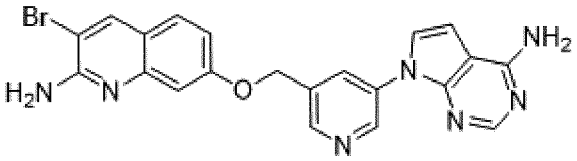
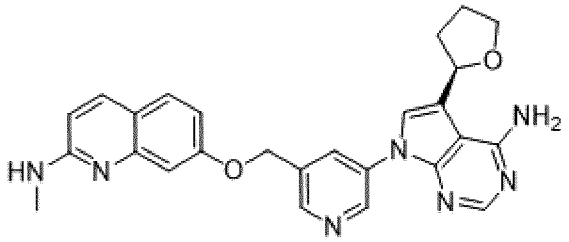
 I-96	468,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,79 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,45 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,69-7,57 (м, 1H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03-6,92 (м, 1H), 6,89 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,99 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H), 1,80-1,60 (м, 2H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H).	B
 I-97	468,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,43 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,12-4,98 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 2,88(д, J=4,8 Гц, 3H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,14-1,96 (м, 3H).	B

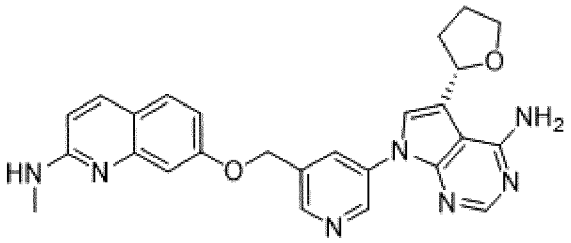
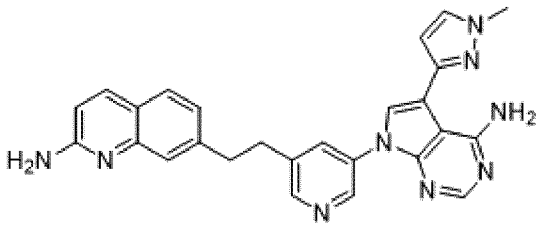
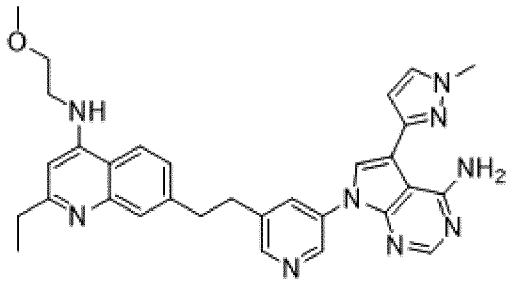
 I-98	573,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,71 (д, J=4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,66 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,51 (т, J=1,6 Гц, 3H), 2,41 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,73-1,65 (м, 2H).	B
 I-99	466,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,48-8,45 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,87 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,07 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,34 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,42-2,36 (м, 2H), 1,26 (д, J=6,9 Гц, 6H).	B
 I-100	389,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (с, 1H), 9,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14(с, 1H), 7,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,69-3,74 (м, 2H), 2,28-2,32 (м, 5H), 0,91-0,93 (м, 1H), 0,46-0,50 (м, 2H), 0,11 (д, J=4,0 Гц, 1H).	B

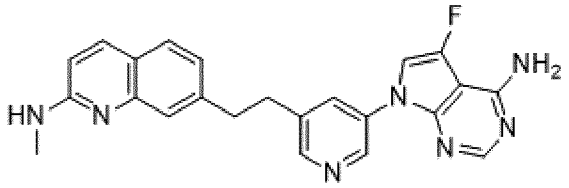
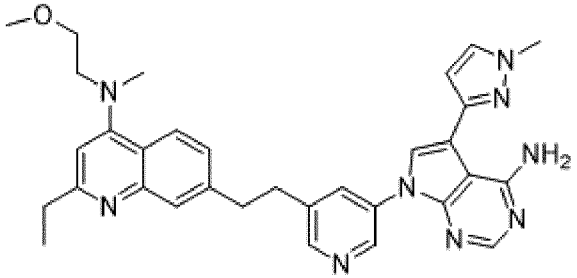
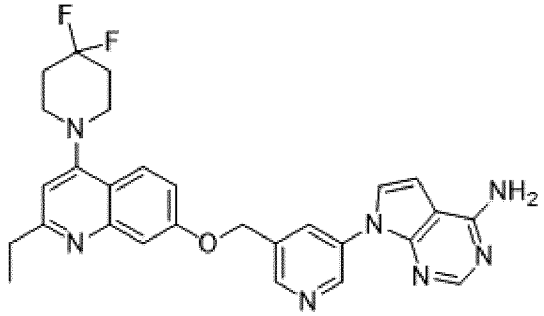
 I-101	426,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 11,37 (с, 1H), 9,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,69 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (с, 2H), 6,61-6,53 (м, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 2,93-2,87 (м, 1H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 6H).	D
 I-102	294,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,16 (с, 3H), 7,70 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 7H), 7,20-7,18 (м, 3H), 6,84 (д, J=3,6 Гц,1H), 6,49 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,63 (с, 1H), 2,42 (т, J=3,4 Гц,4H), 2,39 (с, 5H), 1,51(т, J=3,4 Гц, 2H), 1,42 (м, 2H).	B
 I-103	301,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,48 (т, J=1,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (с, 5H), 8,15 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,30-7,26 (m,6H), 7,25-7,24 (м, 3H), 6,84 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,42 (д, J=2,4 Гц, 2H), 2,51 (т, J=0,8 Гц, 1H), 2,50-2,49 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,49-1,41 (м, 4H), 1,24 -1,23 (м, 2H).	B

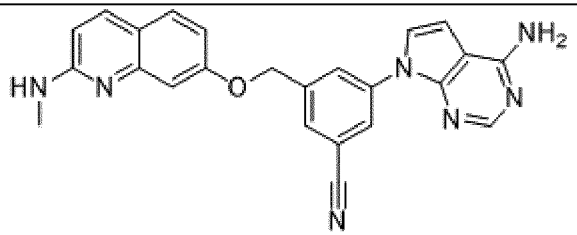
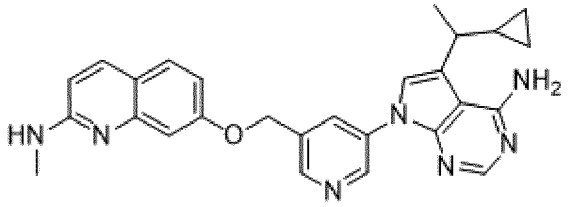
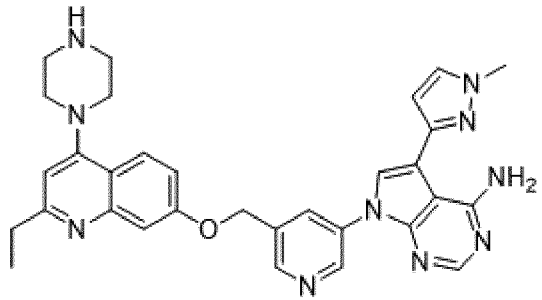
 I-104	502,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (с, 1H), 8,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,21 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 2H), 7,95 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,15 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,05 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,91 (с, 3H), 3,10 (с, 4H), 2,33 (дт, J=14,8, 7,3 Гц, 2H).	C
 I-105	481,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 11,34 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,45 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 3,50-3,41 (м, 1H), 2,60-2,54 (м, 2H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,74-1,60 (м, 6H), 1,23 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-106	490,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (с, 1H), 8,98 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,23 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,0 Гц, 2H), 7,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 6,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,44-3,35 (м, 2H), 3,08 (с, 4H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H).	C

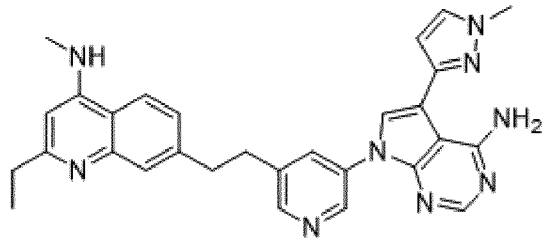
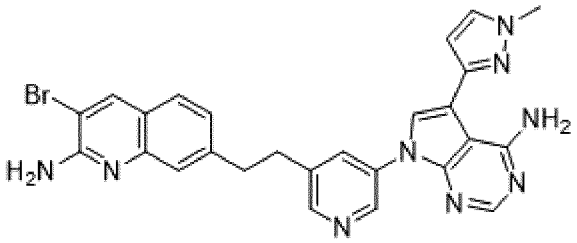
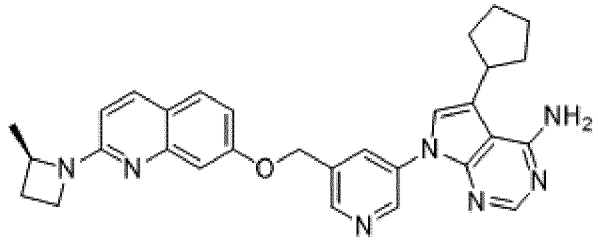
 I-107	495,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,50 (т, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,14 (с, 0,55H), 7,93 (д, J=9,2Гц, 1H), 7,93 (д, J=9,2Гц, 1H), 7,71 (д, J=3,6Гц, 1H),7,46 (д, J=2,4 Гц, 1H),7,22-7,28(м, 3H), 6,89(с, 1H), 6,85 (д, J=3,6 Гц,1H), 5,44(с, 2H), 2,79-3,08 (м, 10H), 2,67-2,72 (м, 3H), 1,30 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-108	482,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,48-8,49 (м, 1H), 8,14 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=4 Гц, 1H),7,44 (д, J=2,8 Гц, 1H),7,22-7,25 (м, 2H), 6,84 (д, J=4 Гц,1H), 6,81(с, 1H), 5,42(с, 2H), 3,84-3,86 (м, 4H), 3,16-3,21 (м, 4H), 2,80-2,86 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-109	466,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,47-8,48 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 0,48H), 8,15 (с, 1H), 7,70 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H),7,08 (дд, J=2,8,9,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,40(с, 2H), 3,64-3,67 (м, 4H), 2,70-2,76 (м, 2H), 1,93-1,98 (м, 4H),1,27 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B

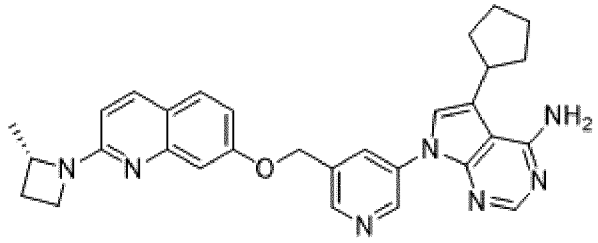
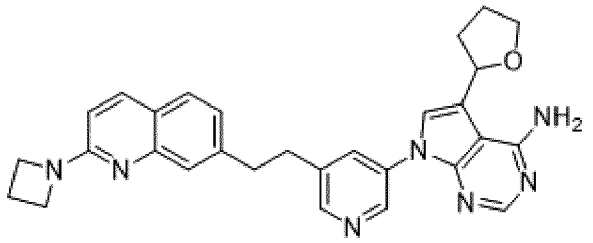
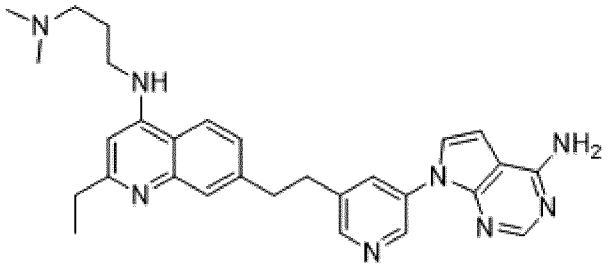
 I-110	465,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,77 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,04 (д, J=8,4 Гц,1H), 6,92 (д,J=4,8 Гц,, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,66 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,24-3,18 (дд, J=17,6, 6,4 Гц, 5H), 2,85(д, J=4,8 Гц, 3H), 2,08-2,03 (м, 2H), 1,74-1,68 (м, 4H), 1,53-1,51 (м, 3H).	C
 I-111	462,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,30-7,20 (ушир., 2H), 7,06-6,95 (м, 2H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,63-6,53 (ушир., 2H), 5,36 (с, 2H).	B
 I-112	468,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,43 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,12-4,98 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 2,88(д, J=4,8 Гц, 3H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,14-1,96 (м, 3H).	B

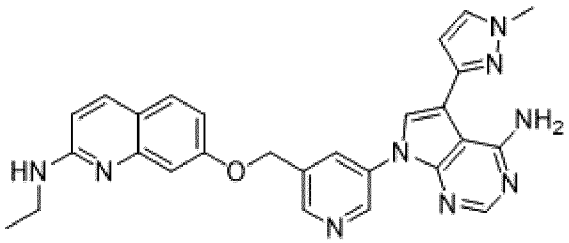
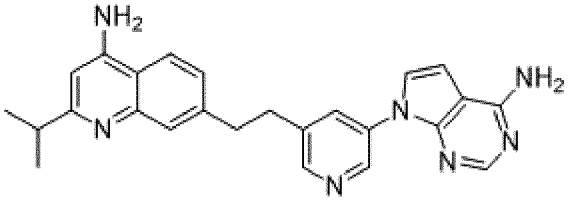
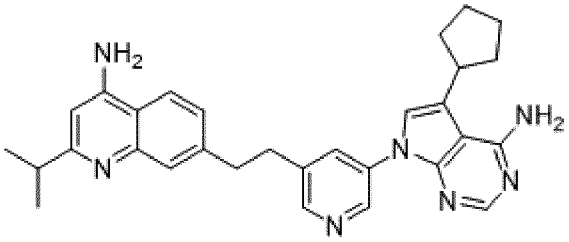
 I-113	468,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,43 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,12-4,98 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 2,88(д, J=4,8 Гц, 3H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,14-1,96 (м, 3H).	B
 I-114	462,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (с, 1H), 8,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,22 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,0 Гц, 2H), 7,81 (дд, J=12,9, 5,5 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,10 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,34 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,09 (с, 4H).	C
 I-115	548,8	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (с, 1H), 8,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,21 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,8 Гц, 2H), 8,06 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,01-6,92 (м, 1H), 6,73 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,59 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,51-3,40 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,12 (с, 4H), 2,70 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H).	C

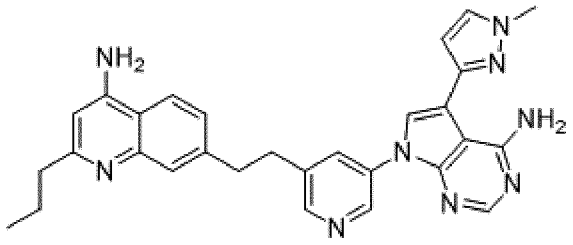
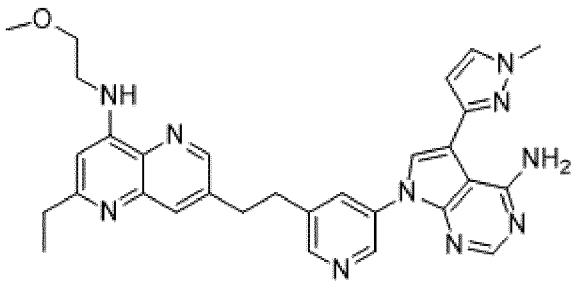
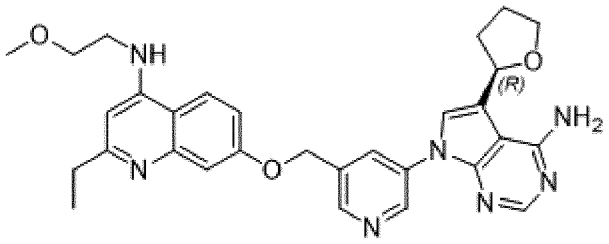
 I-116	414,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,18-8,12 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 7,07 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 6,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,06 (с, 4H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H).	C
 I-117	562,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (с, 1H), 8,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,21 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,65 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,41 (т, J=5,5 Гц, 3H), 3,15 (с, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,80 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,33-1,24 (м, 3H).	C
 I-118	516,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,09-9,08 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,46-7,45 (м, 1H), 7,24-7,23 (м, 3H), 6,86-6,84 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 3,33-3,25 (м, 4H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,26 (с, 4H), 1,29 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B

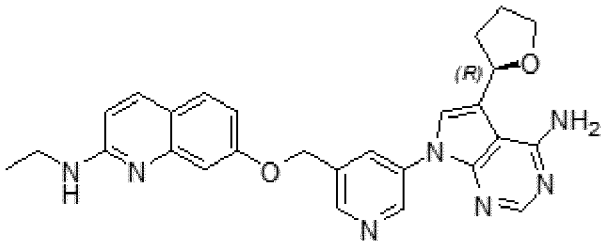
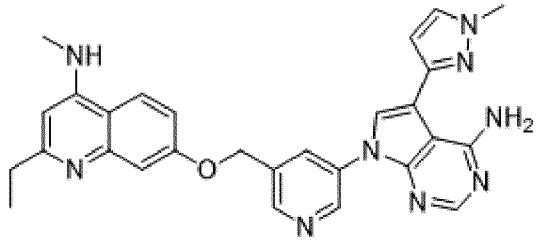
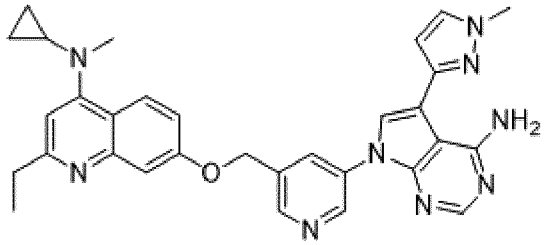
 I-119	422,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,42 (д, J=13,4 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,30-7,20 (ушир., 2H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 2H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B
 I-120	466,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,11 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,43 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,70 (с, 2H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 2,88 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,79-2,72 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,12 (дд, J=12,3, 4,0 Гц, 1H), 0,53-0,41 (м, 2H), 0,22-0,19 (м, 2H).	B
 I-121	561,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (ушир. с, 1H), 9,13 (д, 1H), 8,53 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15(с, 1H), 7,88(д, J=9,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2 Гц, 1H), 7,43 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,41(ушир. с, 1H) 7,21 (дд, J=2,8 Гц, 9,2 Гц 1H), 6,77 (д, J=2,0 Гц 1H), 6,74 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,05-2,95 (м, 8H), 2,81 (кв, J=7,2 Гц,14,8 Гц 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц 3H).	B

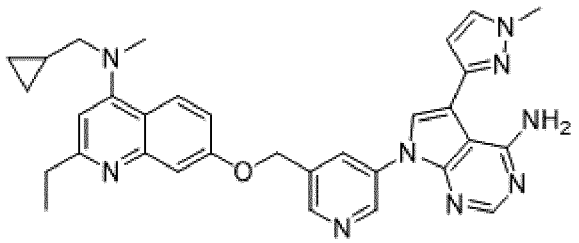
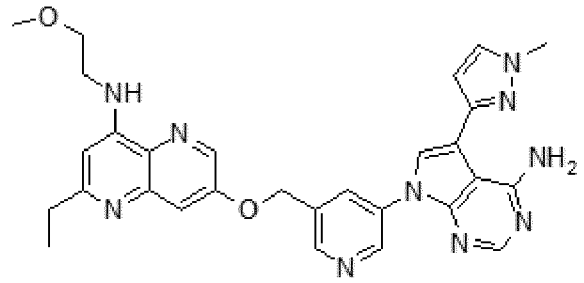
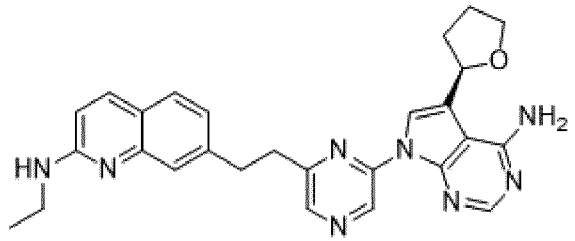
 I-122	504,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,5 Гц, 2H), 8,00 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 2,87 (д, J=3,9 Гц, 4H), 2,72 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,5 Гц, 3H).	C
 I-123	540,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,21-9,12 (ушир., 1H), 8,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,20 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,13-8,11 (м, 2H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43-7,37 (ушир., 1H), 7,35-7,33 (ушир., 1H), 7,18 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 6,73 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,63-6,57 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,09 (с, 4H).	C
 I-124	506,4	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J=1,6 Гц,1H), 8,43-8,44 (м, 1H),8,13 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,4,1,6 Гц,1H), 6,75 (ушир. с, 2H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H),5,38 (с, 2H), 4,41-4,46 (м, 1H), 3,98-4,04 (м, 1H), 3,86-3,92 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 1H), 1,95-2,13 (м, 4H), 1,58-1,77 (м, 6H),1,50(д, J=3,2 Гц, 3H)	B

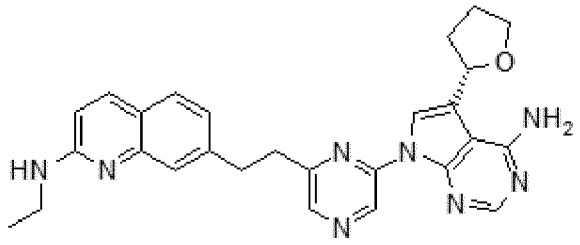
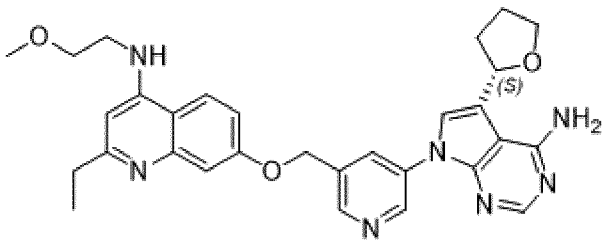
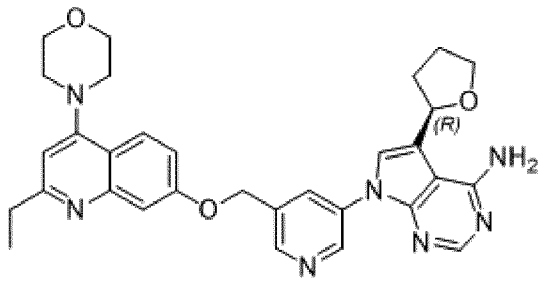
 I-125	506,4	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J=1,6 Гц,1H), 8,43-8,44 (м, 1H),8,13 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,4, 1,6 Гц,1H), 6,75 (ушир. с, 2H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,51-3,44 (м, 1H), 2,13-1,95 (м, 4H), 1,77-1,58 (м, 6H), 1,50 (д, J=3,2 Гц, 3H)	B
 I-126	492,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц,1H), 8,15(с, 1H), 8,11 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,45(с, 1H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,04 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,05 (т, J=7,2 Гц, 4H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,08 (с, 4H), 2,43-2,36 (м, 2H), 2,34-1,97 (м, 4H).	C
 I-127	495,4	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,92 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,25-8,15 (м, 2H), 8,14-8,10 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,70-7,52 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,81 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,41-3,35 (м, 2H), 3,20-3,04 (м, 4H), 2,76 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,44 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,90-1,72 (м, 2H), 1,27 (т, J=7,6 Гц, 3H).	C

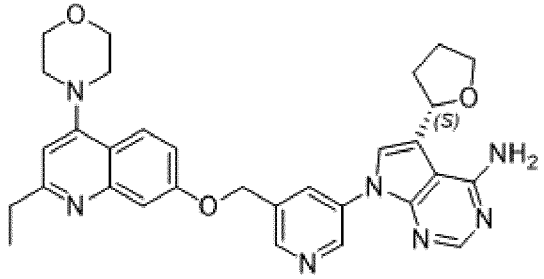
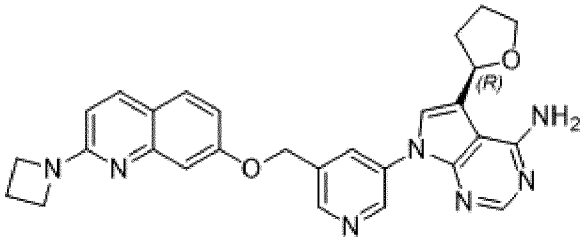
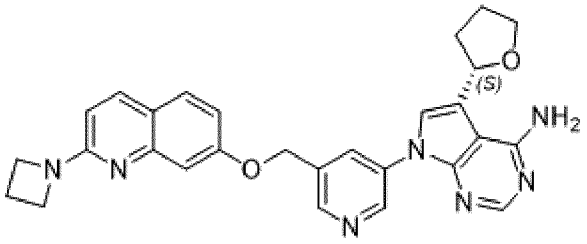
 I-128	492,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (ушир. с, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (т, J=2,0 Гц, 1H),8,26 (с, 1H), 8,15(с, 1H), 7,79(д, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (ушир.д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (ушир.д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42(ушир. с, 1H) , 7,09 (д, J =2,4 Гц, 1H), 6,95-6,87 (м, 2H), 6,78 (д, J=2,0 Гц 1H), 6,57 (т, J=4,8 Гц 1H), 5,37 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,39 (кв, J=7,2 Гц,14,8 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H).	B
 I-129	424,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,17 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=4,5, 2,6 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,81 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,64 (с, 2H), 6,42 (с, 1H), 3,11 (с, 4H), 2,91 (дт, J=13,7, 6,9 Гц, 1H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 6H).	C
 I-130	492,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,96 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 2H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=29,1 Гц, 4H), 6,42 (с, 1H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,10 (с, 4H), 2,91 (дт, J=13,7, 6,9 Гц, 1H), 2,06 (д, J=5,1 Гц, 2H), 1,84-1,51 (м, 6H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 6H).	C

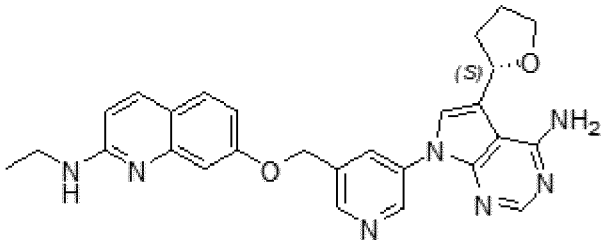
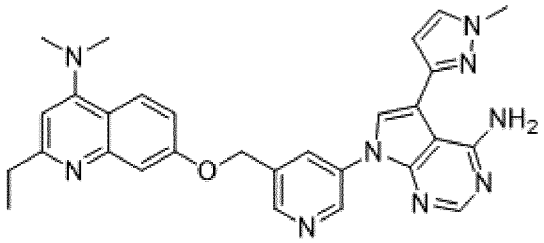
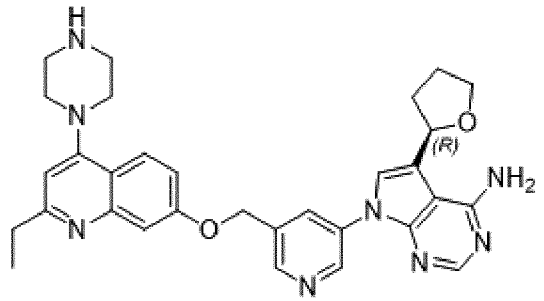
 I-131	252,7	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (с, 1H), 8,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,13 (д, J=7,7 Гц, 2H), 8,01 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,70 (с, 2H), 6,39 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,12 (с, 4H), 2,64-2,57 (м, 2H), 1,69 (дд, J=15,0, 7,4 Гц, 2H), 0,91 (т, J=7,3 Гц, 3H).	C
 I-132	549,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (ушир., 1H), 8,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,24-8,23 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,37 (ушир., 1H), 7,11-7,08 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,61-3,58 (м, 2H), 3,49-3,45 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,22-3,15 (м, 4H), 2,77-2,71 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3H)	C
 I-133	270,8	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,45 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,14-6,93 (м, 4H), 6,30 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=15,3, 6,8 Гц, 1H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,58 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,44 (дд, J=11,1, 5,5 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,69 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,28 (дд, J=12,8, 5,8 Гц, 1H), 2,09-1,99 (м, 3H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B

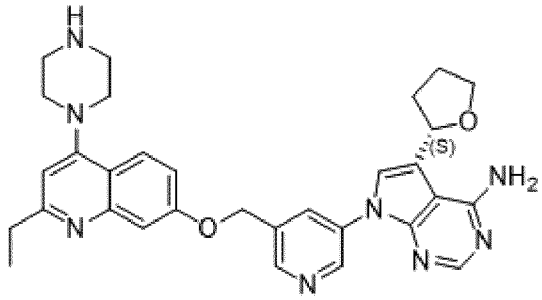
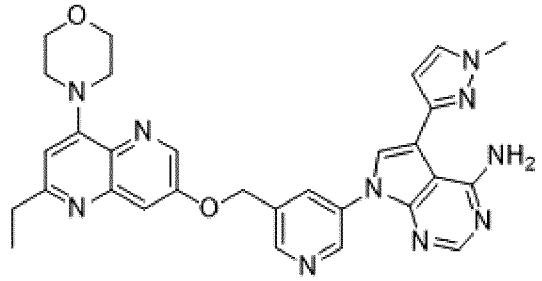
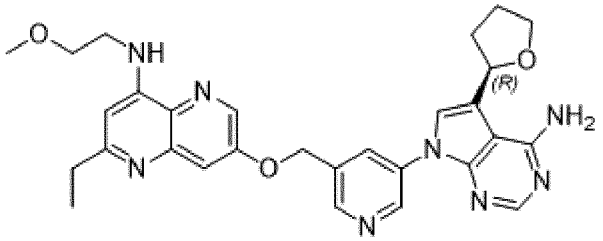
 I-134	482,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,43 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12-6,91 (м, 3H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,08-5,06 (м, 1H), 4,03-3,84 (м, 2H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,30 (с, 1H), 2,29-2,27 (м, 1H), 2,12-1,96 (м, 3H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H).	B
 I-135	506,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,6 Гц,1H), 8,51-8,52 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2 Гц, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,29 (д, J=4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,5,6 Гц, 2H), 6,78(д, J=2,4 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,86 (д, J=8,8 Гц, 3H), 2,70 (дд, J=14,4,7,6 Гц, 2H),1,23-1,28 (м, 3H).	B
 I-136	546,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,21(ушир., 1H), 9,17 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 2,86-2,81 (м, 3H), 1,34 (т, J=7,6 Гц,3H), 0,84-0,80(м, 2H), 0,49-0,45 (м, 2H)	B

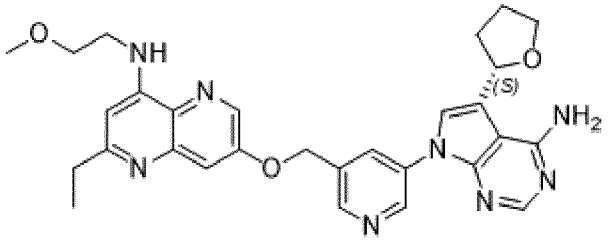
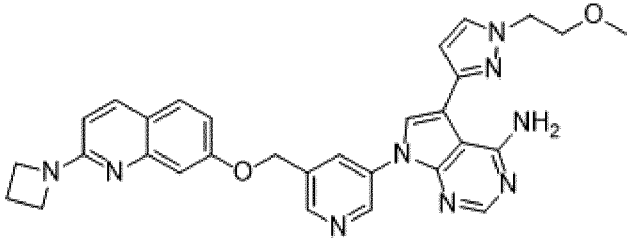
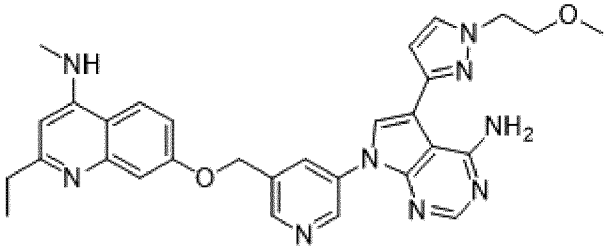
 I-137	560,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (с, 1H), 9,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,2 Гц 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,39 (д, J=2 Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 6,78 (д, J=1,6 Гц, 2H), 5,44 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,33 (с, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,84-2,79 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,20-1,08 (м, 1H), 0,54 (д, J=8,4 Гц, 2H), 0,21 (д, J=3,2 Гц, 2H).	B
 I-138	551,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,19 (ушир. с, 1H), 9,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,55 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,42 (ушир. с, 1H), 7,01 (т, J=5,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,60 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,49-3,45 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,77-2,71 (м, 2H), 1,27 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-139	481,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,76 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,11-7,09 (м, 3H), 6,76-6,69 (м, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,03-4,96 (м, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 2H), 3,26-3,19 (м, 4H), 2,29-2,23 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H).	C

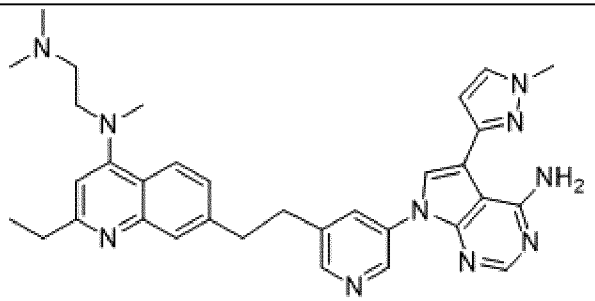
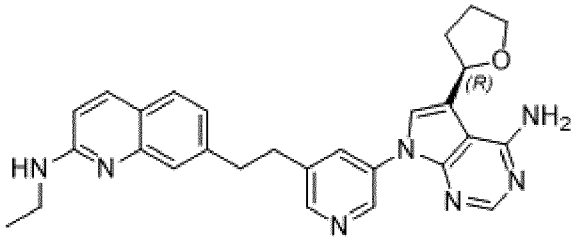
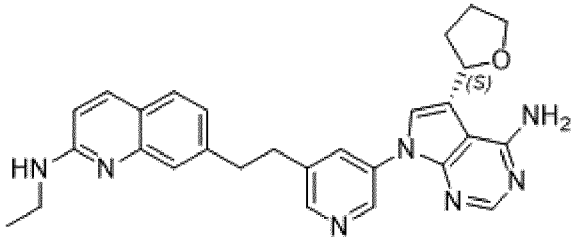
 I-140	481,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,76 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,11-7,09 (м, 3H), 6,76-6,69 (м, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,03-4,96 (м, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 2H), 3,26-3,19 (м, 4H), 2,29-2,23 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H).	C
 I-141	540,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,45 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,18-6,95 (м, 4H), 6,33 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=15,1, 6,6 Гц, 1H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,59 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,45 (дд, J=11,0, 5,5 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,70 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,34-2,24 (м, 1H), 2,11-1,97 (м, 3H), 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-142	552,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,09 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,46-8,47 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,45 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,00-7,05 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,04-5,08 (m,1H), 3,92-4,00 (м, 2H), 3,64-3,86 (м, 4H), 3,12-3,13 (м, 4H), 2,83 (дд, J=15,2,7,6 Гц, 2H), 2,24-2,33 (м, 1H), 1,99-2,11 (м, 3H),1,27-1,31(м, 3H)	B

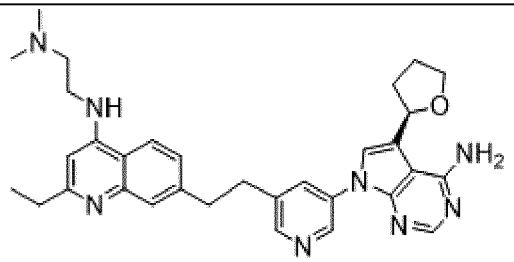
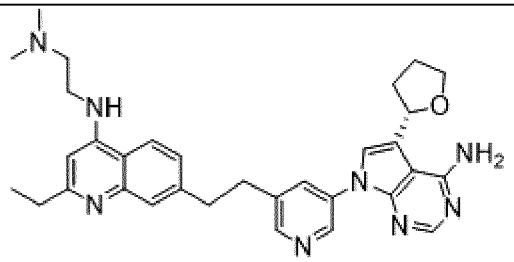
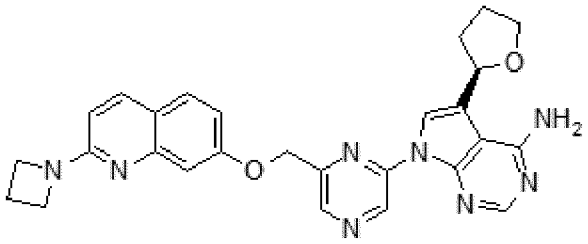
 I-143	552,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,09 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,47-8,46 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,45 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,05-7,00 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,08-5,04 (m,1H), 4,00-3,92 (м, 2H), 3,64-3,86 (м, 4H), 3,13-3,12 (м, 4H), 2,83 (дд, J=15,2,7,6 Гц, 2H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 3H),1,31-1,27(м, 3H)	B
 I-144	494,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,44 (т, J=2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,8, 1H), 7,15 (д, J=5,6, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,95 (дд, J=8 Гц, 2 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,2 Гц, 1H), 4,07 (т, J=7,4 Гц, 4H), 4,01-3,86 (м, 2H), 2,38-2,32 (м, 2H), 2,31-1,99 (м, 4H).	B
 I-145	494,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,43 (т, J=2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,8, 1H), 7,15 (д, J=5,6, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,95 (дд, J=8 Гц, 2 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,2 Гц, 1H), 4,07 (т, J=7,4 Гц 4H), 4,01-3,86 (м, 2H), 2,38-2,32 (м, 2H), 2,31-1,99 (м, 4H).	B

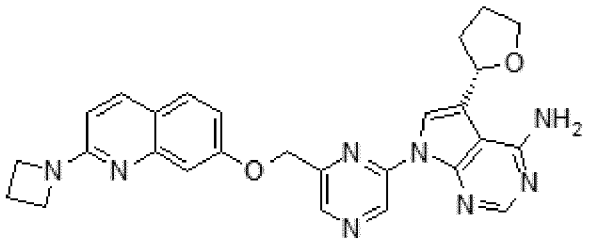
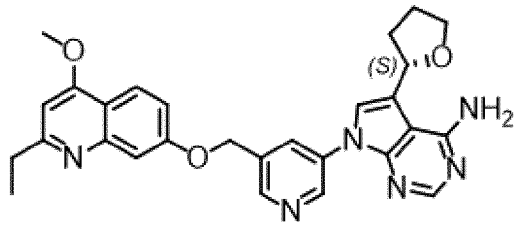
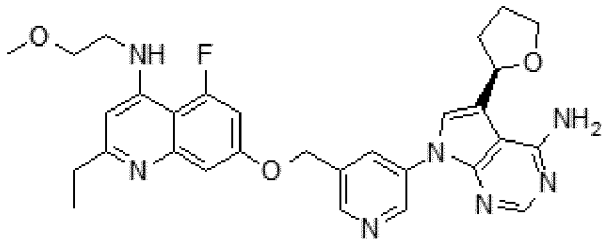
 I-146	482,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,07 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,79-7,66 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 6,88 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,06-5,05 (м, 1H), 4,06-3,78 (м, 2H), 3,48-3,36 (м, 2H), 2,28-2,27 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H).	B
 I-147	520,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,18 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,24-7,14 (м, 1H), 6,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,97 (с, 6H), 2,79 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-148	551,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,46 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,88(д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=2,8 Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,05 (ушир. с, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,00-3,86 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 8H), 2,81 (кв, J=7,2 Гц, 14,8 Гц 2H), 2,30-2,00 (м, 4H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).	B

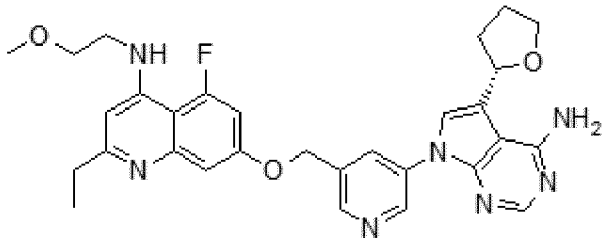
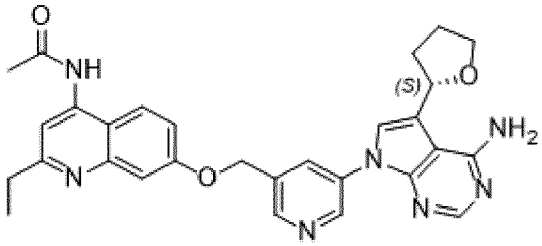
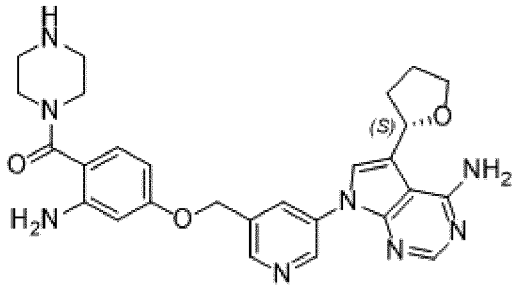
 I-149	551,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,47 (т, J=2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,92 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,45 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,81 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,19 (с, 8H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,32-2,30 (м, 1H), 2,08-2,05 (м, 3H), 1,30 (т, J=3,8 Гц, 3H).	B
 I-150	563,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (ушир., 1H), 9,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,62 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,55-8,54 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79-7,78 (м, 2H), 7,42 (ушир., 1H), 6,79-6,77 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,83-3,81 (м, 4H), 3,64-3,62 (м, 4H), 2,85-2,78 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,2Гц, 3H).	B
 I-151	541,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,48 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,69 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,04 (ушир. с, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,45 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,00-3,86 (м, 2H), 3,59 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,48(т, J=5,6 Гц, 2H), 3,30 (с, 1H), 2,74 (кв, J=7,6 Гц,13,6 Гц, 2H), 2,30-2,00 (м, 4H), 1,27 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B

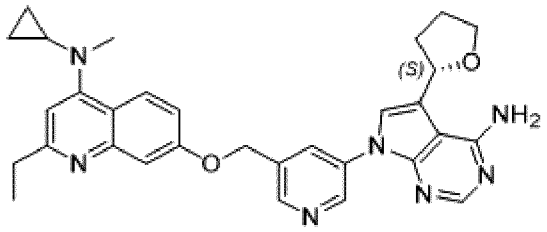
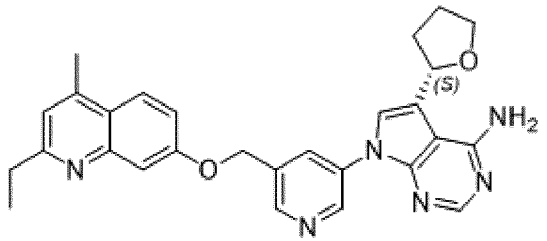
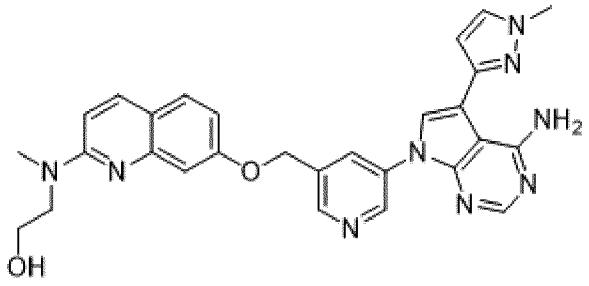
 I-152	541,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2 Гц, 1H), 8,53 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,48 (т, J=4,4 Гц, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,68 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,05 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,98-3,96 (m 1H), 3,89-3,87 (м, 1H), 3,60 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,33 (д, J=9,6 Гц, 3H), 2,76 (дд, J=15,2, 7,6 Гц, 2H), 2,32-2,29 (м, 1H), 2,07-2,05 (м, 3H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-153	587,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,18 (с, 1H), 9,13 (д, J=2 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,16 (д, J=2 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,33 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,07 (т, J=7,2 Гц, 4H), 3,72 (т, J=5 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,43-2,31 (м, 2H).	B
 I-154	550,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,25-9,14 (м, 1H), 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,55-8,45 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21-8,17 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,25-7,10 (м, 1H), 6,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,31-6,25 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,33 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,90 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,73 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B

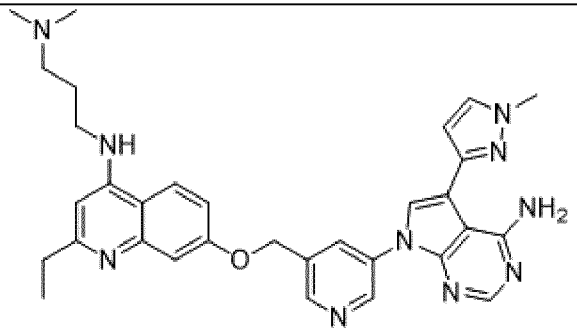
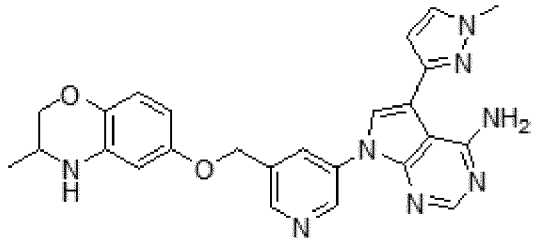
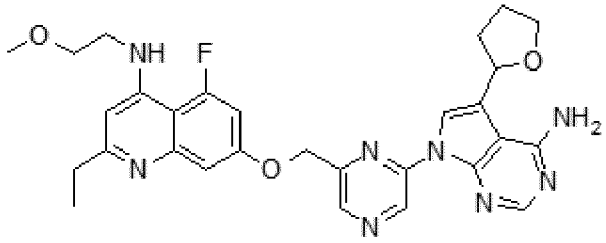
 I-155	575,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (ушир., 1H), 8,97 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,4 Гц, 1H),7,8 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,40-7,37 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,15 (с, 4H), 2,99 (с, 3H), 2,80 (кв, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,33 (с, 2H), 2,15-2,24 (м, 6H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H).	C
 I-156	480,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,52 (д, J=8 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,07 (дд, J=8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,95 (т, J=5,2 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,04 (т, J=6 Гц, 1H), 3,99-3,88 (м, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,27-2,01 (м, 3H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H).	C
 I-157	480,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,52 (д, J=8 Гц, 1H), 7,39(с, 1H), 7,07 (дд, J=8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,95 (т, J=5,2 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,03 (т, J=6 Гц, 1H), 3,99-3,88 (м, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,27-2,01 (м, 4H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H).	C

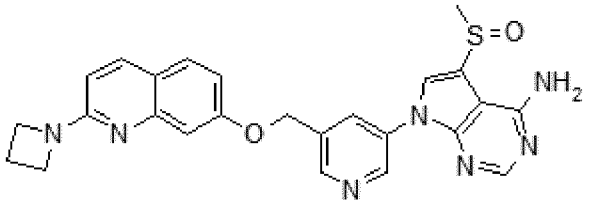
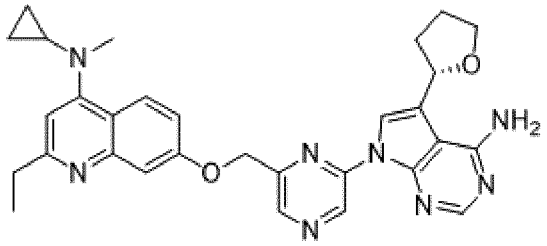
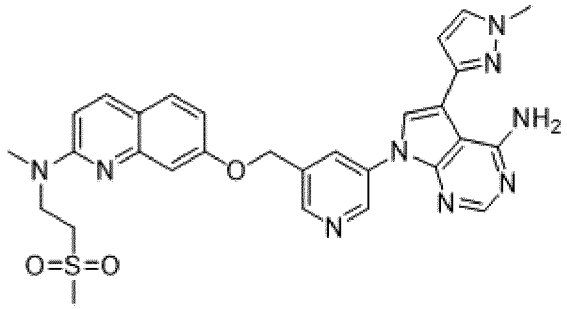
 I-158	551,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,17-8,09 (м, 4H), 7,58 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,55-7,35 (м, 1H), 7,02 (с, 2H), 6,66-6,46 (м, 1H), 5,04 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,92-3,85 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 4H), 3,20-3,06 (м, 3H), 2,85-2,70 (м, 2H), 2,73-2,58 (м, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,10-1,95 (м, 3H), 1,35-1,23 (м, 3H).	C
 I-159	551,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,17-8,09 (м, 4H), 7,58 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,55-7,35 (м, 1H), 7,02 (с, 2H), 6,66-6,46 (м, 1H), 5,04 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,92-3,85 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 4H), 3,20-3,06 (м, 3H), 2,85-2,70 (м, 2H), 2,73-2,58 (м, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,10-1,95 (м, 3H), 1,35-1,23 (м, 3H).	C
 I-160	495,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,96 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,15 (с, 3H), 7,00 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,04 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,07 (с, 4H), 4,00-3,95 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 1H), 2,34-2,31 (м, 2H), 2,26 (с, 1H), 2,50-1,98 (м, 2H), 1,93-1,86 (м, 1H).	B

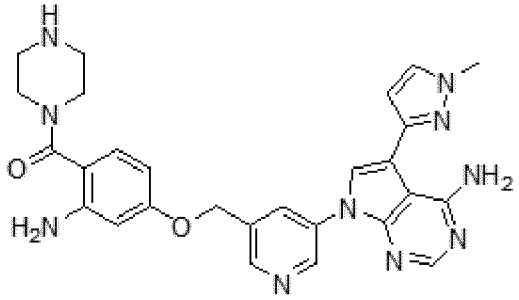
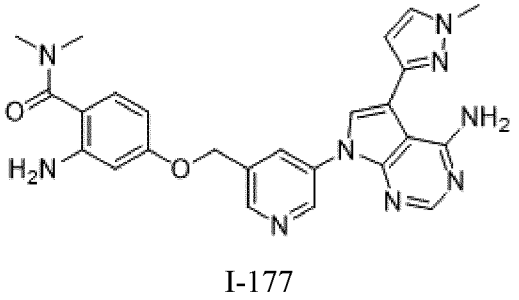
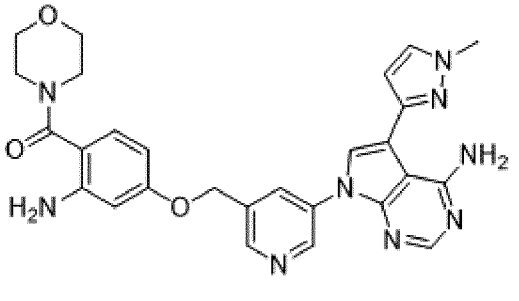
 I-161	495,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,96 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,15 (с, 3H), 7,00 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,04 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,07 (с, 4H), 4,00-3,95 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 1H), 2,34-2,31 (м, 2H), 2,26 (с, 1H), 2. 5-1,980 (м, 2H), 1,93-1,86 (м, 1H).	B
 I-162	497,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2 Гц 1H), 8,46 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,4 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,98-3,87 (м, 2H), 2,87-2,81 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,27-2,01 (м, 4H), 1,30 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-163	558,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ м. д. 9,09 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,44 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,96 (дд, J=15,4, 2,4 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,99-3,95 (м, 1H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,60 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,46-3,42 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,34-2,30 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 3H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B

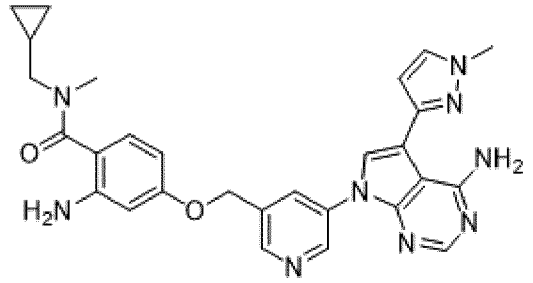
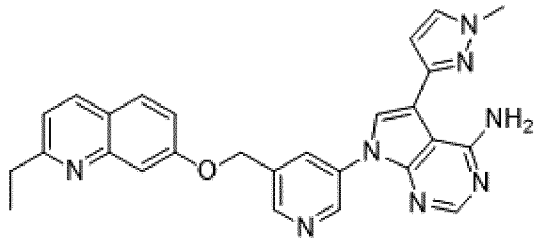
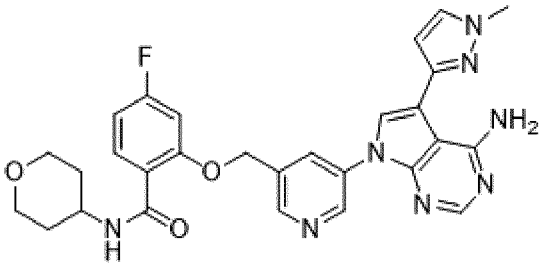
 I-164	558,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ м. д. 9,09 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,44 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,96 (дд, J=15,4, 2,4 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,99-3,95 (м, 1H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,60 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,46-3,42 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,34-2,30 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 3H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-165	524,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 10,10 (с, 1H), 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,47 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,25(д, J=9,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,48(д, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,8 Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,05 (ушир. с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,98-3,88 (м, 2H), 2,83 (кв, J=7,6 Гц, 15,2 Гц 2H), 2,33-2,32 (m,1H), 2,23 (с, 3H), 2,03-2,01 (м, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).	B
 I-166	514,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (т, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,05(ушир. с, 2H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,27 (дд, J=2,4 Гц, 8,4 Гц 1H), 5,31(с, 2H), 5,17(с, 2H), 5,06(т, J=6,8 Гц, 1H), 4,00-3,86 (м, 2H), 3,3(т, J =4,4 Гц, 4H), 2,65 (т, J=4,4 Гц, 4H), 2,33-1,99 (м, 4H).	B

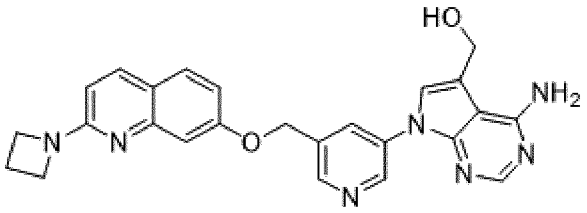
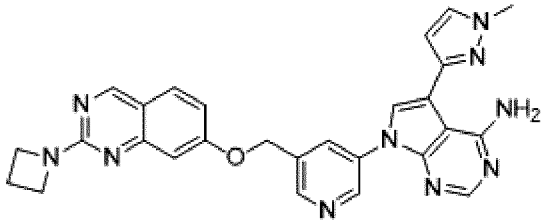
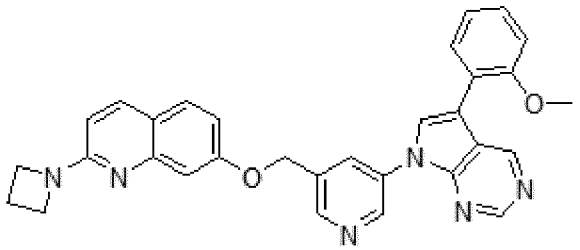
 I-167	536,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71(с, 1H), 7,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=2,4, 9,2Гц, 1H), 7,05 (ушир. с, 2H), 6,87(с, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,06 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,01-3,86 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,80 (кв, J=7,6, 15,2Гц, 3H), 2,34-2,02 (м, 4H), 1,29(т, J =7,6 Гц, 3H), 0,791 (дт, J=7,2, 12,0Гц, 2H), 0,44 (д.кв, J=4,4, 6,8 Гц, 2H).	B
 I-168	581,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2 Гц, 1H), 8,47 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,17(с, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=9,2, 2,4Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,06 (т, J=2,4 Гц, 1H), 3,99-3,88 (м, 2H), 2,84 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,01 (м, 4H), 1,29 (т, J=7,4 Гц, 3H).	B
 I-169	523,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 7,18 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,50 (т, J=4,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,94-6,90 (м, 2H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,70-3,67 (м, 2H), 3,63-3,61 (м, 2H), 3,17 (с, 3H).	B

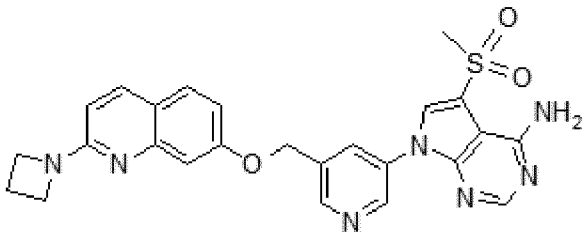
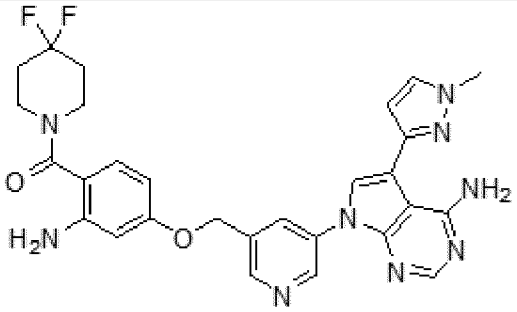
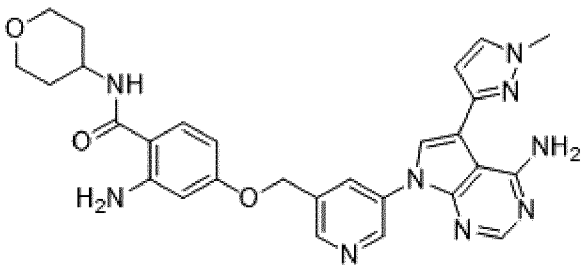
 I-170	289,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,15 (т, J=10,2 Гц, 2H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (с, 2H), 7,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,72 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,38 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-171	469,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,18 (с, 1H), 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6. 19-6,16 (м, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,06 (д, J=10,1 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,57-3,52 (м, 7,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 1H), 1,05 (д, J=6,3 Гц, 3H).	B
 I-172	559,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 8,36 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=14,5, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,69-6,65 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,04 (т, J=6,6 Гц, 1H), 3,99-3,93 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,61 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,50-3,44 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,74-2,68 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,04-1,92 (м, 3H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B

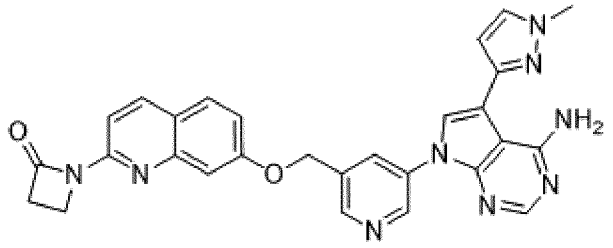
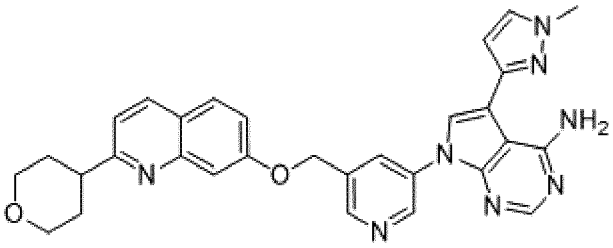
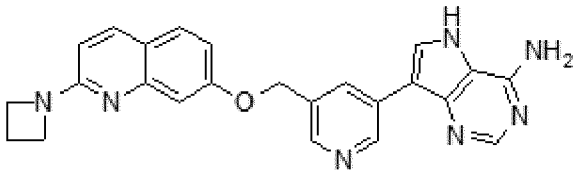
 I-173	486,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,41 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,2 Гц, 2H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 2H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,07 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 2H).	B
 I-174	537,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,96 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,94 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,20-7,17 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,04 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,98-3,87 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,82-2,76 (м, 3H), 2,51-2,24 (м, 1H), 2,03-1,99 (м, 2H), 1,87(с, 1H), 1,30-1,23 (м, 3H), 0,80-0,79 (м, 2H), 0,44 (с, 2H).	B
 I-175	585,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,20 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,16 (д, J=2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J =8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,07 (т, J=7 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,49 (т, J=7 Гц, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,07 (с, 3H).	B

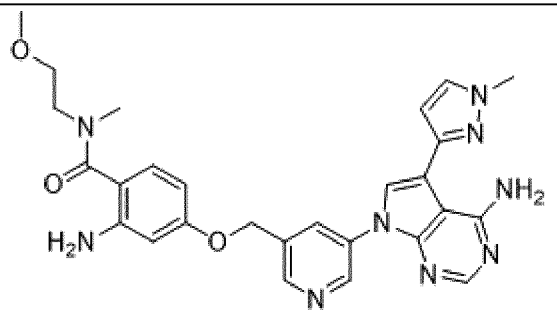
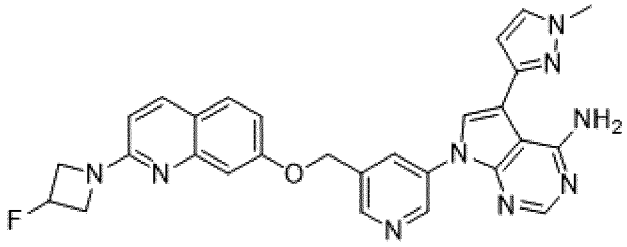
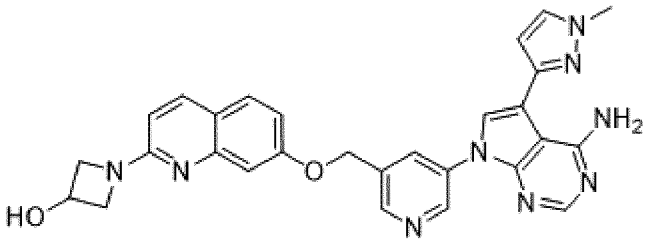
 I-176	525,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,18 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,46 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,78 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,95 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,33-5,31 (m 2H), 5,19 (с, 2H), 3,92-3,86 (м, J=7,8 Гц, 4H), 3,38 (с, 5H), 2,71-2,67 (м, 4H).	B
 I-177	484,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,18-9,17 (ушир., 1H), 9,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,46 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,45-7,39 (ушир., 1H), 6,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,92 (с, 6H).	B
 I-178	526,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,19-9,18 (ушир., 1H), 9,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,46 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,44-7,39 (ушир., 1H), 6,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,40 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,62-3,55 (м, 4H), 3,45-3,44 (м, 4H).	B

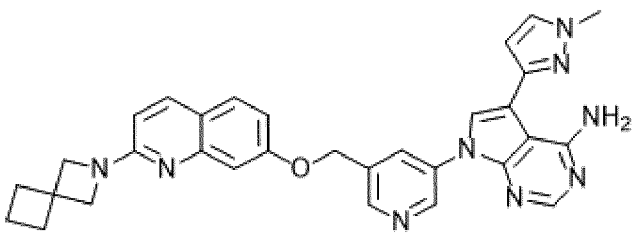
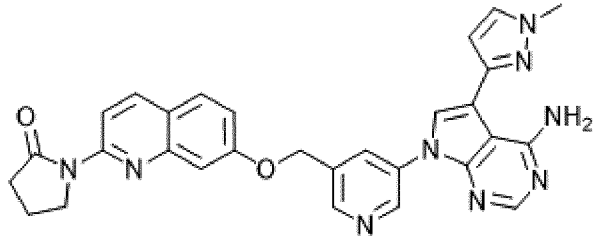
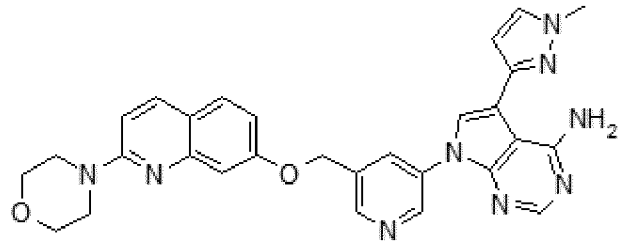
 I-179	524,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,24-9,15 (ушир., 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,47 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,46-7,38 (ушир., 1H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,40 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,22-3,14 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 1,01-0,91 (ушир., 1H), 0,47-0,42 (м, 2H), 0,16-0,09 (м, 2H).	B
 I-180	477,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,19 (ушир., 1H), 9,13 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,54-8,53 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (ушир., 1H), 7,31-7,29 (м, 2H), 6,78 (д, J=2 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,91-2,89 (м, 2H), 1,30 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-181	543,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,15 (с, 1H), 9,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,53 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,27 (дд, J=11,2, 2,4 Гц, 1H), 6,93-6,92 (м, 1H), 6,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,51-3,50 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 3,49-3,48 (м, 2H), 3,19-3,18 (м, 2H), 1,55 (д, J=9,6 Гц, 2H), 1,21-1,20 (м, 2H).	B

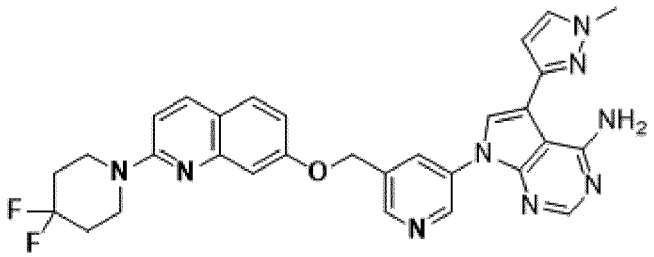
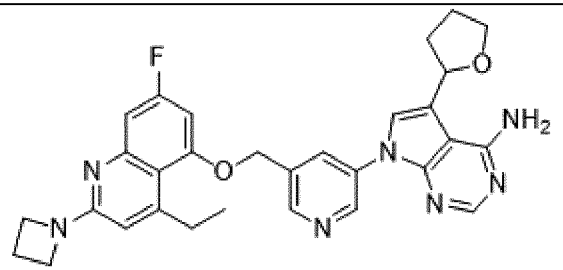
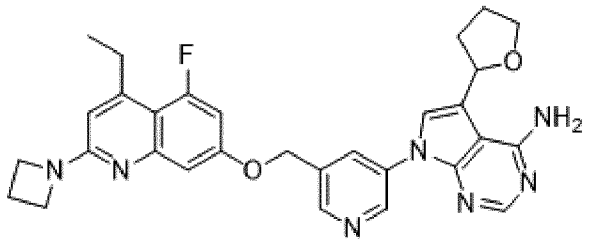
 I-182	454,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,42 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14(с, 3H), 6,95 (дд, J=2,4 Гц 8,8Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,91 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,36(с, 2H), 4,67 (д, J=2,4 Гц, 2H), 4,06(т, J=7,2 Гц, 4H), 2,38-2,31 (м, 2H).	B
 I-183	505,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (с, 1H), 9,01 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,45 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,25 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,33 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,14-4,05 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,57 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,20-2,11 (м, 2H).	B
 I-184	515,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 2H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 7,10 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,07 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,87 (с, 3H), 2,39-2,33 (м, 2H).	A

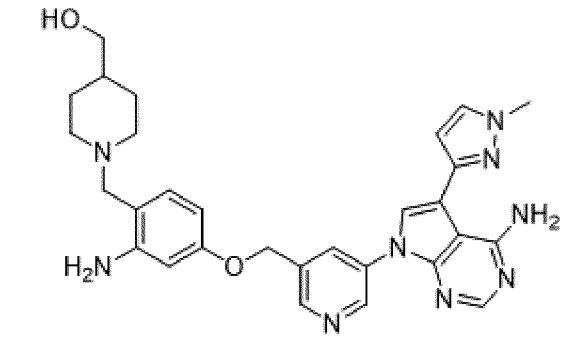
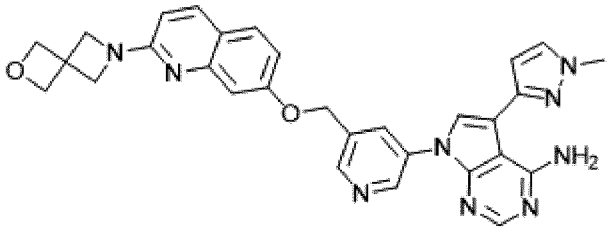
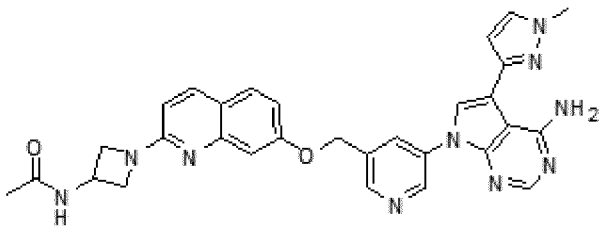
 I-185	502,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,41 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,07 (т, J=7,2 Гц, 4H), 3,38 (с, 3H), 2,39-2,32 (м, 2H).	B
 I-186	561,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,20 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,46 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,30 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,53 (с, 4H), 2,02-1,98 (м, 4H).	B
 I-187	540,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,23 (с, 1H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,89 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,58 (с, 2H), 6,35 (д, J=2,8 Гц,1H), 6,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,91 (с, 4H), 3,89 (д, J=4,0 Гц, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,31 (с, 1H), 1,38 (д, J=2,0 Гц, 2H), 1,29-1,28 (м, 2H).	B

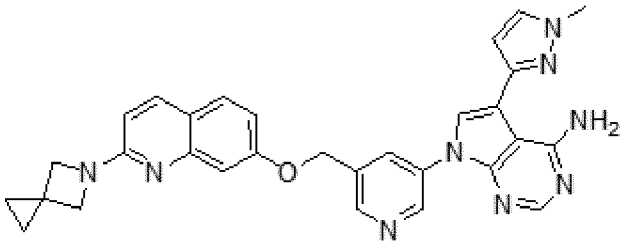
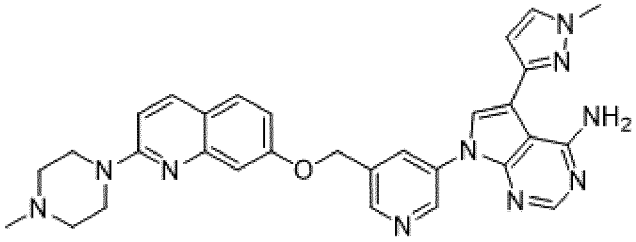
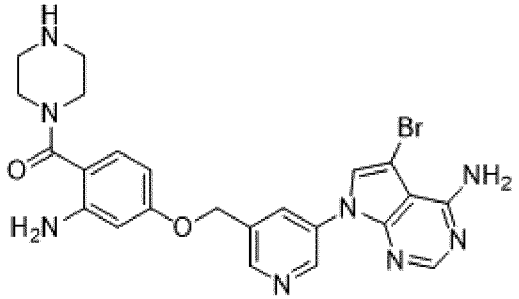
 I-188	518,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,19 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д,J=1,6 Гц, 1H), 8,53 (т, J=2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=6 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,81 (т, J=4,6 Гц, 2H), 3,15 (т, J=4,6 Гц, 2H).	B
 I-189	533,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,20 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,54 (т, J=2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,36 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 2H), 6,68 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,00-3,97 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,52-3,41 (м, 2H), 3,12-3,07 (м, 1H), 1,90-1,84 (м, 4H).	B
 I-190	424,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 11,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,67 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,85 (с, 2H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,07 (т, J=7,4 Гц, 4H), 2,37-2,32 (м, 2H).	D

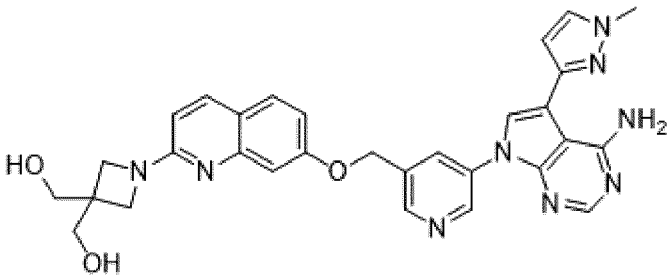
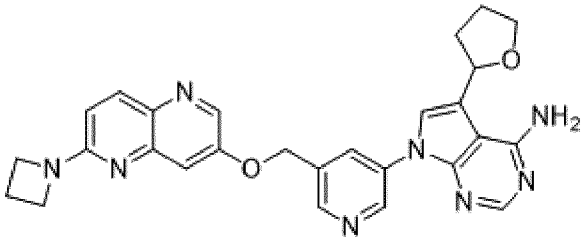
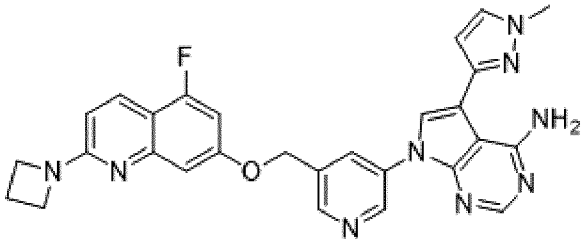
 I-191	528,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,23-9,16 (ушир., 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,47-8,46 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,39 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,53-3,45 (м, 4H), 3,22 (с, 3H), 2,92 (с, 3H).	B
 I-192	522,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2 Гц, 1H), 8,50 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,60-5,39 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,46-4,36 (м, 2H), 4,17-4,08 (м, 2H), 3,90 (с, 3H)	B
 I-193	520,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,18 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,71 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,62-4,58 (м, 1H), 4,28 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,82-3,78 (м, 2H).	B

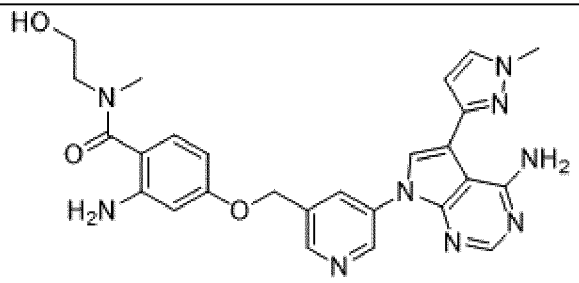
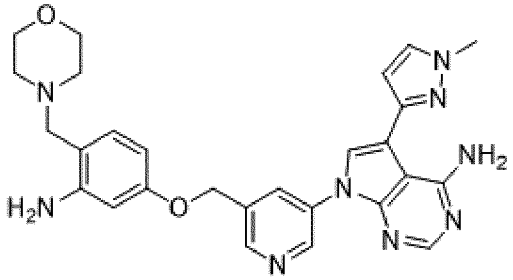
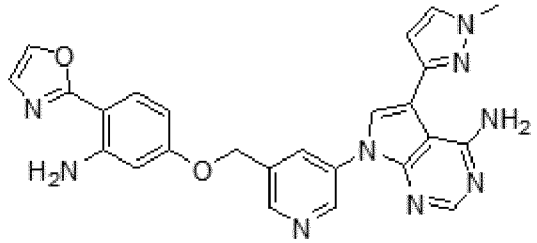
 I-194	544,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,20 (ушир. с, 1H), 9,15 (д, J=2,4 Гц 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (ушир. с, 1H), 7,14 (д, J =2,4 Гц, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,77 (д, J=2,0 Гц 1H), 6,52 (д, J=8,8 Гц 1H), 5,38 (с, 2H), 4,00 (с, 4H), 3,91 (с, 3H), 2,19 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,83(р, J=7,6, 15,2 Гц, 2H).	B
 I-195	532,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,19 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,53 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,39 (с, J=9,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,86 (с, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (м, J=2,4, 2H), 5,45 (с, 2H), 4,14 (т, J=7 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,64 (т, J=8 Гц, 2H), 2,12-2,05 (м, 2H).	B
 I-196	534,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,22 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,72 (с, 4H), 3,64 (с, 4H).	B

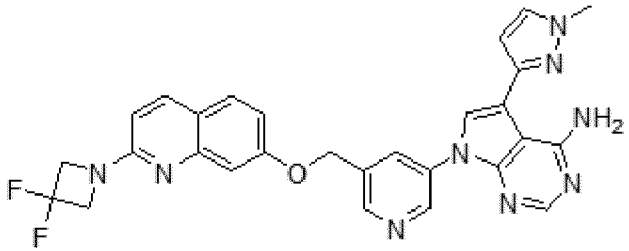
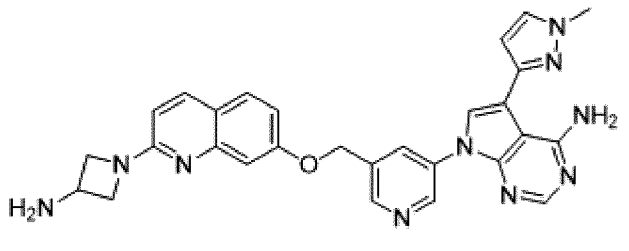
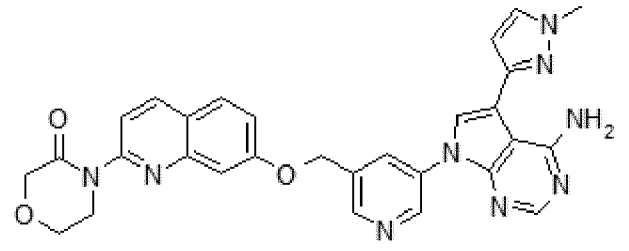
 I-197	568,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ м. д,9,25 (ушир., 1H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,51-8,49 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (ушир., 1H), 7,19-7,16 (м, 1H), 7,02 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,87-3,84 (м, 4H), 2,06-1,98 (м, 4H)	B
 I-198	541,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,58 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,10 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,05 (с, 2H), 6,18 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,06 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,00-3,98 (м, 4H), 3,96 (т, J=18,8 Гц, 1H), 2,90 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,32 (с, 1H), 2,04-2,03 (м, 5H), 1,16 (т, J=7,6Гц, 1H), 1,02 (т, J=8,0 Гц, 3H).	B
 I-199	541,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,84 (д, J=15,2 Гц, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,06 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,00-3,98 (м, 1H), 3,93-3,92 (м, 1H), 3,90-3,83 (м, 2H), 3,83-3,76 (м, 1H), 2,72-2,71 (м, 2H), 2,51-2,28 (м, 1H), 2,06-2,05 (м, 3H), 2,04-2,03 (м, 2H), 1,17 (с, 1H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H).	B

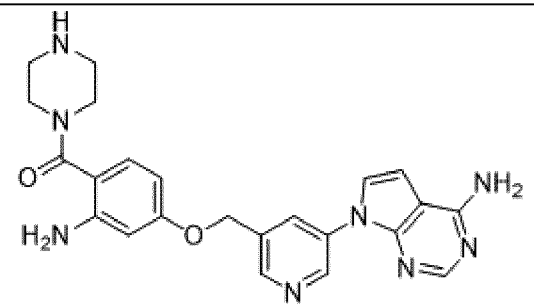
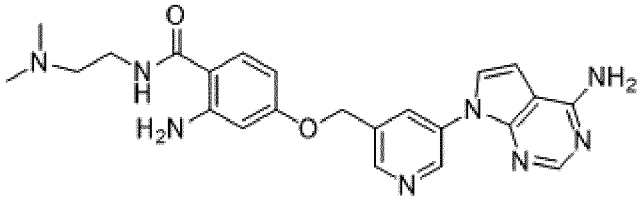
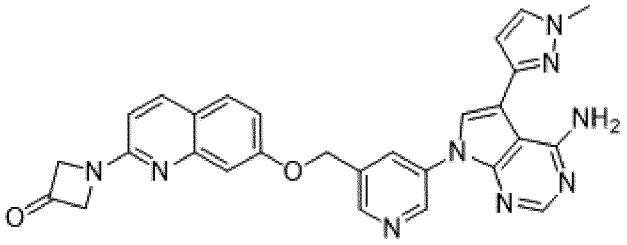
 I-200	540,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (ушир., 1H), 9,10 (s,1H), 8,63 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,42 (ушир., 1H), 6,83 (ушир., 1H), 6,78 (с, 1H), 6,33(с, 1H), 6,21 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,36 (ушир., 2H), 5,15(с, 2H), 4,43 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,34-3,32 (м, 2H), 3,23 (т, J=6,7Гц, 2H), 2,82-2,73 (m,2H), 1,93-1,74 (m,2H), 1,63 (д, J=12 Гц, 2H), 1,41-1,31(м, 1H), 1,12-1,06 (м, 2H).	B
 I-201	546,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,19 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,6 Гц,1H), 8,50 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,17 (д, J =2,4 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,0Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,74 (с, 4H), 4,23 (с, 4H), 3,91 (с, 3H).	B
 I-202	561,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,19 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,57 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (д, J=3,4 Гц, 2H), 7,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,18 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,32 (т, J=8,1 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,88-3,84 (м, 2H), 1,84 (с, 3H).	B

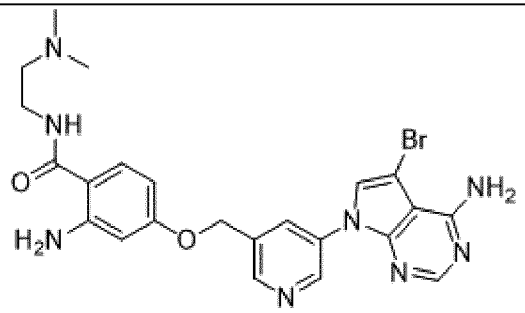
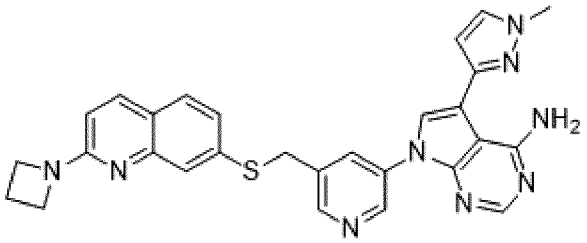
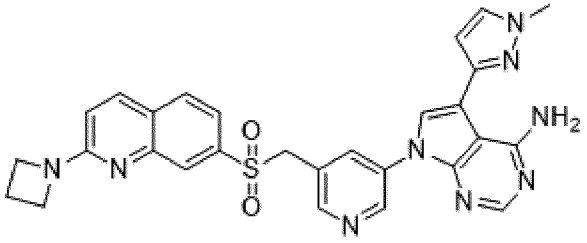
 I-203	530,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,19 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,51 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,14 (с, 4H), 3,92 (с, 3H), 0,69 (с, 4H).	B
 I-204	547,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,19 (ушир., 1H), 9,12 (s,1H), 8,70 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (ушир., 1H), 7,15(с, 1H), 7,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=11,2 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,69 (ушир., 4H), 2,52-2,50 (м, 4H). 2,21 (с, 3H).	B
 I-205	524,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,42-8,34 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,30 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,80-5,35 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,70-3,58 (с, 4H), 3,15 (с, 4H).	B

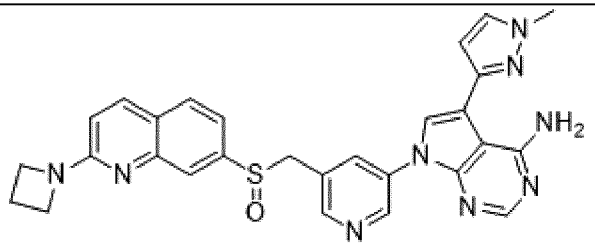
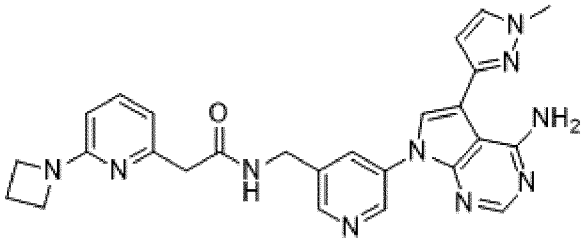
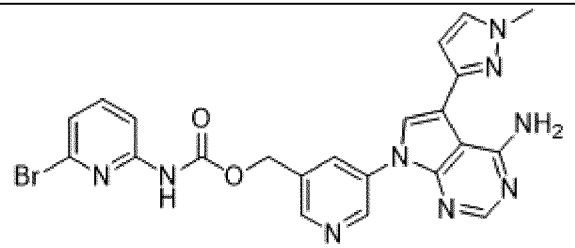
 I-206	582,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,19 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,50 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (д, , J=6,8 Гц, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,79 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,16 (с, 1H), 3,96 (м, 9H), 3,66 (д, J=4,8 Гц, 2H).	B
 I-207	495,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,52-8,41 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 6,40 (д, J=9,9 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,12- 4,98 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,80 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,11-1,96 (м, 3H), 1,94-1,79 (м, 2H).	B
 I-208	523,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,20-9,19 (м, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50-8,49 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,83 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=11,6 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,12-4,07 (м, 3H), 3,92 (с, 4H), 2,36-2,32 (m,2H).	B

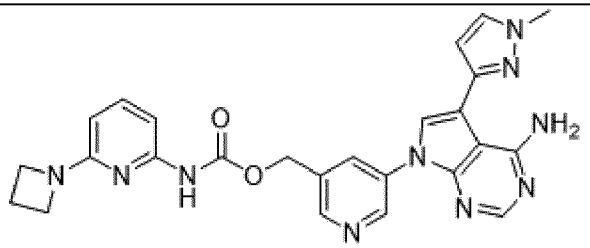
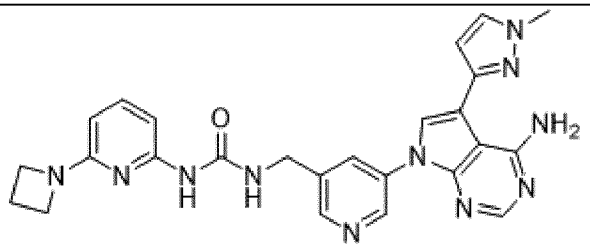
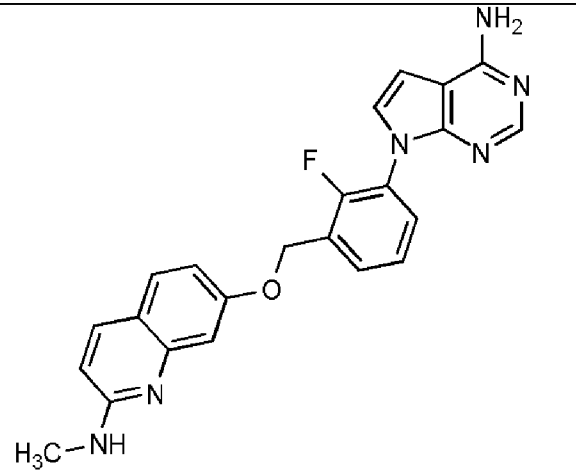
 I-209	514,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,19 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,54-8,36 (м, 4H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,33-6,21 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,60-3,50 (м, 2H), 2,94 (с, 3H).	B
 I-210	512,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,19 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,35(с, 1H), 6,22 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,30 (ушир. с, 2H), 5,16 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,55(с, 4H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,38-2,33 (м, 4H).	B
 I-211	480,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,48-8,47 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,33 (д, J=0,7 Гц, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,39 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,92 (с, 3H).	B

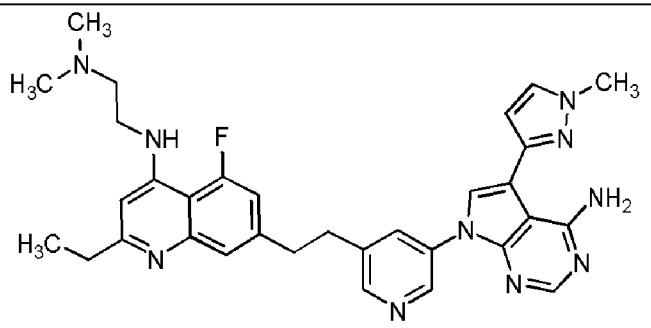
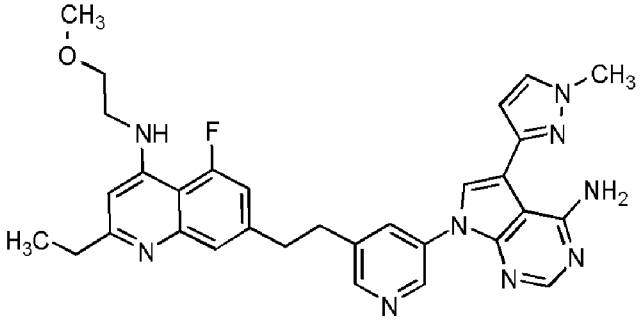
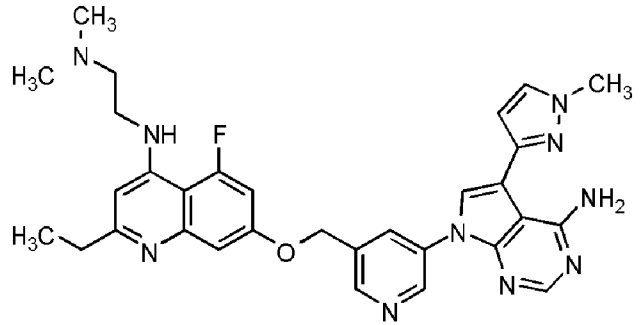
 I-212	540,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,51 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,51 (т, J=12,5 Гц, 4H), 3,92 (с, 3H).	B
 I-213	519,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (ушир., 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,50-8,49 (м, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (ушир., 1H), 7,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,23 (т, J=7,8 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,34-3,31 (м, 2H).	B
 I-214	548,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,19 (ушир. с, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,54(т, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,42 (ушир. с, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,13-4,10 (м, 2H), 4,05-4,03 (м, 2H), 3,92 (с, 3H).	B

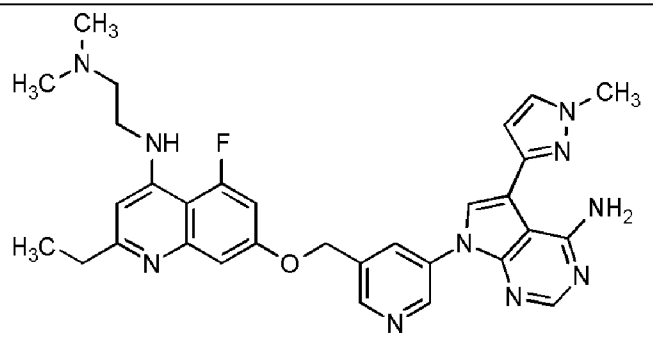
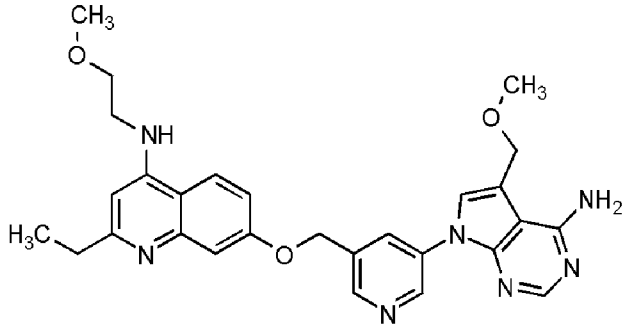
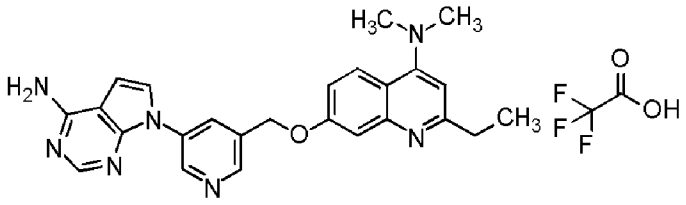
 I-215	445,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,62 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,26 (с, 2H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,43-3,37 (m,4H), 2,71-2,60 (м, 4H).	B
 I-216	447,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,41-8,40 (м, 1H), 8,16 (д, J=4,2 Гц, 2H), 8,02-7,99 (м, 1H), 7,69 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 6,85 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,61-6,57 (м, 1H), 6,34 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,24 (дд, J=6,4 Гц 8,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,34-3,30 (м, 2H), 2,55-2,53 (м, 2H), 2,30 (с, 6H).	B
 I-217	518,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,18 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,02(с, J=9,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,25 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,79 (д, J=11,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,93 (с, 4H), 3,91 (с, 3H).	B

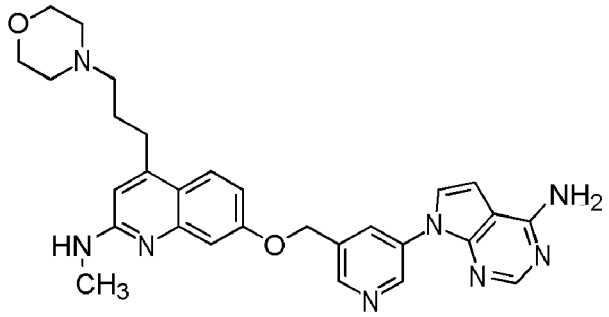
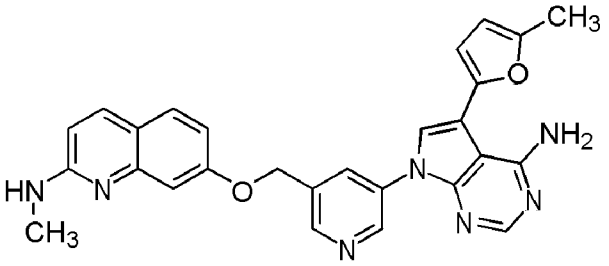
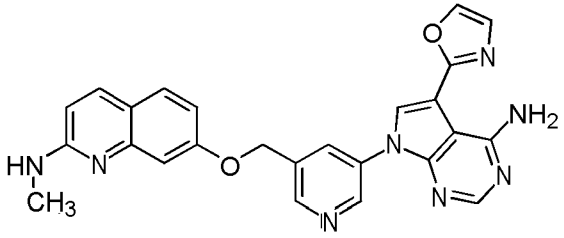
 I-218	525,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ м. д. 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,34 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,60-3,57 (м, 1H), 2,87 (с, 6H).	B
 I-219	520,6	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,24 (ушир., 1H), 8,98 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,79 (д, J=2 Гц, 1H), 7,69-7,68 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (ушир., 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 6,74 (д, J=2 Гц, 1H), 6,69-6,68 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,15 (ушир., 4H), 3,91 (с, 3H), 2,39-2,33 (м, 2H)	G
 I-220	551,4	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,14 (ушир., 1H), 9,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2 Гц, 1H), 8,12-8,11 (м, 1H), 8,06 (д, J=8 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7. 85 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,0 Гц 1,6 Гц, 1H), 7,38 (ушир., 1H), 6,81 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,07 (т, J=7,6 Гц, 4H), 3,92 (с, 3H), 2,34-2,30 (м, 2H)	G

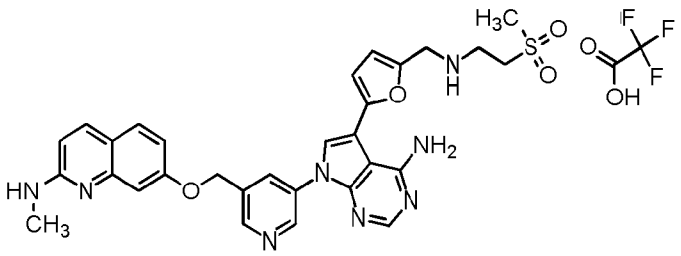
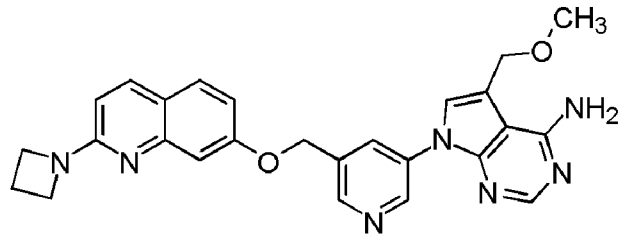
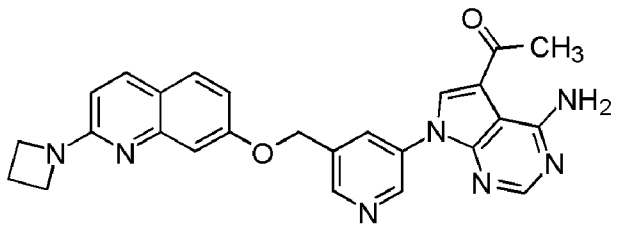
 I-221	535,8	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,05-8,99 (м, 1H), 8,19-8,16 (м, 4H), 8,20-8,02 (м, 2H), 7,88-7,85 (м, 3H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 6,81-6,80 (м, 1H), 6,75-6,74 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,34-2,32 (м, 2H)	G
 I-222	495,0	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,16 (ушир., 1H), 8,95 (с, 1H), 8,69-8,65 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,18 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H) , 6,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,55 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,43 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,79-3,75 (м, 4H), 3,49 (с, 2H), 2,17-2,13 (м, 2H)	F
 I-223	520,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 10,73 (с, 1H), 9,19-9,10 (м, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,39 (ушир. с, 1H), 7,29 (д, J=8 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,91 (с, 3H).	F

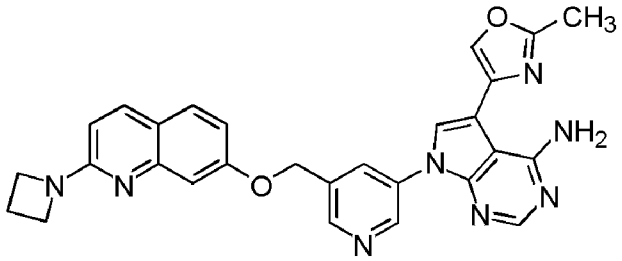
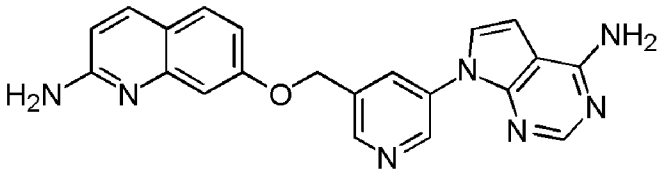
 I-224	497,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,86 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,01 (д, J=8 Гц 1H), 5,30 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,89-3,87 (м, 4H), 2,34-2,24 (м, 2H).	F
 I-225	496,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 9,19 (с, 3H), 9,01 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12(с, 1H), 8,10(с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,39-7,34 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,39 (д, J=8 Гц, 1H), 5,83 (д, J=8 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,78-3,74 (м, 4H), 2,17-2,11 (м, 2H).	F
 I-226	415,2	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 2,94 (д, J=4,4 Гц, 3H), 5,34 (с, 2H), 6,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,17-7,28 (м, 3H), 7,36-7,44 (м, 2H), 7,54-7,74 (м, 4H), 7,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H).	B

 I-227	579,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,34 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,30 (с, 6H), 2,64 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,80 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,06-3,18 (м, 4H), 3,28 (кв, J=5,4 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 6,21 (с, 1H), 6,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,64-6,74 (м, 1H), 6,80 (дд, J=14,8, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,00 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H).	C
 I-228	566,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. (т, J=7,7 Гц, 3H), 2,80 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,07-3,17 (м, 4H), 3,44 (с, 5H), 3,70 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 6,24 (с, 1H), 6,38 (дт, J=17,7, 4,6 Гц, 1H), 6,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=14,8, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,01 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,2 Гц, 1H).	C
 I-229	568,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,35 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,81 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,40-3,49 (м, 5H), 3,67-3,75 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 5,29 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 6,36 (ушир. д, J=16,6 Гц, 1H), 6,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=15,4, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (ушир. с, 1H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,96 (д, J=2,0 Гц, 1H).	B

 I-230	581,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,36 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,31 (с, 6H), 2,65 (ушир. т, J=5,9 Гц, 2H), 2,80 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,24-3,36 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 5,29 (с, 2H), 6,18 (с, 1H), 6,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,63-6,80 (м, 2H), 7,19 (ушир. с, 1H), 7,40 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 8,33 (с, 2H), 8,69 (с, 1H), 8,96 (д, J=1,7 Гц, 1H).	B
 I-231	514,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м. д. 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,69 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,44 (кв, J=5,6 Гц, 2H), 3,58 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 5,38 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,87 (ушир. с, 2H), 6,97 (м, 1H), 7,09 (дд, J=9,2, 2,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,44 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,66-8,71 (м, 1H), 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H).	B
 I-232	440,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,46 (с, 1H), 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,78 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,45 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,34-8,27 (м, 2H), 8,25-8,14 (м, 1H), 7,83 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 3,42 (с, 6H), 2,88 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B

 I-233	525,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,46 (с, 1H), 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,78 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,45 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,34-8,27 (м, 2H), 8,25-8,14 (м, 1H), 7,83 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 3,42 (с, 6H), 2,88 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,6 Гц, 3H).	B
 I-234	478,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (ушир., 1H), 7,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,24 (ушир., 1H), 7,01 (м, 3H), 6,68 (д, J=3,2 Гц, 2H), 6,26 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,94 (д, J=3,7 Гц, 3H), 2,39 (с, 3H).	B
 I-235	465,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,52 (ушир., 1H), 9,61 (ушир., 2H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,81 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,30 (с, H), 8,28 (с, H), 8,24-8,02 (м, 2H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (ушир., 1H), 7,48 (с, 1H), 7,26 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,11 (д, J=4,7 Гц, 3H).	B

 I-236	599,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,60 (с, 1H), 9,63 (ушир., 1H), 9,35 (ушир., 2H), 9,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,31 (д, J=1,9 Гц, 2H), 8,20 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,25 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,99-6,85 (м, 2H), 6,83 (д, J=3,4 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,14 (с, 3H). 3,11 (д, J=4,4 Гц, 3H),	B
 I-237	468,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69-8,65 (м, 1H), 8,43 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,86 (ушир., 2H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,08 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,35 (с, 3H), 2,38-2,33 (м, 2H).	B
 I-238	466,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,81 (с, H), 8,78 (с, H), 8,45 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,15 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,07 (т, J=7,4 Гц, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 2H).	B

 I-239	505,3	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,06 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,43 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,30 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,42 (т, J=7,7 Гц, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,46 (д, J=7,4 Гц, 2H).	B
 I-240	384,1	^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,46-8,45 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (с, 2H), 7,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,84 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,34 (с, 2H), 5,34 (с, 2H).	B

Биологические методы анализа

Стандартный анализ фермента METTL3-14

Анализ проводили в объеме 25 мкл в полипропиленовых 384-луночных микропланшетах с V-образным дном (Greiner Bio-One, кат. № 781280) при температуре окружающей среды. Оптимизированный 1× аналитический буфер представлял собой 20 мМ HEPES pH 7,5, 50 мМ KCl, 250 мкМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, 0,01% Tween, 0,01% BSG, 0,004 ед/мкл RNAseOUT (кат. № 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 преинкубировали в течение 5 мин. Реакции инициировали путем добавления субстратов - 3'-биотинилированной РНК (UCUGGACUAAA-биотин) (f.c.=100 нМ) и ^{3}H-SAM (f.c.=100 нМ). Реакции проводили в течение 30 минут и гасили избытком нерадиоактивного SAM (f.c.=15 мкМ). Затем, реакционные смеси переносили в покрытые стрептавидином флэш-планшеты, и инкубировали в течение 2 часов при 25°C. После двух циклов промывки 0,1% Tween-20, планшеты герметизировали и считывали на планшетном сцинтилляционном счетчике TopCount (PerkinElmer, Waltham, MA). Для определения кинетических параметров, время реакции оптимизировали так, чтобы измерения проводились в фазу начальной скорости реакции.

Анализ METTL1

Анализ проводили в объеме 25 мкл в полипропиленовых 384-луночных микропланшетах с V-образным дном (Greiner Bio-One, кат. №781280) при температуре окружающей среды. Оптимизированный 1× аналитический буфер представлял собой 20 мМ HEPES pH 7,5, 50 мМ KCl, 250 мкМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, 0,01% Tween, 0,01% BSG, 0,004 ед/мкл RNAseOUT (кат. № 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 преинкубировали в течение 5 мин. Реакции инициировали путем добавления субстратов - 3'-биотинилированной РНК (GCCGAGAUAGCUCAGUUGGGAGAGCGUUAGACUGAAGAUCUAAAGGUCCCUGGUUCAAUCCCGGGUUUCGGCA-биотин) (f.c.=25 нМ) и ^{3}H-SAM (f.c.=60 нМ). Реакции проводили в течение 20 минут и гасили избытком нерадиоактивного SAM (f.c.=15 мкМ). Затем, реакционные смеси переносили в покрытые стрептавидином флэш-планшеты, и инкубировали в течение 2 часов при 25°C. После двух циклов промывки 0,1% Tween-20, планшеты герметизировали и считывали на планшетном сцинтилляционном счетчике TopCount (PerkinElmer, Waltham, MA). Для определения кинетических параметров, время реакции оптимизировали так, чтобы измерения проводились в фазу начальной скорости реакции.

Анализ METTL16

Анализ проводили в объеме 25 мкл в полипропиленовых 384-луночных микропланшетах с V-образным дном (Greiner Bio-One, кат. №781280) при температуре

окружающей среды. Оптимизированный 1× аналитический буфер представлял собой 20 мМ HEPES pH 7,5, 50 мМ KCl, 1 мМ DTT, 0,01% Tween, 0,01% BSG, 0,004 ед/мкл RNAseOUT (кат. № 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 преинкубировали в течение 5 мин. Реакции инициировали путем добавления субстратов - 3'-биотинилированной РНК (CGAUACAGAGAAGAUUAGCAUACGCAAAUUCGUGAAGCG-биотин) (f.c.=50 нМ), ^{3}H-SAM (f.c.=200 нМ) и SAM без радиоактивной метки (f.c.=800 нМ). Реакции проводили в течение 20 минут и завершали избытком нерадиоактивного SAM (f.c.=100 мкМ). Затем, реакционные смеси переносили в покрытые стрептавидином флэш-планшеты, и инкубировали в течение 2 часов при 25°C. После двух циклов промывки 0,1% Tween-20, планшеты герметизировали и считывали на планшетном сцинтилляционном счетчике TopCount (PerkinElmer, Waltham, MA). Для определения кинетических параметров, время реакции оптимизировали так, чтобы измерения проводились в фазу начальной скорости реакции.

Анализ PRMT5

Анализ проводили в объеме 25 мкл в полипропиленовых 384-луночных микропланшетах с V-образным дном (Greiner Bio-One, кат. №781280) при температуре окружающей среды. Оптимизированный 1× аналитический буфер представлял собой 20 мМ Tris-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 преинкубировали в течение 5 мин. Реакции инициировали путем добавления субстратов - 3' биотинилированного гистонового пептида H4, ацетилированного по серину 1 (Ac-SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKVGGK-биотин) (f.c.= 100 нМ) и ^{3}H-SAM (f.c.= 250 нМ). Реакции проводили в течение 60 минут и гасили избытком нерадиоактивного SAM (f.c.= 15 мкМ). Затем, реакционные смеси переносили в покрытые стрептавидином флэш-планшеты, и инкубировали в течение 2 часов при 25°C. После двух циклов промывки 0,1% Tween-20, планшеты герметизировали и считывали на планшетном сцинтилляционном счетчике TopCount (PerkinElmer, Waltham, MA). Для определения кинетических параметров, время реакции оптимизировали так, чтобы измерения проводились в фазу начальной скорости реакции.

Анализ m^{6}A-mRNA методом LC-MS/MS

В 10 см чашки со средой RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, высевали 5×10^{6} клеток MOLM-13 (DSMZ), и помещали в инкубатор с контролем влажности для тканевых культур на ночь при 37°C. Для получения 8-точечной кривой дозовой зависимости с 4-кратным серийным разведением в диапазоне от 25 мкМ до 1,5 нМ и конечной концентрацией DMSO 0,25%, соединения ресуспендировали в 100% DMSO и дозированно добавляли в каждую чашку в фиксированных концентрациях, и оставляли инкубироваться в течение 24 часов при 37°C в инкубаторе с контролем влажности для тканевых культур. Клетки собирали путем центрифугирования с последующей экстракцией

мРНК с использованием набора DIRECT Dynabeads mRNA DIRECT (Life Technologies). мРНК количественно оценивали на спектрофотометре NanoDrop (Thermo Fisher Scientific) и расщепляли на отдельные нуклеозиды с использованием смеси Nucleoside Digestion Mix (New England Biolabs). Нуклеозиды количественно оценивали по времени удерживания на колонке BEH C_{18} (Waters) и изменению массы ионов «нуклеозид→основание» 282.1-150.1 (m^6A) и 268-136 (A) на тройном квадрупольном API-масс-спектрометре 6500+. Количественную оценку проводили в сравнении со стандартной кривой, полученной для чистых стандартов нуклеозидов (Selleck Chemicals), с прогоном того же набора образцов. Процентное содержание m^6A в клеточной мРНК рассчитывали как $100\times(m^6A/A)$.

Анализ пролиферации клеток MOLM-13 в течение 48 часов

Клетки MOLM-13 (DSMZ) высевали в количестве 1000 клеток на лунку в объеме 44 мкл в обработанные 384-луночные микропланшеты Falcon для культур тканей с прозрачным дном со средой RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, с использованием Multidrop Combi (ThermoFisher Scientific). Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в инкубаторе с контролем влажности для тканевых культур. Систему для манипуляций с жидкостями Mosquito® HTS использовали для подготовки промежуточного планшета с соединением/средой путем деления на 1 мкл аликвоты соединения из исходного планшета для разведения соединения (концентрации в диапазоне от 10,0 мМ до 38,0 нМ в 100% DMSO) в 384-луночный матричный планшет для скрининга с V-образным дном, содержащий 49 мкл среды с подходящей сывороткой (50-кратное разведение, 2% DMSO). Систему для манипуляций с жидкостями Apricot использовали для переноса 6,2 мкл соединений из промежуточного планшета в 384-луночный планшет Falcon для культур тканей, содержащий 44 мкл клеток (10-точечное 4-кратное разведение, перекрывающее концентрации от 25,0 мкМ до 95,1 пМ, конечная концентрация 0,25% DMSO), и помещали его в инкубатор с контролем влажности для тканевых культур при 37°C. Спустя 48 часов, с использованием Multidrop Combi в каждую лунку добавляли 25 мкл реагента Cell Titer-Glo (Promega). Планшет защищали от света и помещали на шейкер для планшетов IKA при 300 об/мин в течение 10 минут при комнатной температуре. Планшет считывали на планшетном ридере EnVision (Perkin Elmer) с использованием протокола Ultra Sensitive Luminescence. Анализ данных проводили путем нормирования необработанных данных люминесценции к средним значениям положительного контроля для стауроспорина (гибель клеток 100%) и отрицательного контроля с DMSO (гибель клеток 0%). Значение IC_{50} рассчитывали в GraphPad Prism с использованием четырех-параметрической логистической модели нелинейной регрессии.

Анализ пролиферации клеток MOLM-13 в течение 96 часов

Клетки MOLM-13 (DSMZ) высевали в количестве 600 клеток на лунку в объеме 44 мкл в обработанные 384-луночные микропланшеты Falcon для культур тканей с прозрачным дном со средой RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, с использованием Multidrop Combi (ThermoFisher Scientific). Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в инкубаторе с контролем влажности для тканевых культур. Для

предупреждения испарения или для снижения краевого эффекта в пустой планшет добавляли 50 мкл или более H_2O, накрывали, и помещали сверху на планшеты с клетками. Систему для манипуляций с жидкостями Mosquito® HTS использовали для подготовки промежуточного планшета с соединением/средой путем деления на 1 мкл аликвоты соединения из исходного планшета для разведения соединения (концентрации в диапазоне от 10,0 мМ до 38,0 нМ в 100% DMSO) в 384-луночный матричный планшет для скрининга с V-образным дном, содержащий 49 мкл среды с подходящей сывороткой (50-кратное разведение, 2% DMSO, концентрации соединений в диапазоне от 200,0 мкМ до 760,8 пМ). Систему для манипуляций с жидкостями Apricot использовали для переноса 6,2 мкл соединений из промежуточного планшета в планшет для высевания, содержащий 44 мкл клеток (8-кратное разведение, перекрывающее концентрации от 25,0 мкМ до 95,1 пМ, конечная концентрация 0,25% DMSO), и помещали его в инкубатор с контролем влажности для тканевых культур при 37°C. Спустя 48 часов, с использованием системы для манипуляций с жидкостями Integra в каждую лунку добавляли 25 мкл реагента Cell Titer-Glo (Promega). Планшет защищали от света с использованием пленки TopSeal-A (черной), покрывающей планшет полностью, добавляли белую герметизирующую дно пленку на дно всего планшета для лучшего считывания на приборе Envision, и помещали на шейкер для планшетов IKA при 300 об/мин в течение 10 минут при комнатной температуре. Планшет считывали на планшетном ридере EnVision (Perkin Elmer) с использованием протокола Ultra Sensitive Luminescence. Анализ данных проводили путем нормирования необработанных данных люминесценции к средним значениям положительного контроля для стауроспорина (гибель клеток 100%) и отрицательного контроля с DMSO (гибель клеток 0%). Значение IC_{50} рассчитывали в GraphPad Prism с использованием четырех-параметрической логистической модели нелинейной регрессии.

В Таблице 2 представлены значения IC_{50} для выбранных соединений согласно настоящему изобретению, измеренные в биохимическом методе анализа METTL3, в биохимическом методе анализа PRMT5, в биохимическом методе анализа METTL1, в биохимическом методе анализа METTL16, в методе анализа m^6A на клетках и в методе анализа пролиферации клеток MOLM-13, где каждый номер соединения соответствует номеру соединения, представленному в раскрытых выше примерах 1-240 Таблицы 1. Для биохимических методов анализа METTL3, PRMT5, METTL1 и METTL16, «A» представляет собой значение IC_{50} менее 10 нМ (т. е., IC_{50}<10 нМ); «B» представляет собой значение IC_{50}, равное или большее 10 нм, и меньшее 100 нМ (т. е., 10 нМ≤IC_{50}<100 нМ); «C» представляет собой значение IC_{50} равное или большее 100 нМ, и меньшее 1000 нМ (т. е., 100 нМ≤IC_{50}<1000 нМ); и «D» представляет собой значение IC_{50}, равное или большее 1000 нм (т. е., $IC_{50} \geq$ 1000 нМ). Для метода анализа m^6A на клетках и анализа пролиферации клеток MOLM-13 в течение 48 часов и 96 часов, «*» представляет собой значение IC_{50}, равное или большее 10 мкМ (т. е., $IC_{50} \geq$ 10 мкМ); «**» представляет собой значение IC_{50}, равное или большее 1 мкМ, и меньшее 10 мкМ (т. е. 1 мкМ≤IC_{50}<10 мкМ); и «***»представляет собой значение IC_{50}, меньшее 1 мкМ (т. е., IC_{50}<1 мкМ).

Таблица 2

Соединение №	METTL3	PRMT5	METTL1	METTL16	m^6A	Пролиферация клеток MOLM-13 в течение 48 часов	Пролиферация клеток MOLM-13 в течение 96 часов
I-1	A	D	D		***	***	
I-2		D	D				
I-3	B	D	D				
I-4		D	D				
I-5		D	D				
I-6	A	D	D			*	**
I-7	A	D	D			*	
I-8	A	D	D				
I-9	B	D	D		**	**	
I-10	A	D	D		*	*	
I-11	A	D	D		**	***	
I-12	A	D	D			**	**
I-13	B	D	D				
I-14	A	D	D		**	**	
I-15	A	D	D			**	
I-16	A	D	D		**	**	
I-17	A	D	D		*	***	
I-18	A	D	D		**	**	
I-19	B	D	D				
I-20	A	D	D		**		
I-21	C	D	D				
I-22	B	D	D				
I-23	D	D	D				
I-24	D	D	D				
I-25	A	D		D	*	*	
I-26	B	D		D			
I-27	B	D		D			
I-28	B	D	D	D			

I-29	A	D	D	D	**	***	
I-30	B	D	D	D	**	**	
I-31	D	D		D			
I-32	C	D	D	D			
I-33	C	D	D	D			
I-34	A	D	D	D	*	***	
I-35	A	D	D	D	*	***	
I-36	B	D	D	D	**	**	
I-37	B	D	D				
I-38	D	D	D				
I-39	B	D		D			
I-40	B	D		D			
I-41	D	D		D			
I-42	B	D		D		***	
I-43	B	D		D			
I-44	B	D		D			
I-45	A	D		D	*	*	
I-46	A	D		D	*	**	
I-47	A	D		D	*	*	
I-48	C	D		D			*
I-49	D	D		D			
I-50	D	D		D			
I-51	B	D		D			
I-52	A	D		D	*		
I-53	B	D		D			
I-54	C	D					
I-55	C	D		D			**
I-56	C	D		D			
I-57	C	D		D			
I-58	A	D		D	**	***	***
I-59	A	D		D	**	**	
I-60	A	D		D	**	***	
I-61	B	D	D	D			**
I-62	D	B	D	D			

I-63	D						
I-64	D	D	D	D			
I-65	B	D	D	D			
I-66	C	D	D	D			
I-67	C	D	D	D			
I-68	B	D	D	D			
I-69	D	D	D	D			
I-70	C	D	D	D	*	**	**
I-71	B	D	D	D			
I-72	C	D	D	D			
I-73	B	D	D	D			
I-74	A	D	D	D	**	**	**
I-75	C	D	D	D			**
I-76	B	D	D	D			
I-77	D	D	D	D			
I-78	B	D	D	D			
I-79	B	D	D	D			
I-80	B	D	D	D			
I-81	B	D	D	D			
I-82	C	D		D			
I-83	D	D		D			
I-84	B	D	D	D			
I-85	C	D	D	D			
I-86	B	D	D	D			
I-87	B	D	D	D		**	**
I-88	D	D	D				
I-89	A	D	D				
I-90	A	D	D		**		
I-91	B	D	D				
I-92	A	D	D		**		***
I-93	A	D	D				
I-94	A	D	D				
I-95	A	D	D		**		***
I-96	B	D	D				

I-97	A	D	D				***
I-98	B	D	D				
I-99	A	D	D				***
I-100	D	D	D				
I-101	A	D					
I-102	B	D					
I-103	B	D					
I-104	A	D			***		***
I-105	C	D					
I-106	A	D			***		***
I-107	A	D					***
I-108	A	D			**		**
I-109	A	D					***
I-110	A	D	D	D	**		
I-111	D	D	D	D			*
I-112	A	D	D	D	**		***
I-113	A	D	D	D	***		**
I-114	A	D	D	D			**
I-115	A	D	D	D	***		***
I-116	A	D	D	D			**
I-117	A	D	D	D	***		***
I-118	A	D	D	D			**
I-119	C	D	D	D			
I-120	A	D	D	D			**
I-121	A	D	D	D	**		***
I-122	A	D	D	D			***
I-123	D	D	D	D			**
I-124	B	D	D	D			**
I-125	B	D	D	D			
I-126	A	D	D	D	**		**
I-127	A	D	D	D			*
I-128	A	D	D	D	**		**
I-129	B						
I-130	B						

I-131	A						***
I-132	A						***
I-133	B						
I-134	A						***
I-135	A				**		***
I-136	A				**		***
I-137	A				**		***
I-138	A				**		***
I-139	B						
I-140	A						
I-141	A						***
I-142	B						***
I-143	A						***
I-144	A						***
I-145	A				***		***
I-146	A						***
I-147	A				*		***
I-148	B						
I-149	A						**
I-150	A						***
I-151	B						
I-152	A						***
I-153	A				***		***
I-154	A						***
I-155	A				**		***
I-156	A						**
I-157	B						
I-158	A						**
I-159	B						
I-160	B						
I-161	A						
I-162	A						**
I-163	B						
I-164	B						

I-165	B						
I-166	C						
I-167	A						***
I-168	B						
I-169	A	D					***
I-170	A	D					***
I-171	D	D					
I-172	D	D					
I-173	C	D					
I-174	B	D					
I-175	C	D					
I-176	C	D					
I-177	D	D					
I-178	D	D					
I-179	D	D					
I-180	B	D					
I-181	D	D					
I-182	A						
I-183	D	D					
I-184	D	D					
I-185	B	D					**
I-186	D	D					
I-187	C	D					
I-188	D	D					
I-189	C	D					
I-190	A	D					
I-191	D	D					
I-192	A	D					***
I-193	A	D					**
I-194	C	D					
I-195	D	D					
I-196	B	C					
I-197	C	D					
I-198	D	D					

I-199	D	D					
I-200	C	D					
I-201	C	D					
I-202	B	D					
I-203	B	D					
I-204	C	D					
I-205	D	D					
I-206	C	D					
I-207	D	D					
I-208	B	D					
I-209	D	D					
I-210	C	D					
I-211	D	D					
I-212	A	D					**
I-213	A	D					***
I-214	D	D					
I-215	D	D					
I-216	D	D					
I-217	A	D					**
I-218	D	D					
I-219	A	D					
I-220	D	D					
I-221	D	C					
I-222	D	D					
I-223	D	D					
I-224	D	D					
I-225	D	D					
I-226	B	D	D	D			
I-227	A				**		***
I-228	A						***
I-229	A						***
I-230	A				*		**
I-231	A	D					***
I-232	B	D					***

I-233	A	D			*		**
I-234	A	D	D	D	**		**
I-235	A	D	D	D			*
I-236	A				**		**
I-237	A						**
I-238	A	D					*
I-239	A	D					**
I-240	B	D	D				

Исследования *in vivo*

Далее представлены различные модели AML, которые будут использоваться для оценки взаимосвязи параметров PK/PD и эффективности соединений *in vivo*.

A. Модель подкожного ксенотрансплантата*:

Для исследования взаимосвязи параметров PK/PD, а также эффективности соединений для ингибирования роста опухоли, некоторые линии клеток AML, полученные от человека, будут протестированы на иммунокомпрометированных мышах. Соединения будут вводиться мышам с использованием подходящего пути введения и схемы дозирования в различных концентрациях, и в различные временные точки после дозирования будут отбираться образцы для оценки воздействия на плазму и опухоль (фармакокинетические измерения), а также эффекта на фармакодинамический биомаркер m^6A-мРНК, экстрагированный из опухолей в различные временные точки. Масса тела будет измеряться ежесуточно для оценки переносимости.

B. Модель диссеминированного ксенотрансплантата*:

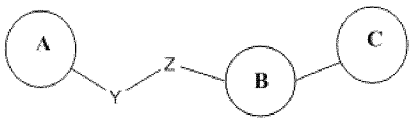
Будут проведены исследования, аналогичные описанным выше исследованиям, но отличающиеся диссеминированной моделью заболевания, достигаемой путем инъекции в хвостовую вену различных линий клеток AML человека Линии клеток могут быть помечены люциферином для визуализации всего организма для оценки тяжести заболевания при различных дозах и в разных временных точках после введения лекарства. Оценка по Каплану-Мейеру будет использована для оценки выживаемости во времени. Будут использованы другие способы оценки тяжести заболевания, такие как эффекты композиции на костный мозг и размер селезенки.

* примечание: ксенотрансплантат включает в себя как модели, полученные из линий клеток (CDX), так и модели, полученные от пациентов (PDX)

Для исследований PK/PD/эффективности *in vivo*, описанных выше, также будут использоваться различные генно-инженерные мышиные модели (GEMM) AML на иммунокомпетентных мышах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I'):



(I')

,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y выбран из O, S, $C(R^{1a})_2$, NR^{1b}, S(=O), $S(=O)_2$, $NR^{1b}C(=O)NR^{1b}$, $NR^{1b}C(=O)O$ с O, связанным с Z, и $C(R^{1b})_2C(=O)NR^{1b}$ с NR^{1b}, связанным с Z;

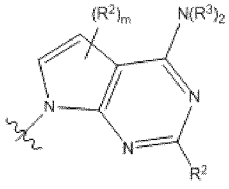
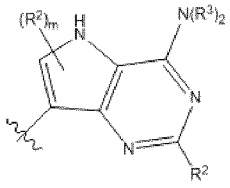
для каждого случая употребления R^{1a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и галогена;

Z выбран из O, S, NR^{1b}, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами, при условии, что если Z представляет собой O, S или NR^{1b}, то Y представляет собой $C(R^{1a})_2$;

для каждого случая употребления R^{1b} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил;

кольцо A выбрано из бензола, нафталина, бензола, конденсированного с 5-6-членным гетероциклоалкилом, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^5;

кольцо B представляет собой бензол, нафталин, 5-6-членное гетероароматическое кольцо, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^4;

кольцо C выбрано из  и  ;

для каждого случая употребления R^2 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-S(=O)R^{2a}$, $-S(=O)_2R^{2a}$, $-C(=O)R^{2a}$l, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})-C(=O)-(R^{2a})$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, необязательно замещенного $-OR^{2a}$ или $-N(R^{2a})_2$, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})_2$;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен

1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3}алкила, $-C(=O)OR^{2b}$, $-OR^{2b}$, $-N(R^{2b})_2$ и $-S(=O)_2R^{2b}$;

для каждого случая употребления R^{2b} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

для каждого случая употребления R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{3-6}циклоалкила, фенила и галогена;

для каждого случая употребления R^4 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогена, -CN, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$;

для каждого случая употребления R^{4a} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, оксо, -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 каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, оксо, галогена, -CN, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-N(R^{5a})C(=O)R^{5a}$, $-C(O)R^{5a}$ и $-C(O)OR^{5a}$;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$, -CN, C_{1-6}алкила, $-S(=O)_2R^{5b}$, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила;

или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, C_{1-4}алкила, C_{1-4}галогеналкила, C_{1-4}гидроксиалкила, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$ и $-NR^{5b}C(=O)R^{5b}$;

для каждого случая употребления R^{5b} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный фенилом; и

m равен 1 или 2.

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

Y выбран из O, S, $C(R^{1a})_2$ и NR^{1b};

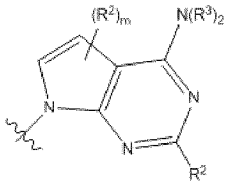
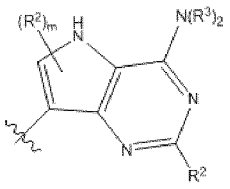
для каждого случая употребления R^{1a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и галогена;

Z выбран из O, S, NR^{1b}, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами, при условии, что если Z представляет собой O, S или NR^{1b}, то Y представляет собой $C(R^{1a})_2$;

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

кольцо A выбрано из бензола, нафталина, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^5;

кольцо B представляет собой бензол, нафталин, 5-6-членное гетероароматическое кольцо, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^4;

кольцо C выбрано из  и  ;

для каждого случая употребления R^2 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})-C(=O)-(R^{2a})$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})_2$;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3}алкила, $-C(=O)OR^{2b}$, $-OR^{2b}$ и $-N(R^{2b})_2$;

для каждого случая употребления R^{2b} независимо выбран из H и C_{1-3}алкила;

для каждого случая употребления R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{3-6}циклоалкила, фенила и галогена;

для каждого случая употребления R^4 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогена, -CN, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$;

для каждого случая употребления R^{4a} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, -

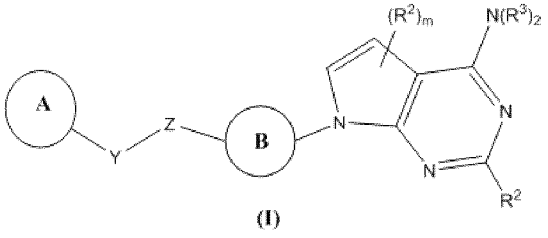
$C(=O)N(R^{5a})_2$, $-C(=O)R^{5a}$ и $-C(=O)OR^{5a}$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-C(O)R^{5a}$ и $-C(O)OR^{5a}$;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила; или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила и C_{1-4}галогеналкила;

для каждого случая употребления R^{5b} представляет собой H или C_{1-6}алкил; и

m равен 1 или 2.

3. Соединение по п. 1 или 2, где соединение представлено формулой (I):



(I)

,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y выбран из O, S, $C(R^{1a})_2$ и NR^{1b};

для каждого случая употребления R^{1a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и галогена;

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

Z выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами;

кольцо A выбрано из бензола, нафталина, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^5;

кольцо B представляет собой бензол, нафталин, 5-6-членное гетероароматическое кольцо, каждый из которых необязательно замещен 1-4 независимо выбранными R^4;

для каждого случая употребления R^2 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})-C(=O)-(R^{2a})$, где каждый из C_{1-}

$_6$алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкенила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{2a}$, $-C(=O)N(R^{2a})_2$ и $-N(R^{2a})_2$;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3}алкила, $-C(=O)OR^{2b}$, $-OR^{2b}$ и $-N(R^{2b})_2$;

для каждого случая употребления R^{2b} независимо выбран из H и C_{1-3}алкила;

для каждого случая употребления R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{3-6}циклоалкила, фенила и галогена;

для каждого случая употребления R^4 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогена, -CN, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила и C_{2-6}алкинила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$ и $-C(=O)N(R^{4a})_2$;

для каждого случая употребления R^{4a} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -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 каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-C(O)N(R^{5a})_2$, $-C(O)R^{5a}$ и $-C(O)OR^{5a}$;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{5b}$, $-N(R^{5b})_2$, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила; или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила и C_{1-4}галогеналкила;

для каждого случая употребления R^{5b} представляет собой H или C_{1-6}алкил; и

m равен 1 или 2.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой S, S(=O), $S(=O)_2$, NHC(=O)NH, NHC(=O)O с O, связанным с Z, или $CH_2C(=O)NH$ с NH, связанным с Z.

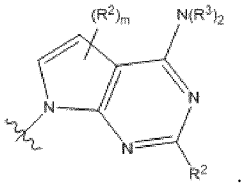
5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой O или $C(R^{1a})_2$, и для каждого случая употребления R^{1a} независимо представляет собой H или галоген.

6. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой O или CH_2.

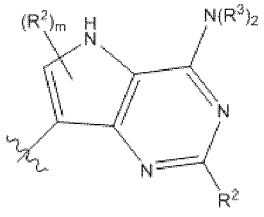
7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z выбран из C_{1-4}алкила и C_{2-4}алкенила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами.

8. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z выбран из O и NR^{1b}; и Y представляет собой $C(R^{1a})_2$, где для каждого случая употребления R^{1a} независимо представляет собой H или галоген, и R^{1b} представляет собой H или C_{1-6}алкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой CH_2; и Y представляет собой O или CH_2.

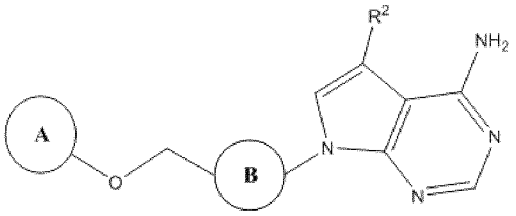
10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C представляет собой 

.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C представляет собой 

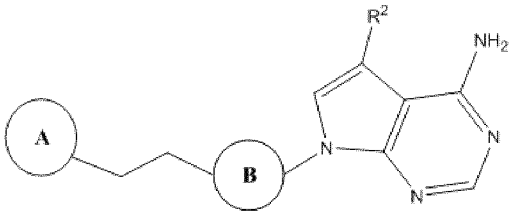
.

12. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение представлено следующей формулой:



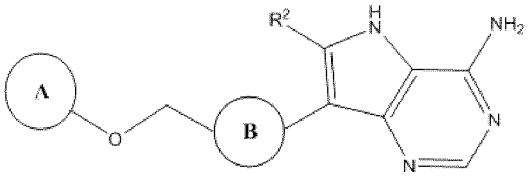
(II)

,



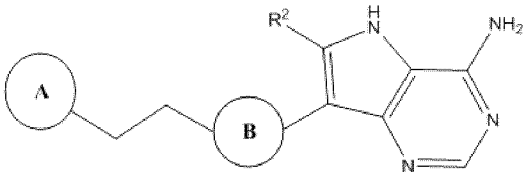
(III)

,



(IV)

или

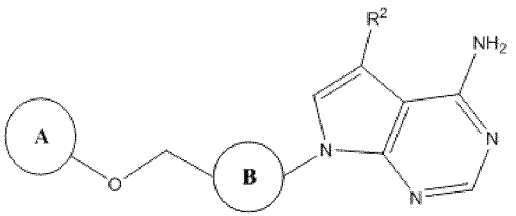


(V)

,

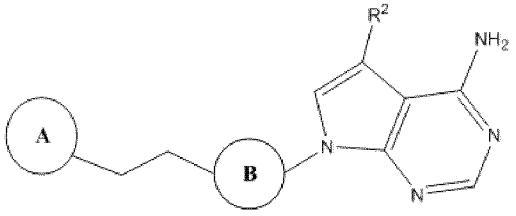
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение представлено следующей формулой:



(II)

или



(III)

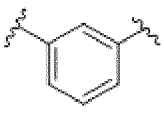
,

или его фармацевтически приемлемая соль.

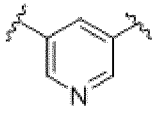
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B выбрано из бензола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, триазина, пиразола, имидазола, тиазола, оксазола, изоксазола, триазола и тетразола, каждый из которых необязательно замещен 1-2 независимо выбранными R^4.

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B выбрано из бензола, пиридина, пиразина, пиримидина, пиразола, тиазола и тиадиазола, каждый из которых необязательно замещен 1-2 независимо выбранными R^4.

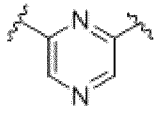
16. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B выбрано из:



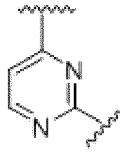
,



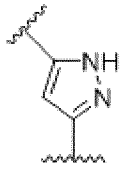
,



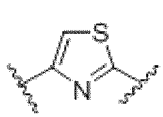
,



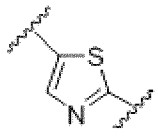
,



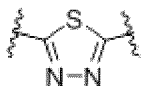
,



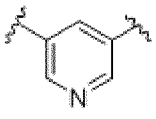
,



и



, каждый из которых необязательно замещен 1-2 независимо выбранными R^4.

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B представляет собой  , необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными R^4.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H, C_{1-6}алкил, галоген, $-N(R^{4a})_2$ или $-C(=O)N(R^{4a})_2$, где C_{1-6}алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и $-R^{4a}$; и для каждого случая употребления R^{4a} независимо выбран из H и C_{1-3}алкила.

19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H.

20. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-CH_2OH$, $-NHCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, -Br, -F, -OH и $-OCH_3$.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 9-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное 1-4 независимо выбранными группами R^5.

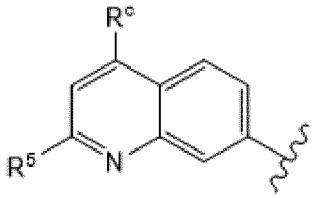
22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A выбрано из хинолина, хиназолина, фталазина, хиноксалина, циннолина, нафтиридина, пиридопиримидина, пиридопиразина, птеридина, индола, изоиндола, индолизина, индазола, бензоимидазола, бензотриазола, бензооксазола, бензоизоксазола, бензотиазола, бензофурана, изобензофурана, бензотиофена, бензотиадиазола, азаиндола, пурина, имидазопиридина, пирролопиримидина, имидазопиридазина, имидазопиразина, пиразолопиримидина, пиразолопиридина, пиразолотриазина, оксазолопиридина, изоксазолопиридина, тиазолопиридина и изотиазолопиридина, каждый из которых необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^5.

23. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A выбрано из бензола, нафталина, пиридина, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина, хинолина, хиназолина, фталазина, хиноксалина, циннолина, нафтиридина, пиридопиримидина, пиридопиразина, птеридина, индола, изоиндола, индолизина, индазола, бензоимидазола, бензотриазола, бензооксазола, бензоизоксазола, бензотиазола, бензофурана, изобензофурана, бензотиофена, бензотиадиазола, азаиндола, пурина, имидазопиридина, пирролопиримидина, имидазопиридазина, имидазопиразина, пиразолопиримидина, пиразолопиридина, пиразолотриазина, оксазолопиридина, изоксазолопиридина, тиазолопиридина и изотиазолопиридина, каждый из которых необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^5.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A выбрано из хинолина, хинозалина, хиноксалина, бензоимидазола, бензотиазола, нафтиридина, индола, пирролопиримидина и индазола, каждый из которых необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^5.

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой хинолин, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^5.

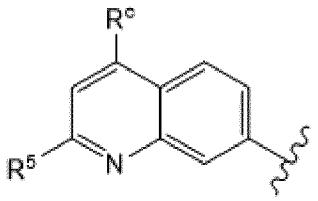
26. Соединение по любому из пп. 1 и 4-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представлено следующей формулой:



,

где R^c выбран из H, галогена, C_{1-6}алкила, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-NR^{c1}C(=O)R^{c1}$ и4-7-членного гетероциклоалкила, и для каждого случая употребления R^{c1} независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил или C_{3-6}циклоалкил, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, $-OR^{c2}$ и $-N(R^{c2})_2$; и для каждого случая употребления R^{c2} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный фенилом.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представлено следующей формулой:



,

где R^c выбран из H, галогена, C_{1-4}алкила, $-OR^{c1}$ и $-N(R^{c1})_2$, и для каждого случая употребления R^{c1} независимо представляет собой H или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OR^{c2}$ и $-N(R^{c2})_2$; и для каждого случая употребления R^{c2} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил.

28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c выбран из H, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$.

29. Соединение по любому из пп. 1 и 4-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^{5a}$, $-N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и $-NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, галогена и -CN; и

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкил, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3

заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR^{5b}, -$N(R^{5b})_2$, C_{1-3}алкила, -$S(=O)_2R^{5b}$ и C_{3-8}циклоалкила, или

два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, C_{1-4}алкила, C_{1-4}галогеналкила, C_{1-3}гидроксиалкила, -OH, -NH_2 и -$NHC(=O)CH_3$; и

R^{5b} представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный фенилом.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -OR^{5a}, -$N(R^{5a})_2$, -$NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и -$NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, галогена и -CN; и

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR^{5b}, -$N(R^{5b})_2$, C_{1-3}алкила и C_{3-8}циклоалкила, или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S; и

R^{5b} представляет собой H или C_{1-3}алкил.

31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, -$N(R^{5a})_2$ и 4-6-членного гетероциклоалкила содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил и C_{3-6}циклоалкил, где каждый из C_{1-6}алкила и C_{3-6}циклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, -OR^{5b} и -$N(R^{5b})_2$, или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S; и

каждый R^{5b} независимо представляет собой H или C_{1-3}алкил.

32. Соединение по любому из пп. 1 и 4-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, -F, -Br, NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$NHCH_2CH_3$, -$NHCH(CH_3)_2$, -$NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$, -$NHCH_2$-циклопропила, -$N(CH_3)CH_2$циклопропила, -$N(CH_3)$циклопропила, -$NHC(=O)CH_3$, -$N(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$, -$NHCH_2CH_2OCH_3$,-$N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, -$N(CH_3)CH_2CH_2OH$, -

$N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)(CH_2)_3$фенила, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)(CH_2)_5$фенила, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, циклобутила, $-(CH_2)_3$морфолина, азетидина, пирролидина, пиперазина, пиперидина, морфолина, тетрагидро-2H-пирана, 1,3-оксазинана, 5-азаспиро[2.3]гексана, 2-азаспиро[3.3]гептана и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана, где азетидин необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из оксо, -OH, NH_2, -F, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$ и $-CH_2OH$; каждый из 1,3-оксазинана и пирролидина необязательно замещен оксо; пиперазин необязательно замещен метилом; и пиперидин необязательно замещен 1-3 -F.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2$-циклопропила, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, азетидина и пирролидинила.

34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, циклобутила, $-CH_2CH_3$ и азетидина.

35. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H, галоген, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})$-C(=O)-(R^{2a}), C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{5-8}циклоалкенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкенил, фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, C_{5-8}циклоалкенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $N(R^{2a})_2$, C_{1-4}алкила, C_{1-4}галогеналкила и C_{3-6}циклоалкила;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и C_{2-6}алкенила, где каждый из C_{1-6}алкила и C_{2-6}алкенила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^{2b}$, $-OR^{2b}$ и $-N(R^{2b})_2$; и

R^{2b} представляет собой H или C_{1-3}алкил.

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из галогена, C_{3-6}циклоалкила и 5-6-членного гетероарил, где каждый из C_{3-6}циклоалкила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен галогеном, C_{1-4}алкилом и C_{1-4}галогеналкилом.

37. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H, галоген, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})$-C(=O)-(R^{2a}), C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3}алкила, C_{3-6}циклоалкила и $-N(R^{2a})_2$;

для каждого случая употребления R^{2a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила и C_{2-6}алкенила, где каждый из C_{1-6}алкила и C_{2-6}алкенила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и $-C(=O)OR^{2b}$; и

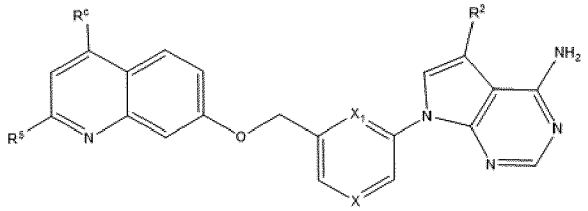
R^{2b} представляет собой H или C_{1-3}алкил.

38. Соединение по любому из пп. 1 и 4-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, -F, -Cl, -Br, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $C(=O)CH_3$, SO_2CH_3, $-S(=O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2$-циклопропила, циклопропила, циклопентила, N-дифторциклогексила, N-метилпиперидина, $-N(C(=O)CH=CH_2)(CH_2CH_2CO_2H)$, 1-метилпиразола, 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразола, тетрагидрофурана, *орто*-метоксифенила, 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразола, 2-метилфурана, фурана, замещенного $-CH_2NHCH_2CH_2SO_2CH_3$, оксазола, $-CH(CH_3)$-циклопропила, $-NHC(=O)CH_2Cl$ и $C(=O)CH_2CH_2CH_3$.

39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, 1-метилпиразола и тетрагидрофурана.

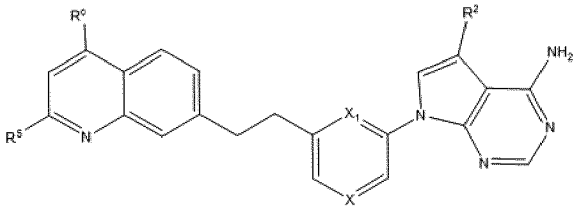
40. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, Cl, -Br, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2$-циклопропила, циклопропила, циклопентила, N-дифторциклогексила, N-метилпиперидина, 1-метилпиразола и $-N(C(=O)CH=CH_2)(CH_2CH_2CO_2H)$.

41. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:



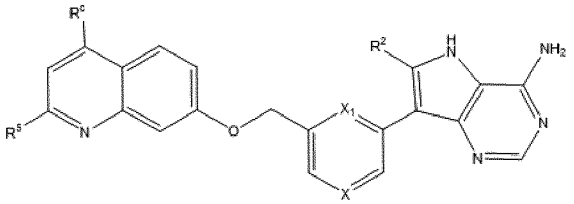
(IIA)

;



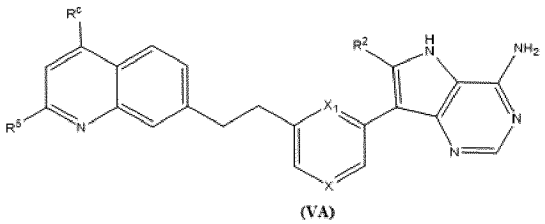
(IIIA)

;



(IVA)

; или



(VA)

,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N или CH;

X_1 представляет собой N или CH;

для каждого случая употребления R^5 независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, $-OR^{5a}$,

-$N(R^{5a})_2$, -$NR^{5a}C(=O)R^{5a}$ и -$NR^{5a}C(=O)N(R^{5a})_2$, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, галогена и -CN; и

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR^{5b}, -$N(R^{5b})_2$, C_{1-3}алкила, -SO_2C_{1-3}алкила и C_{3-8}циклоалкили, или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, C_{1-4}алкила, C_{1-4}галогеналкила, C_{1-3}гидроксиалкила, -OH, -NH_2 и -$NHC(=O)CH_3$; и

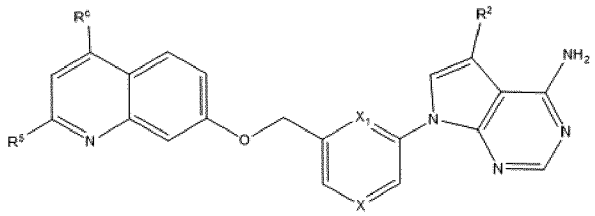
R^{5b} представляет собой H или C_{1-6}алкил, где C_{1-6}алкил необязательно замещен фенилом.

R^c выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -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 каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, -OR^{c1}, -$N(R^{c1})_2$, -$C(O)N(R^{c1})_2$, -$C(O)R^{c1}$ и -$C(O)OR^{c1}$;

для каждого случая употребления R^{c1} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, -OR^{c2} и -$N(R^{c2})_2$, или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила и C_{1-4}галогеналкила; и

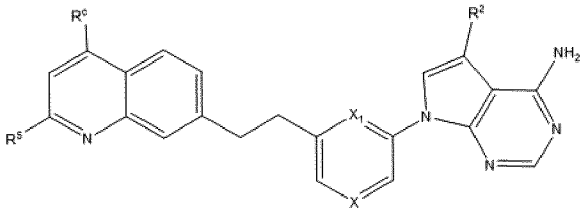
для каждого случая употребления R^{c2} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный фенилом.

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



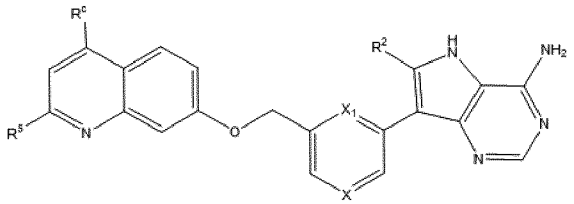
(IIA)

;



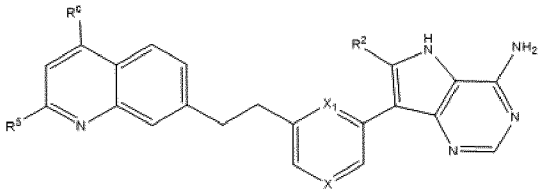
(IIIA)

;



(IVA)

; или



(VA)

,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N или CH;

X_1 представляет собой N или CH;

R^2 выбран из H, галогена, C_{1-4}алкила, C_{3-6}циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{3-6}циклоалкила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен галогеном, C_{1-4}алкилом и C_{1-4}галогеналкилом; и

R^5 представляет собой $-N(R^{5a})_2$;

для каждого случая употребления R^{5a} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O и N;

R^c выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -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 каждый из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-8}циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, -CN, $-OR^{c1}$, $-N(R^{c1})_2$, $-C(O)N(R^{c1})_2$, $-C(O)R^{c1}$ и $-C(O)OR^{c1}$; и

для каждого случая употребления R^{c1} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый из C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила и 4-7-

членного гетероциклоалкила, или два R^{c1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, N и S, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4}алкила и C_{1-4}галогеналкила.

43. Соединение по п. 41 или 42 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH, и X_1 представляет собой CH.

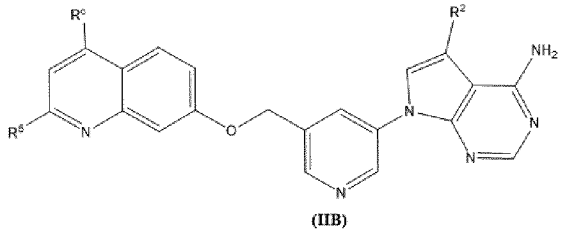
44. Соединение по п. 41 или 42 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N, и X_1 представляет собой CH.

45. Соединение по п. 41 или 42 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N, и X_1 представляет собой N.

46. Соединение по любому из пп. 41-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c выбран из H, галогена, C_{1-4}алкила, $-OR^{c1}$ и $-N(R^{c1})_2$, и для каждого случая употребления R^{c1} независимо представляет собой H или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OR^{c2}$ или $-N(R^{c2})$; и для каждого случая употребления R^{c2} независимо представляет собой H или C_{1-4}алкил.

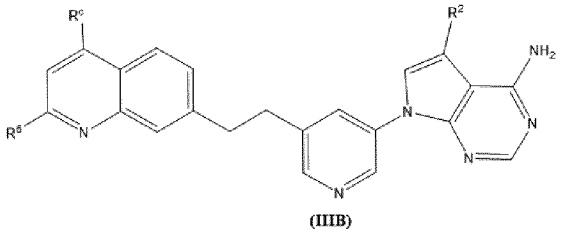
47. Соединение по любому из пп. 41-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c представляет собой H.

48. Соединение по п. 1 или 2, где соединение представлено следующей формулой:



(IIB)

; или



(IIIB)

;

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой H, 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклоалкил;

R^c представляет собой H или $-N(R^{c1})_2$;

R^{c1} представляет собой C_{1-3}алкил, необязательно замещенный $-OR^{c2}$ или $-N(R^{c2})_2$;

R^{c2} представляет собой C_{1-3}алкил;

R^5 представляет собой C_{1-3}алкил, C_{3-6}циклоалкил или $-N(R^{5a})_2$; и

для каждого случая употребления R^{5a} независимо представляет собой H или C_{1-3}алкил; или два R^{5a} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклоалкил.

49. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, 1-метилпиразол или тетрагидрофуран.

50. Соединение по п. 48 or 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, циклобутил, $-CH_2CH_3$ или азетидин,

51. Соединение по любому из пп. 48-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c представляет собой H, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ или $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

53. Способ лечения заболевания или нарушения, чувствительного к ингибированию активности METTL3 у субъекта, включающий в себя введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ по п. 53, где заболевание или нарушение представляет собой инфекцию.

55. Способ по п. 54, где инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

56. Способ по п. 53, где заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль.

57. Способ по п. 56, где злокачественная опухоль выбрана из глиобластомы, лейкоза, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли предстательной железы, колоректальной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли эндометрия, злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли легких, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли яичников, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли кости, острого лимфоцитарного лейкоза, злокачественной опухоли пищевода/верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, неходжкинской лимфомы (NHL), множественной миеломы, мезотелиомы и саркомы.

58. Способ по п. 57, где злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз.

По доверенности